

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 242912 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **430813**

(22) Data zgłoszenia: **2019.08.05**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2021.02.08 BUP 03/2021**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2023.05.15 WUP 20/2023**

(51) MKP:

C08F 126/10 (2006.01)

C08F 2/02 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:
**UNIWERSYTET ŚLĄSKI W KATOWICACH,
Katowice, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:
ANDRZEJ DZIENIA, Czeladź, PL
PAULINA MAKSYM, Gliwice, PL
KAMIL KAMIŃSKI, Sosnowiec, PL
MARIAN PALUCH, Imielin, PL
MAGDALENA TARNACKA, Bytom, PL
GRZEGORZ GARBACZ, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:
Mariusz Grzesiczak, Dąbrowa Górnicza, PL

(54) Tytuł:

Sposób otrzymywania poli(1-winylo-2-pirolidonu)

PL 242912 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania homopolimeru w postaci poli(1-winylo-2-pirolidonu), z wykorzystaniem ciśnieniowej polimeryzacji wolnorodnikowej (RP) 1-winylo-2-pirolidonu (VP), w masie, wobec korzystnych warunków ciśnienia, temperatury i stężenia termoinicjatora.

Poli(1-winylo-2-pirolidon) (PVP) jest polimerem rozpuszczalnym w roztworach wodnych, w tym fizjologicznych, dopuszczonym przez Europejską i Polską farmakopeę w przemyśle medycznym i farmaceutycznym jako składnik środków farmaceutycznych oraz substancja wypełniająca lub wiążąca. Dodatkowo ze względu na właściwości amfoteryczne, polimer ten normalizuje pH w żołądku i jelitach przez adsorpcję kwasów, powstających w wyniku fermentacji lub zasad powstałych podczas procesów gnilnych. Stąd też znalazł zastosowanie między innymi jako środek przeciwbiegunkowy. Wysokie wymagania stawiane makrocząsteczkom wykorzystywanym w medycynie zmuszają do otrzymywania polimerów nietoksycznych, kompatybilnych z ludzkimi tkankami oraz mających dobrze zdefiniowaną strukturę. Kluczowe znaczenie ma kontrolowanie podstawowych parametrów polimerów na etapie syntezy, w tym między innymi długości odpowiednich łańcuchów, mikrostruktury polimeru, a także liczby i rodzaju grup funkcyjnych. Uzyskanie polimerów dobrze zdefiniowanych jest możliwe dzięki wykorzystaniu metod polimeryzacji o charakterze „żyjącym” (polimeryzacja anionowa) lub „pseudożyjącym” (metody kontrolowanych polimeryzacji rodnikowych, CRP) [Ch. Barner-Kowollik, „Handbook of RAFT polymerization”, Wiley-Interscience. New York, (2008); K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 45 (2012) 4015]. Jednymi z najczęściej stosowanych metod CRP do polimeryzacji monomerów winylowych są polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (ATRP) oraz polimeryzacja rodnikowa z addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (RAFT). Warto zwrócić uwagę na fakt, że w metodach tych stosowane są układy katalityczne/inicjujące na bazie związków metaloorganicznych, które często wykazują pewien poziom toksyczności. W przypadku ATRP w skład układu katalitycznego wchodzi halogenki metali (głównie wykorzystywane na bazie miedzi i żelaza), z kolei w polimeryzacji RAFT są to związki na bazie siarki (głównie, di-tritosiarczany, di-, tri-tiokarbaminiany). Pomimo, iż w większości są one dopuszczone przez FDA, naukowcy dążą do zminimalizowania ilości tego typu związków lub ich całkowitego wyeliminowania i poszukiwania metod spełniających wymogi „zielonej chemii” (ang. green chemistry), które jednocześnie są na tyle efektywne by zapewnić kontrolę nad przebiegiem polimeryzacji. Dodatkowo poprzez zastosowanie metod „zielonej chemii” wyeliminowanie związków metaloorganicznych jako reagentów stwarza możliwość zmniejszenia czasochłonności i wieloetapowości procesu poprzez ominięcie etapu związanego z oczyszczaniem końcowych produktów z toksycznych metali. Warto nadmienić, iż metody te są często kosztowne i wymagają wielu powtórzeń. W odpowiedzi na powyższe zapotrzebowania w ostatnim czasie dużo uwagi poświęca się między innymi fotoindukowanej polimeryzacji organokatalitycznej, w której metale ciężkie zastąpiono wielofunkcyjnymi związkami organicznymi [M. Chen, M. Zhong and J. A. Johnson, *Chem. Rev.* 116 (2016) 10167]. Niemniej jednak, jedną z alternatyw dla modyfikacji chemicznej reagentów umożliwiającą zapewnienie kontroli nad reakcją polimeryzacji jest kompresja układu. Dotychczasowe badania potwierdziły, że prowadzenie reakcji chemicznej, w tym polimeryzacji, w warunkach podwyższonego ciśnienia znacznie zwiększa jej szybkość. Ponadto, zastosowanie polimeryzacji wysokociśnieniowej pozwala na ograniczenie kinetycznych i termodynamicznych czynników limitujących występujących w metodach kontrolowanych, które uniemożliwiają na przykład otrzymanie polimerów o bardzo dużych ciężarach cząsteczkowych. Dodatkowo metody wysokociśnieniowe przyczyniają się do znacznego uproszczenia elementów układu reakcyjnego, przez co dają możliwość prowadzenia reakcji bez konieczności stosowania rozpuszczalników, katalizatorów, a nawet inicjatorów. Tym samym metoda spełnia wymogi reakcji typu „green” [A. Dzienia, P. Maksym, M. Tarnacka, I. Grudzka-Flak, S. Golba, A. Zięba, K. Kaminski, M. Paluch, *Green Chem.* 19 (2017) 3618].

