

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный технический университет»

На правах рукописи

Ильичева Наталья Сергеевна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ НА
ОСНОВЕ ЯБЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭФИРОВ**

1.4.7. Высокомолекулярные соединения

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель
профессор, д.х.н.
Красных Евгений Леонидович

Самара – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОНОМЕРОВ И БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ КИСЛОТ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	10
1.1. Способы получения полиэфиров.....	10
1.1.1. Полиэфиры на основе яблочной кислоты	10
1.1.2. Полиэфиры на основе янтарной кислоты.....	21
1.1.3. Катализаторы поликонденсации для получения полиэфиров	28
1.2. Способы получения мономеров	32
1.2.1. Яблочная кислота.....	32
1.2.2. Янтарная кислота	35
1.2.3. 1,4-Бутандиол	39
1.2.4. Сложные эфиры как мономеры	42
1.3. Выводы по анализу литературных данных	53
Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	56
2.1. Объекты исследований	56
2.2. Методика поликонденсации яблочной кислоты/дибутилмалата с диолами	58
2.3. Методика синтеза поликонденсации янтарной кислоты с яблочной кислотой/дибутилмалатом	59
2.4. Методика этерификации сложных эфиров яблочной кислоты спиртами C ₁ -C ₅	61
2.5. Методика проведения кинетических исследований этерификации яблочной кислоты н-бутанолом	62
2.6. Методы анализа полиэфиров	63
2.6.1. Определение доли янтарной кислоты.....	63
2.6.2. Определение характеристической вязкости	64
2.6.3. Исследование структуры и состава синтезированных полиэфиров	64
2.6.4. Определение теплофизических свойств	64
2.6.5. Определение краевого угла смачивания	65
2.6.6. Изучение поверхности полимера	65

2.6.7. Определение твердости по Шору.....	65
2.6.8. Исследование гидролитической деструкции полученных материалов	66
2.7. Методы анализа сложных эфиров	66
2.7.1. Идентификация и анализ сложных эфиров яблочной кислоты	66
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	67
3.1. Выбор и обоснование сложного эфира яблочной кислоты для синтеза полиэфиров	67
3.1.1. Синтез и анализ дибутилового эфира яблочной кислоты на разных катализаторах	69
3.1.2. Изучение кинетических параметров реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом	73
3.2. Определение условий синтеза и установление влияние природы исходных мономеров на структуры полиэфиров.....	77
3.2.1. Подбор оптимальной температуры синтеза полиэфира яблочной кислоты с 1,4-бутандиолом.....	77
3.2.2. Поликонденсация яблочной кислоты и ее сложного эфира с диолами	83
3.2.3. Сополиконденсация янтарной кислоты, яблочной кислоты/дибутилмалата с 1,4-бутандиолом.....	86
3.3. Влияние соотношения сомономеров на физико-механические и термические свойства	92
3.4. Исследование влияния состава и структуры сополимера на скорость биоразложения в широком диапазоне рН.....	97
3.5. Влияние метансульфоновой кислоты на скорость поликонденсации/полиперезтерификации	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
Список литературы	106

Введение

Развивающимся направлением последних десятилетий является разработка биоразлагаемых полимеров. Мировые объемы производства биопластиков на 2024 год составили 2,47 млн тонн, что составляет всего 0,5% от общего количества полимерных материалов, но с каждым годом объем производства биопластиков растет.

Лишь 56,3% биополимеров являются полностью разлагаемыми до CO_2 и H_2O . Основными коммерчески доступными представителями биоразлагаемых материалов являются полиэфиры, такие как поли(молочная кислота), поли(гидроксиалканоаты), поли(бутиленсукцинат-адипат). Чтобы снизить негативное воздействие на окружающую среду за счет утилизации в условиях компостирования, полиэфиры производят с использованием природного возобновляемого сырья.

Алифатические полиэфиры на растительной основе нашли широкое применение в медицинской и фармацевтической областях промышленности. Самыми распространенными материалами являются полилактид, поли(ϵ -капролактон), полигликолид и их сополимеры. Однако они обладают высокой гидрофобностью, что негативно влияет на биосовместимость и, следовательно, приводит к ограничению их медицинского применения. Например, разложение полилактида в живом организме приводит к образованию кислых продуктов, которые в свою очередь могут вызывать воспалительные процессы.