Najczęstszą metodą syntezy PVP jest klasyczna polimeryzacja rodnikowa. Choć metoda ta pozwala na uzyskanie polimerów o dużych ciężarach, nie jest ona procesem kontrolowanym, co w konsekwencji prowadzi do otrzymania produktów o niejednorodnej strukturze łańcuchów, charakteryzujących się dużym rozrzutem ciężarów cząsteczkowych (dyspersyjnością). Metody polimeryzacji wolnorodnikowej VP, w masie oraz wobec różnych rozpuszczalników umożliwiły otrzymanie PVP o dużych ciężarach $M_n = 92,4\text{--}164,0$ kg/mol ale też dużych dyspersyjnościach $\mathcal{D} = 2,30\text{--}4,79$ [D. Wan, K. Satoh, M. Kamigaito and Y. Okamoto, *Macromolecules*, 38 (2005) 10397; V. P. Torchilin, T. S., Levchenko, K. R. Whiteman, A. A. Yaroslavov, A. M., Tsatsakis, A. K. Rizos, E. V. Michailova and M. I. Shtilman, *Biomaterials*, 22 (2001) 3035]. Pierwsze próby polimeryzacji VP z zastosowaniem polimeryzacji wolnorodnikowej wobec czynników przenoszących łańcuch umożliwiły co prawda uzyskanie nieznacznej poprawy kontroli

nad przebiegiem reakcji ($\bar{M}_n = 1,8-2,5$), ale otrzymane homopolimery PVP charakteryzowały się małymi i umiarkowanymi ciężarami cząsteczkowymi ($M_n = 2,5-20,0$ kg/mol) [A. Benahmed, M. Ranger and J.C. Leroux. *Pharm. Res.*, 18 (2001), 323; T. W. Chung, K. Y. Cho, H. C. Lee, J. W. Nah, J. H. Yeo, T. Akaike and Ch. S. Cho, *Polymer*, 45 (2004) 1591]. Zastosowanie metod CRP pozwoliło na zwiększenie kontroli nad przebiegiem reakcji, jednakże makrocząsteczki o dobrze zdefiniowanych łańcuchach otrzymano tylko dla polimerów o małych i umiarkowanych ciężarach. Dodatkowo, ze względu na budowę monomeru VP, nie wszystkie techniki CRP mogły być z powodzeniem zaadoptowane. Przykładowo, obecność polarnej grupy laktamowej w monomerze przyczynia się do kompleksowania metalicznego katalizatora stosowanego w ATRP. Dlatego też tylko jedno doniesienie literaturowe wykorzystujące ATRP przedstawia kontrolowaną polimeryzację VP. Uzyskany w ten sposób PVP charakteryzował się umiarkowanym ciężarem $M_n = 18,6$ kg/mol i małą dyspersyjnością $\bar{M}_w = 1,26$ [X. Lu, S. Gong, L. Meng, Ch. Li, S. Yang and L. Zhang, *Polymer*, 48 (2007) 2835]. Więcej doniesień literaturowych raportujących kontrolowaną syntezę PVP dotyczy wykorzystania metody RAFT. Niemniej jednak otrzymane makrocząsteczki charakteryzują się umiarkowanym ciężarem cząsteczkowym $M_n = 6,4-53,0$ kg/mol oraz dyspersyjnościami w zakresie $\bar{M}_w = 1,13-2,30$, przy czym wzrost dyspersyjności obserwowano dla polimerów o ciężarze powyżej 12,0 kg/mol [D. Wan, K. Satoh, M. Kamigaito and Y. Okamoto, *Macromolecules*, 38 (2005) 10397; R. Devasia, R. L. Bindu, R. Borsali, N. Mougine and Y. Gnanou, *Macromol. Symp.*, 229 (2005) 8]. Jednakże biorąc pod uwagę dużą liczbę potencjalnych zastosowań PVP synteza tego typu polimerów o dobrze zdefiniowanych właściwościach jest w niewielkim stopniu opisana w dostępnych danych literaturowych. Warto też zwrócić uwagę na brak doniesień literaturowych o syntezie liniowych homopolimerów o M_n większym niż 100 kg/mol, jednocześnie charakteryzujących się jednorodną strukturą łańcuchów. Dlatego też handlowo dostępne PVP sprzedawane są w postaci mieszaniny polimerów o dużym rozrzucie ciężarów cząsteczkowych, co z punktu widzenia zastosowań biomedycznych nie jest wskazane. Zastosowanie wysokiego ciśnienia jako alternatywy kontrolowanych metod polimeryzacji pozwala zarówno na uzyskanie kontroli nad przebiegiem reakcji oraz na uzyskaniu makrocząstek o bardzo dużym ciężarze cząsteczkowym, przy jednoczesnym uproszczeniu układu reakcyjnego i wyeliminowaniu toksycznych katalizatorów.

Proponowanym przez autorów rozwiązaniem jest zastosowanie podwyższonego ciśnienia jako czynnika kontrolującego przebieg reakcji polimeryzacji wolnorodnikowej 1-winylo-2-pirolidonu (VP). Podstawowym celem twórców niniejszego wynalazku było opracowanie sposobu polimeryzacji VP spełniającej wymogi syntezy typu „green”, czyli bez udziału inicjatorów/katalizatorów metalicznych, z jak największym uproszczeniem układu reakcyjnego (wyeliminowanie rozpuszczalnika), prowadzącej do otrzymania PVP o dobrze zdefiniowanych parametrach makrocząsteczki. Zastosowanie sposobu według wynalazku, pozwala otrzymać liniowe, biokompatybilne polimery, poprzez prowadzenie reakcji polimeryzacji VP inicjowanej tanim, popularnym, klasycznym termoinicjatorem azobis(izobutyronitrylem) (AIBN).

Istotę wynalazku stanowi sposób otrzymywania poli(1-winylo-2-pirolidonu) (PVP), który polega na tym, że monomer w postaci 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości korzystnie powyżej 99%, miesza się z termoinicjatorem w postaci azobis(izobutyronitrylu) (AIBN) w stosunku wagowym termoinicjatora do monomeru w zakresie 0,01–0,15% wag., korzystnie, 0,10% wag., przypadającego na 1 g VP, następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury w zakresie od 50 do 70°C, korzystnie 60°C i ścisła w kapsule reaktora ciśnieniowego pod ciśnieniem o wartości w zakresie od 125 do 500 MPa, korzystnie 250 MPa, przez czas niezbędny do uzyskania pożądanego stopnia przereagowania monomeru, który zależy od stężenia inicjatora oraz ciśnienia i temperatury reakcji, przy czym dla tej samej wartości stężenia inicjatora im wyższe zastosuje się ciśnienie tym wyższe będzie przereagowanie monomeru, oraz im wyższą zastosuje się temperaturę tym wyższe będzie przereagowanie monomeru, natomiast przy tym samym ciśnieniu i temperaturze im wyższe zastosuje się stężenie inicjatora tym wyższe będzie przereagowanie monomeru. Czasy niezbędne do uzyskania pożądanego stopnia przereagowania, dla danych parametrów reakcji określone są w tabeli 1.

Korzystnie, azobis(izobutyronitryl) dodaje się w roztworze rozpuszczalnika, zwłaszcza metanolu lub acetonu lub toluenu, najkorzystniej w roztworze toluenu o stężeniu 0,2 M.

Korzystnie, po osiągnięciu zakładanego stopnia przereagowania monomeru, mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w wodzie destylowanej lub etanolu lub chloroformie, korzystnie chloroformie o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrąca się odpowiednio w zimnym acetonie lub benzenie lub eterze dietylowym, korzystnie eterze dietylowym o czystości do analizy [cz.d.a], przy czym korzystnie w celu lepszego oczyszczenia produktu, czynności te wykonuje się więcej niż jednokrotnie.

Korzystnie, po wytrąceniu polimeru suszy się go do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem.

W zależności od wykorzystywanej komory ciśnieniowej, możliwa jest kontrola konwersji monomeru z wykorzystaniem szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej lub spektroskopii w podczerwieni lub Ramanowskiej. Do określenia stopnia przereagowania monomeru oraz potwierdzenia struktury otrzymanego polimeru wykorzystano spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego protonów stosując deuterowany chloroform jako rozpuszczalnik oraz tetrametylosilan jako wzorzec (^1H NMR, CDCl_3 , 600 MHz, Bruker Ascend). Widmo ^1H NMR polimeru otrzymanego z użyciem sposobu według wynalazku przedstawiono na rysunku (fig. 1).

Sposób według wynalazku zakłada kontrolowanie szybkości polimeryzacji zastosowanym ciśnieniem w zakresie od 125 do 500 MPa i ilością użytego stężenia termoinicjatora, w zakresie 0,01–0,15% wag. Reakcje prowadzone wobec największej ilości termoinicjatora – 0,15% wag. AIBN charakteryzowały się największą szybkością, z kolei polimeryzacje prowadzone wobec najmniejszego stężenia termoinicjatora – 0,01% wag. AIBN charakteryzowały się najmniejszą szybkością, co przekładało się również w tym przypadku na wydłużenie czasu reakcji. Przykładowo, dla reakcji prowadzonej wobec 0,01% wag. AIBN uzyskano konwersję 29% po 48 h, co było porównywalne do stopnia przereagowania VP (23%) uzyskanego dla stężenia 0,15% wag. po znacznie krótszym czasie, to jest po 1 h. Na uwagę zasługuje fakt, że piętnastokrotne zmniejszenie stężenia AIBN promuje otrzymywanie polimerów o dłuższych i bardziej jednorodnych łańcuchach ($M_n = 220\text{--}250$ kg/mol), o czym świadczą umiarkowane wartości dyspersyjności $\mathcal{D} = 1,47\text{--}1,55$. Poprzez zmniejszenie stężenia termoinicjatora, przekładającego się na zmniejszenie stężenia propagujących makrorodników w układzie rodnikowym możliwe jest niejako odtworzenie dla klasycznej wysokociśnieniowej polimeryzacji rodnikowej warunków polimeryzacji typu CRP o charakterze „pseudożyjącym”. O kontrolowanym, „pseudożyjącym” przebiegu reakcji polimeryzacji wysokociśnieniowej prowadzonej wobec stężeń termoinicjatora według wynalazku świadczą liniowy przebieg półlogarytmicznej zależności zmiany stężenia monomeru w funkcji czasu (fig. 2) oraz liniowy wzrost ciężaru cząsteczkowego wraz z konwersją (fig. 3).

Wykorzystanie sposobu prowadzenia polimeryzacji według wynalazku pozwala na uzyskanie homopolimerów PVP o dobrze zdefiniowanej strukturze, o czym świadczą małe i umiarkowane wartości dyspersyjności $\mathcal{D} = 1,41\text{--}2,05$, czyli polimerów o parametrach niemożliwych do uzyskania poprzez zastosowanie klasycznej polimeryzacji wolnorodnikowej w ciśnieniu atmosferycznym. Dla porównania wykonano analogiczne reakcje w ciśnieniu atmosferycznym ($p = 0,1$ MPa) uwzględniające wartości temperatury 60°C oraz stężeń inicjatora wynoszących odpowiednio 0,15 i 0,10% wag. (tabela 2). Jak przedstawiono na rysunku (fig. 4) nieliniowe przebiegi półlogarytmicznej zależności zmiany stężenia monomeru w funkcji czasu oraz wzrostu ciężaru cząsteczkowego wraz z konwersją potwierdzają występowanie reakcji terminacji i niekontrolowany przebieg procesu w ciśnieniu atmosferycznym.

Prezentowane w sposobie według wynalazku wartości ciężarów cząsteczkowych, wyznaczono w oparciu o analizę chromatografii żelowej z użyciem standardów polistyrenowych wobec DMF domieszkowanego bromkiem litu jako eluentu. Przykładowe chromatogramy żelowe polimerów PVP uzyskanych w ciśnieniach atmosferycznym i wysokim ($p = 250$ MPa) przedstawiono na rysunku (fig. 5). Monomodalny i symetryczny pik polimeru otrzymanego w warunkach wysokiego ciśnienia potwierdza uzyskanie kontroli nad przebiegiem reakcji. Dla porównania pik polimeru otrzymanego w warunkach niekontrolowanych, to jest w ciśnieniu atmosferycznym charakteryzuje się bimodalnym przebiegiem.