В последнее время в мире возник значительный интерес к яблочной кислоте как к мономеру для получения биоразлагаемых и биосовместимых полимеров. Уникальность данной кислоты заключается в ее полифункциональности, т.к. полиэфиры на основе яблочной кислоты содержат в структуре карбоксильные и гидроксильные группы. Наличие перечисленных функциональных групп значительно повышает скорость биоразложения и биосовместимость с живым организмом.

Подбирая сомомеры и условия синтеза сополимеров на основе яблочной кислоты, можно получать такие материалы, как биопластики, биоэластомеры и сшитые 3D-каркасные материалы, применяемые в медицине. Изучение научных основ получения полиэфиров на основе яблочной кислоты является значимым для развития тканевой инженерии, для создания скаффолдов, а также материалов с памятью формы. В зависимости от назначения конечных изделий к полимерам предъявляются требования и по механическим свойствам. Так, к скаффолдам – материалам в виде трехмерных пористых или волокнистых матриц – предъявляются требования по прочности и пластичности, для материалов нитей важна гибкость и прочность, для гидрогелей – высокая гидрофильность и т.д. Варьированием типа и количества сомомеров по отношению к полиэфиру яблочной кислоты, а также условий синтеза можно получать материалы, пригодные для всех перечисленных ранее медицинских изделий. В этом заключается актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования. Разработкой полимерных материалов медицинского назначения в настоящее время занимаются отечественные и зарубежные исследователи. Большинство исследований в России направлено на получение сополимеров молочной кислоты с различными гидроксикарбоновыми кислотами и полигликолями (НИЦ «Курчатовский институт», ИФПМ СО РАН). Отдельное внимание привлекают полиэферы янтарной кислоты и их сополимеры. Так, Полибутиленсукцинат (ПБС) является превосходным алифатическим биополимером для медицинского применения, например, в качестве биоимплантатов, благодаря своей химической стойкости, хорошей биосовместимости и термическим свойствам, превосходящим полилактид. Однако существуют некоторые ограничения его применимости с точки зрения механических свойств и качества поверхности. Зарубежные ученые исследуют яблочную кислоту как мономер для получения линейных, разветвленных и сверхсшитых полимерных материалов. Однако исследований по изучению

влияния структуры и условий получения сополиэфиров яблочной кислоты на эксплуатационные свойства получаемого биополимера пока недостаточно. Разработки ведутся также в области сополимеризации янтарной кислоты с различными функциональными мономерами. Следовательно, модификация ПБС яблочной кислотой или ее сложными эфирами может уменьшить недостатки продукта, например, повысить гидрофильность и увеличить скорость биодеструкции.

Цель и задачи исследования. Цель работы – исследование особенностей синтеза и биоразложения полиэфиров медицинского назначения со свободными гидроксильными группами на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола, яблочной кислоты или дибутилового эфира яблочной кислоты.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- синтез сополимеров на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола, яблочной кислоты или дибутилового эфира яблочной кислоты со свободными гидроксильными группами;

- установление влияния соотношения исходных мономеров на структуру, термические свойства, твердость синтезированных полиэфиров и гидрофильность поверхности;

- исследование влияния состава и структуры сополимеров на скорость биоразложения в широком диапазоне pH.

Научная новизна. Впервые определены кинетические характеристики реакции получения дибутилового эфира яблочной кислоты на отечественном катализаторе КУ-23. Впервые на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и дибутилового эфира яблочной кислоты получены линейные полиэфиры медицинского назначения со свободными гидроксильными группами. Показано, что применение яблочной кислоты в качестве сомономера приводит к образованию разветвленных фрагментов и непредельных связей в макромолекуле за счет реакций самоконденсации и дегидратации. Установлено, что повышение концентрации гидроксильных групп в цепи

сополимера приводит к снижению степени кристалличности и увеличению скорости биоразложения.