Przy określonych warunkach termodynamicznych prowadzenia procesu, to jest ciśnieniu korzystnie 250 MPa i temperaturze korzystnie 60°C oraz określonym stężeniu termoinicjatora w zakresie 0,01–0,15% wag., korzystnie 0,10% wag. możliwe było uzyskanie stopnia przereagowania VP aż do 79%. Uzyskanie większych konwersji VP utrudniała w tym przypadku zbyt duża lepkość układu reakcyjnego wynikająca z zadanych warunków podwyższonego ciśnienia i prowadzenia reakcji w masie, bez udziału rozpuszczalnika. W związku z tym, występująca w sposobie polimeryzacji według wynalazku terminacja najprawdopodobniej wynika ze zbyt dużej lepkości mieszaniny reakcyjnej, a nie jest efektem dwucząsteczkowej rekombinacji. W przedstawionym sposobie otrzymywania PVP nie zastosowano polarnego rozpuszczalnika, aby uniknąć wystąpienia ubocznej reakcji przeniesienia łańcucha na rozpuszczalnik, jaka może być faworyzowana przez wysokie ciśnienie. Ponadto wyeliminowano możliwość powstawania dodatkowych oddziaływań między polarnym monomerem a cząsteczkami rozpuszczalnika, które występują w znanych przemysłowo sposobach otrzymywania PVP. Warto dodać, że reakcje zachodzące przy udziale rozpuszczalnika przebiegają z większą szybkością w odniesieniu do reakcji prowadzonych w masie, co może wpłynąć niekorzystnie na kontrolę procesu polimeryzacji.

Sposób według wynalazku obejmuje chemicznie czystą metodę otrzymywania PVP bez obecności związków metali oraz związków metaloorganicznych. Nietoksyczność zastosowanej metody polimeryzacji poprzez zredukowanie reagentów do monomeru oraz termoinicjatora i tym samym wyeliminowanie z układu reakcyjnego toksycznych metaloorganicznych katalizatorów, przy jednoczesnym uzyskaniu wysokich konwersji (do 79%) pozwala na uzyskanie hydrofilowych homopolimerów PVP o dobrze zdefiniowanych parametrach makrocząsteczki. Dodatkowo, zastosowanie podwyższonego ciśnienia jako alternatywnego katalizatora reakcji chemicznych oraz taniego, nietoksycznego termoinicjatora, pozwala na znaczące zmniejszenie kosztów prowadzenia procesu. Obniżone również są wymagania dotyczące poziomu skomplikowania procesu technologicznego, co przekłada się na zwiększenie jego opłacalności, w stosunku do reakcji katalizowanych chemicznie. Znane i dotychczas opisane w literaturze polimery PVP, a także związki handlowo dostępne nie charakteryzowały się takimi parametrami jakimi uzyskali autorzy niniejszego wynalazku. Wykonane badania kinetyki reakcji oraz własności fizykochemicznych produktu, pozwoliło na kompleksowe zobrazowanie procesu technologicznego w skali laboratoryjnej.

Opracowanie wysokociśnieniowej, nietoksycznej syntezy PVP według wynalazku istotnie przysłuży się technologii farmaceutycznej. Mając tu na myśli szeroko stosowany PVP jako składnik pomocniczy w formulacji leków, a także wykorzystany jako substancja stabilizująca amorficzną substancję aktywną APIs (ang. Active Pharmaceutical Ingredient). Warunki prowadzenia reakcji określone w sposobie według wynalazku zostały tak dobrane aby uzyskać produkt o jak najlepszych parametrach (duży zakres ciężaru cząsteczkowego, małe i umiarkowane wartości dyspersyjności). Należy podkreślić, że wysokie ciśnienie wpływa na każdą reakcję elementarną polimeryzacji wolnorodnikowej (inicjacja, propagacja, przeniesienie łańcucha, terminacja). Niektóre z powyższych reakcji są faworyzowane przez ciśnienie i przebiegają z większą szybkością (np. propagacja, przeniesienie łańcucha), a inne są hamowane (np. terminacja). Kluczowe w przypadku prowadzenia reakcji w warunkach wysokociśnieniowych jest odpowiednie dobranie wszystkich reagentów (rodzaj monomeru, typ inicjatora, rodzaj rozpuszczalnika lub jego brak) oraz odpowiedniej wartości ciśnienia. Przykładowo, zastosowanie zbyt dużego ciśnienia będzie hamować proces polimeryzacji, co wynika ze zmieniających się wartości temperatur przejść fazowych i może prowadzić do krystalizacji monomeru. Dobór odpowiednich reagentów oraz parametrów reakcji wysokociśnieniowej wymaga wielu badań i analiz oraz wyciągania twórczych wniosków. W rozwiązaniu według niniejszego wynalazku zastosowano warunki termodynamiczne reakcji zapewniające uzyskanie czystego produktu o bardzo dobrych parametrach fizyko-chemicznych.

Sposób według wynalazku zostanie bliżej przedstawiony na poniższych przykładach oraz na rysunku, na którym fig. 1 przedstawia widmo ^1H NMR polimeru otrzymanego sposobem według wynalazku (przykład 2b), (CDCl_3 , 600 MHz), fig. 2 – wykres półlogarytmicznej zależności $\ln[M_0]/[M]$ zmiany stężenia monomeru w funkcji czasu dla reakcji polimeryzacji VP prowadzonych w warunkach wysokiego ciśnienia, wobec różnego stężenia AIBN (0,01–0,15% wag.), fig. 3 – wykres zależności M_n w funkcji konwersji oraz dyspersyjności w funkcji konwersji dla PVP otrzymanych w polimeryzacji wysokociśnieniowej wobec różnych wartości stężeń termoinicjatora, w zakresie 0,01–0,15% wag., fig. 4 – (a) wykres półlogarytmicznej zależności $\ln[M_0]/[M]$ zmiany stężenia monomeru w funkcji czasu dla reakcji polimeryzacji VP prowadzonych w warunkach ciśnienia atmosferycznego, wobec stężenia AIBN 0,10% wag. i 0,15% wag., (b) wykres zależności M_n w funkcji konwersji oraz dyspersyjności w funkcji konwersji dla PVP otrzymanych w polimeryzacji w ciśnieniu atmosferycznym wobec stężenia termoinicjatora 0,15% wag. i 0,10% wag., fig. 5 – chromatogramy GPC polimerów PVP otrzymanych pod ciśnieniem 250 MPa wobec ilości AIBN 0,15% wag. (przykład 1b) oraz w ciśnieniu atmosferycznym (przykład 1a); DMF + 10 mM LiBr.

Przykład 1.

Sposób polimeryzacji według wynalazku, to jest, prowadzonej w podwyższonym ciśnieniu z dodatkiem termoinicjatora.

Do handlowo dostępnego monomeru 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości powyżej 99%, dodano handlowo dostępny toluenowy roztwór AIBN (0,2 M) jako termoinicjator, w ilości 46,7 μl na 1 g VP. Przygotowaną mieszaninę reakcyjną przelano do kapsuły reakcyjnej, którą następnie umieszczono w komorze ciśnieniowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C i ciśnieniu 250 MPa w różnych ramach czasowych 0,5 h–10 h. Po określonym czasie reakcji mieszaninę reakcyjną rozpuszczano w chloroformie o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrącono w zimnym eterze dietylowym o czystości do analizy [cz.d.a]. W celu lepszego oczyszczenia produktu, powyżej opisaną czynność wykonano dwukrotnie, po czym polimer suszono na linii Schlenka do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymano polimery o umiarkowanych i dużych ciężarach cząsteczkowych $M_n = 37,2\text{--}280,6$ kg/mol oraz małych i umiarkowanych dyspersyjnościach $\bar{D} = 1,41\text{--}2,01$, z konwersją w zakresie 23–70%. Parametry otrzymanych po odpowiednim czasie polimerów, przedstawiono w tabeli 1.

Przykład 2.

Do handlowo dostępnego monomeru 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości powyżej 99%, dodano handlowo dostępny toluenowy roztwór AIBN (0,2 M) jako termoinicjator, w ilości 30,4 μl na 1 g VP. Przygotowaną mieszaninę reakcyjną przelano do kapsuły reakcyjnej, którą następnie umieszczono w komorze ciśnieniowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C i ciśnieniu 250 MPa w różnych ramach czasowych 0,5 h–15 h. Po określonym czasie reakcji mieszaninę reakcyjną rozpuszczano w chloroformie o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrącono w zimnym eterze dietylowym o czystości do analizy [cz.d.a]. W celu lepszego oczyszczenia produktu, powyżej opisaną czynność wykonano dwukrotnie, po czym polimer suszono do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano polimery o umiarkowanych i dużych ciężarach cząsteczkowych $M_n = 66,2\text{--}279,3$ kg/mol oraz małych i umiarkowanych dyspersyjnościach $\bar{D} = 1,48\text{--}1,88$, z konwersją w zakresie 16–79%. Parametry otrzymanych po odpowiednim czasie polimerów, przedstawiono w tabeli 1.

Przykład 3.

Do handlowo dostępnego monomeru 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości powyżej 99%, dodano handlowo dostępny toluenowy roztwór AIBN (0,2 M) jako termoinicjator, w ilości 15,2 μl na 1 g VP. Przygotowaną mieszaninę reakcyjną przelano do kapsuły reakcyjnej, którą następnie umieszczono w komorze ciśnieniowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C i ciśnieniu 250 MPa w różnych ramach czasowych 2 h–24 h. Po określonym czasie reakcji mieszaninę reakcyjną rozpuszczano w chloroformie o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrącono w zimnym eterze dietylowym o czystości do analizy [cz.d.a]. W celu lepszego oczyszczenia produktu, powyżej opisaną czynność wykonano dwukrotnie, po czym polimer suszono do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano polimery o umiarkowanych i dużych ciężarach cząsteczkowych $M_n = 44,9\text{--}275,6$ kg/mol oraz małych i umiarkowanych dyspersyjnościach $\bar{D} = 1,41\text{--}1,93$, z konwersją w zakresie 18–77%. Parametry otrzymanych po odpowiednim czasie polimerów, przedstawiono w tabeli 1.

Przykład 4.

Do handlowo dostępnego monomeru 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości powyżej 99%, dodano handlowo dostępny toluenowy roztwór AIBN (0,2 M) jako termoinicjator, w ilości 3 μl na 1 g VP. Przygotowaną mieszaninę reakcyjną przelano do kapsuły reakcyjnej, którą następnie umieszczono w komorze ciśnieniowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C i ciśnieniu 250 MPa w różnych ramach czasowych 22 h–120 h. Po określonym czasie reakcji mieszaninę reakcyjną rozpuszczano w wodzie destylowanej o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrącono w zimnym acetonie o czystości do analizy [cz.d.a]. W celu lepszego oczyszczenia produktu, powyżej opisaną czynność wykonano dwukrotnie, po czym polimer suszono do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano polimery o umiarkowanych i dużych ciężarach cząsteczkowych $M_n = 220,1\text{--}250,5$ kg/mol oraz małych i umiarkowanych dyspersyjnościach $\bar{D} = 1,47\text{--}1,54$, z konwersją w zakresie 17–29%. Parametry otrzymanych po odpowiednim czasie polimerów, przedstawiono w tabeli 1.

Przykład 5.

Do handlowo dostępnego monomeru 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości powyżej 99%, dodano handlowo dostępny toluenowy roztwór AIBN (0,2 M) jako termoinicjator, w ilości 30,4 μl na 1 g VP. Przygotowaną mieszaninę reakcyjną przelano do kapsuły reakcyjnej, którą następnie umieszczono w komorze ciśnieniowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 50°C i ciśnieniu 500 MPa przez 0,5 h. Po określonym czasie reakcji mieszaninę reakcyjną rozpuszczano w etanolu o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrącono w benzenie o czystości do analizy [cz.d.a]. W celu lepszego oczyszczenia produktu, powyżej opisaną czynność wykonano dwukrotnie, po czym polimer suszono do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano polimer o umiarkowanym ciężarze cząsteczkowym 16,2 kg/mol i małej dyspersyjności $\bar{D} = 1,38$, z konwersją wynoszącą 5%. Parametry otrzymanego polimeru przedstawiono w tabeli 1.

Przykład 6.

Do handlowo dostępnego monomeru 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości powyżej 99%, dodano handlowo dostępny toluenowy roztwór AIBN (0,2 M) jako termoinicjator, w ilości 30,4 μl na 1 g VP. Przygotowaną mieszaninę reakcyjną przelano do kapsuły reakcyjnej, którą następnie umieszczono

w komorze ciśnieniowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 70°C i ciśnieniu 125 MPa przez 0,5 h. Po określonym czasie reakcji mieszaninę reakcyjną rozpuszczano w chloroformie o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrącono w zimnym eterze dietylowym o czystości do analizy [cz.d.a]. W celu lepszego oczyszczenia produktu, powyżej opisaną czynność wykonano dwukrotnie, po czym polimer suszono do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano polimer o dużym ciężarze cząsteczkowym 230,4 kg/mol i umiarkowanej dyspersyjności $\bar{D} = 1,38$, z konwersją wynoszącą 65%. Parametry otrzymanego polimeru przedstawiono w tabeli 1.

Przykład 7.

Niniejszy przykład opisuje reakcję poza zakresem wynalazku, prowadzoną w ciśnieniu atmosferycznym, w celu porównania i wykazania, że reakcje prowadzone sposobem według wynalazku są zdecydowanie bardziej efektywne.

Do handlowo dostępnego monomeru 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości powyżej 99%, dodano handlowo dostępny toluenowy roztwór AIBN (0,2 M) jako termoinicjator, w ilości 46,7 μl na 1 g VP lub 30,4 μl na 1 g VP. Przygotowaną mieszaninę reakcyjną przelano do kolby okrągłodennej o pojemności 50 ml, którą następnie umieszczono w łaźni olejowej. Reakcję prowadzono w temperaturze 60°C i ciśnieniu atmosferycznym 0,1 MPa w atmosferze gazu inertnego (argon 2.0), w różnych ramach czasowych 0,5 h–4 h. Po określonym czasie reakcji mieszaninę reakcyjną rozpuszczano w chloroformie o czystości do analizy [cz.d.a], po czym polimer wytrącono w zimnym eterze dietylowym o czystości do analizy [cz.d.a]. W celu lepszego oczyszczenia produktu, powyżej opisaną czynność wykonano dwukrotnie, po czym polimer suszono do stałej masy w temperaturze pokojowej, pod zmniejszonym ciśnieniem. W zależności od początkowego stężenia inicjatora otrzymano polimery o umiarkowanych i dużych ciężarach cząsteczkowych oraz dużych dyspersyjnościach, to jest $M_n = 72,5\text{--}108,9$ kg/mol, $\bar{D} = 1,70\text{--}2,21$, konwersje w zakresie 9–44% (dla 0,15% wag. AIBN), lub $M_n = 88,9\text{--}144,4$ kg/mol, $\bar{D} = 1,70\text{--}1,96$, konwersje w zakresie 6–36% (dla 0,10% wag. AIBN). Parametry otrzymanych po odpowiednim czasie polimerów, przedstawiono w tabeli 2. Uzyskane wyniki syntezy PVP w warunkach ciśnienia atmosferycznego istotnie świadczą o braku kontroli nad przebiegiem reakcji i niemożności otrzymania polimeru o dobrze zdefiniowanych parametrach. Uzyskane produkty charakteryzują się dużo gorszymi parametrami makrocząsteczki, co wynika z tworzących się w trakcie reakcji dodatkowych frakcji polimerów o różnych długościach łańcucha. Duże wartości dyspersyjności oraz bimodalny sygnał na chromatogramie żelowym potwierdzają proces niekontrolowany. Jest to dodatkowym potwierdzeniem, że rozwiązanie według wynalazku prowadzone w warunkach wysokociśnieniowych jest zdecydowanie bardziej efektywne.

Sposób według wynalazku opisany w powyższych przykładach w zależności od stężenia użytego termoinicjatora (0,01–0,15% wag.) i czasu prowadzenia reakcji (0,5 h–120 h) pozwala na uzyskanie liniowych, hydrofilowych homopolimerów o szerokim zakresie ciężarów cząsteczkowych $M_n = 37,2\text{--}280,6$ kg/mol, przy osiągnięciu konwersji rzędu 11–78%. Zwiększanie stężenia termoinicjatora w mieszaninie reakcyjnej przekłada się na zwiększenie szybkości reakcji, a w konsekwencji pozwala na uzyskanie produktu o podobnym ciężarze cząsteczkowym w krótszym czasie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania poli(1-winylo-2-pirolidonu) **znamienny tym**, że monomer w postaci 1-winylo-2-pirolidonu (VP) o czystości korzystnie powyżej 99%, miesza się z termoinicjatorem w postaci azobis(izobutyronitrylu) (AIBN) w stosunku wagowym termoinicjatora do monomeru w zakresie 0,01–0,15% wagowego, korzystnie, 0,10% wagowego, przypadającego na 1 g VP, następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do temperatury w zakresie od 50 do 70°C, korzystnie 60°C i ścisła w kapsule reaktora ciśnieniowego pod ciśnieniem o wartości w zakresie od 125 do 500 MPa, korzystnie 250 MPa, przez czas niezbędny do uzyskania pożądanego stopnia przereagowania monomeru.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że azobis(izobutyronitryl) dodaje się w roztworze rozpuszczalnika, zwłaszcza metanolu lub acetonu lub toluenu, najkorzystniej w roztworze toluenu o stężeniu 0,2 M.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że po osiągnięciu zakładanego stopnia przereagowania monomeru, mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w wodzie destylowanej lub etanolu lub chloroformie, korzystnie chloroformie o czystości do analizy, po czym polimer wytrąca się

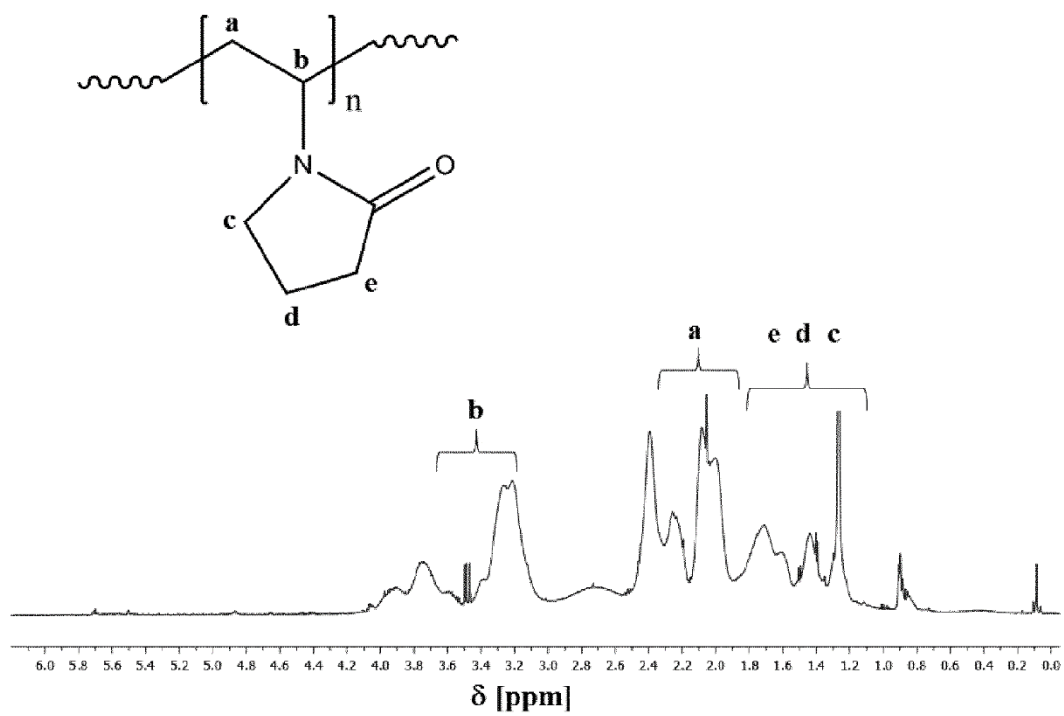


Fig. 1

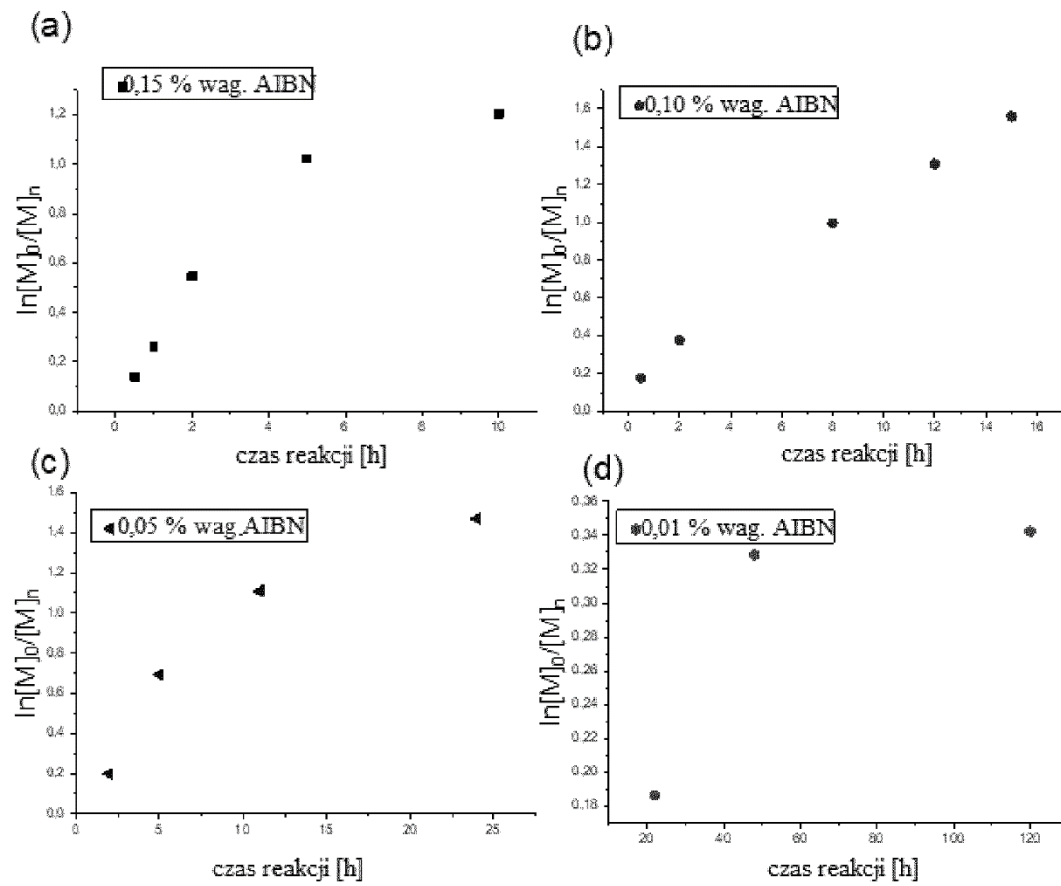


Fig.2

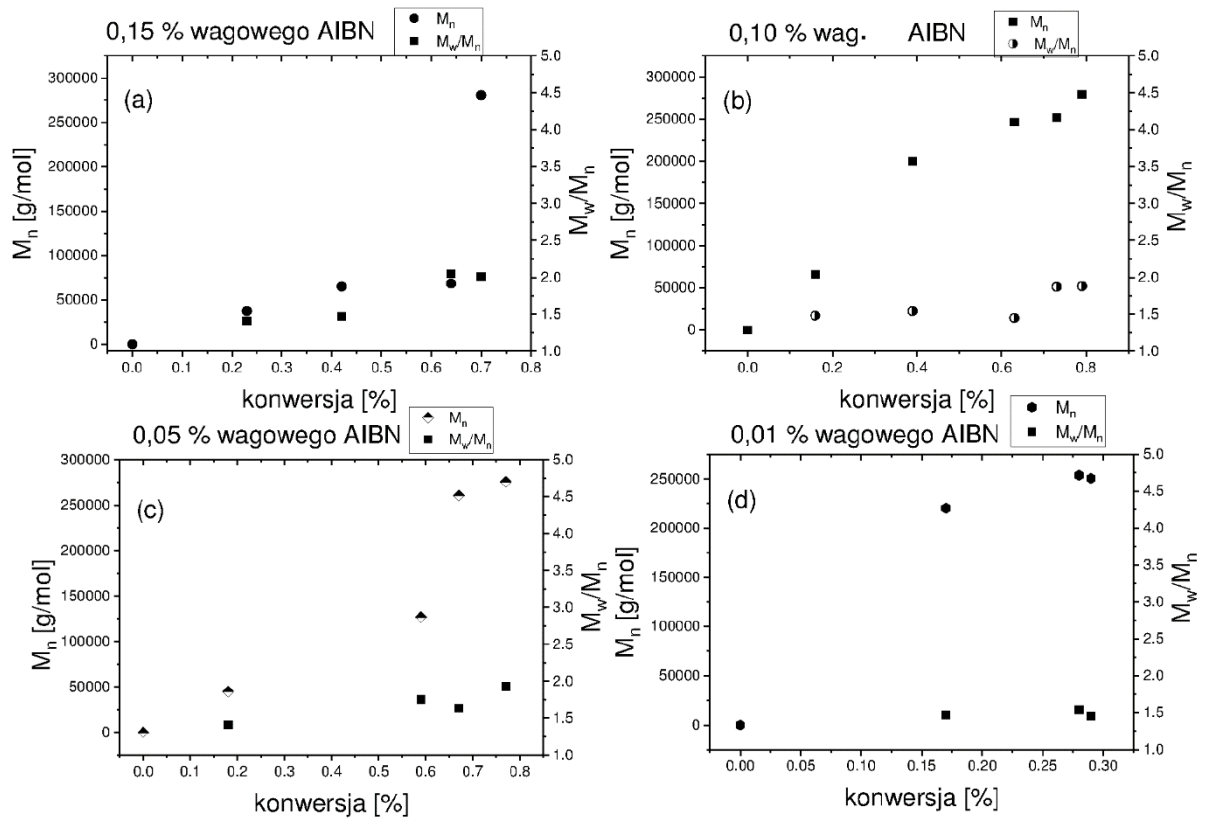


Fig. 3

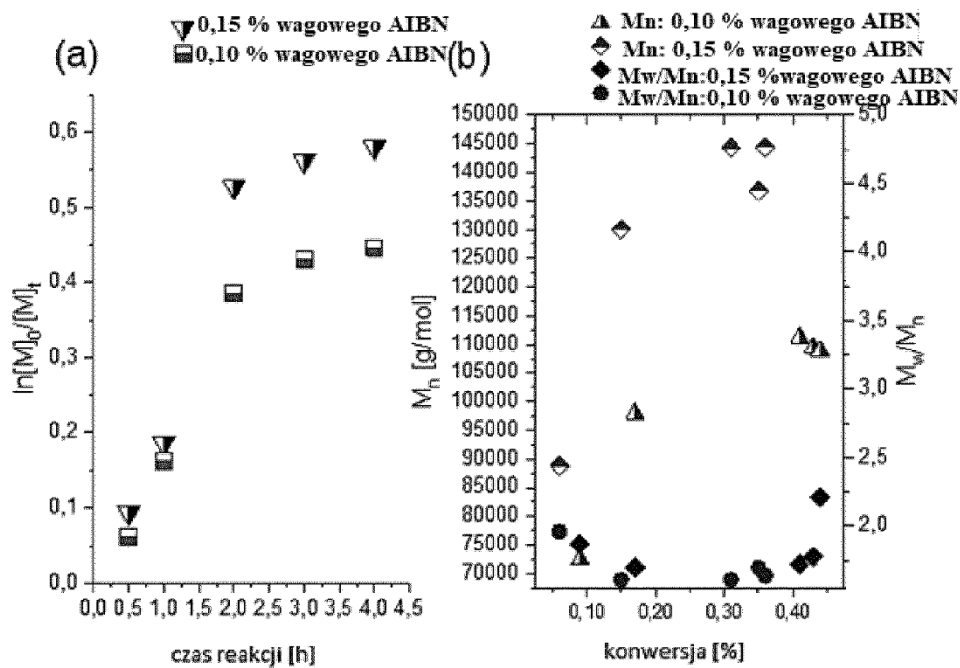


Fig. 4

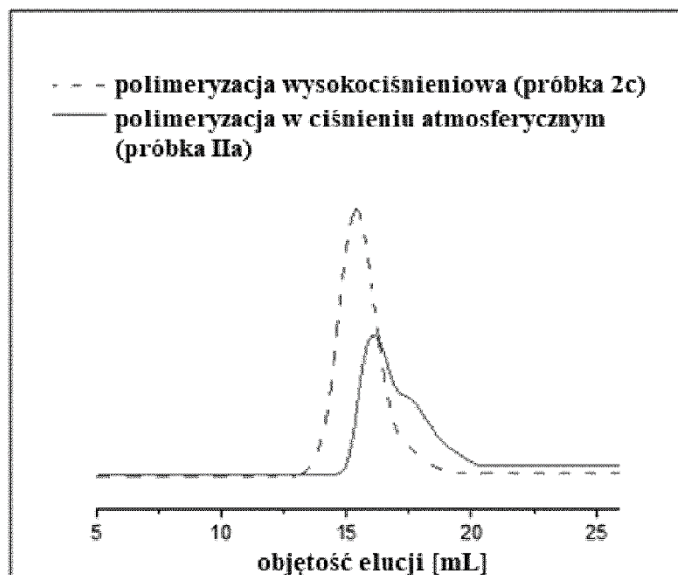


Fig. 5