Личный вклад автора заключается в выполнении литературного анализа, синтезе серии полиэфиров на основе яблочной кислоты и дибутилмалата, исследовании структуры и физико-химических свойств синтезированных образцов, проведении расчетов, обобщении и анализе всех полученных результатов совместно с руководителем, подготовке и написании научных публикаций и рукописи диссертации.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты исследования вносят вклад в развитие теоретических представлений о зависимости свойств получаемых сополимеров от количественного и качественного состава исходных соединений, что позволяет получать биоразлагаемые материалы с заранее заданными свойствами и сроками биодegradации. Выявлено, что модификация полибутиленсукцината яблочной кислотой и сложным эфиром яблочной кислоты на этапе синтеза приводит к снижению степени кристалличности полиэфира.

Полученные кинетические данные по реакции этерификации яблочной кислоты *n*-бутанолом вносят вклад в развитие представлений о реакционной способности яблочной кислоты и могут быть использованы для разработки современных технологий синтеза дибутилмалата, предназначенного для синтеза сополиэфиров.

Методология и методы исследования.

Методология работы заключается в изучении свойств полиэфиров и сополиэфиров на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола яблочной кислоты или дибутилмалата, исследовании влияния состава образцов на термические и физико-механические характеристики полученных материалов. Для определения свойств синтезированных полимеров в работе использовались методы ИК-Фурье спектроскопии, ядерного магнитного резонанса (ЯМР), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), сканирующей

электронной микроскопии (СЭМ). Определение вязкостных характеристик проводили на лабораторных капиллярных вискозиметрах.

Кинетические исследования реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом проводили по начальным скоростям суммарного расходования кислотных групп от времени. Для анализа и идентификации сложных эфиров яблочной кислоты использовали хроматографический анализ на базе программно-аппаратного комплекса «Кристалл-2000М» и хромато-масс-спектрометрию на приборе Finnigan Trace DSQ.

Положения, выносимые на защиту:

- влияние типа катализатора на чистоту дибутилового эфира яблочной кислоты и кинетические характеристики его получения на отечественном катализаторе КУ-23;
- особенности синтеза линейных биоразлагаемых полиэфиров со свободными гидроксильными группами на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола, яблочной кислоты или дибутилового эфира яблочной кислоты;
- экспериментальные закономерности влияния соотношения сомономеров на структуру, содержание непредельных групп, термические свойства, твердость синтезированных полиэфиров и гидрофильности поверхности;
- результаты исследования гидролитической деструкции сополимеров янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и яблочной кислоты или дибутилмалата при различных рН среды;

Достоверность полученных выводов и рекомендаций обусловлена надежностью применяемых современных методов исследования, а также взаимной согласованностью полученных экспериментальных данных.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на XXIV Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 20-22 апреля 2021 г.), XVIII Международной научно-практической конференции «Новые полимерные композиционные материалы» (пос. Эльбрус, 4-9 июля 2022 г.), XXVI

Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (г. Нижний Новгород, 18-20 апреля 2023 г.).

Публикация результатов. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в научных журналах, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК, зарегистрированные в базах Scopus и Web of Science, 6 тезисов научных докладов, получен патент РФ на изобретение.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 20-08-01050/20, 18-08-00574/20 и базовой части государственного задания № 0778-2020-0005.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 124 страницах, содержит 67 рисунков, 21 таблицу, включает введение, 3 главы, заключение, список литературы из 154 источников.

Благодарности. Особую благодарность автор выражает доценту кафедры ТОиНХС СамГТУ к.х.н. Портновой С.В. и профессору кафедры ТОиНХС СамГТУ д.х.н. Левановой С.В. за неоценимую помощь в выполнении работы и обсуждении результатов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МОНОМЕРОВ И БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИЭФИРОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ КИСЛОТ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Способы получения полиэфиров

1.1.1. Полиэфиры на основе яблочной кислоты

Яблочная кислота в настоящее время является востребованным сырьем для создания биоразлагаемых полимеров.

Поли(яблочная кислота) (ПЛМА, PLMA) является природным водорастворимым полиэфиром. Она может быть получена из природных и/или бактериальных ресурсов, а также синтетическим путем по реакциям поликонденсации и полимеризации с раскрытием кольца [1, 2].

В структуре полиэфира имеется много боковых карбоксильных групп, способных взаимодействовать с другими функциональными группами.

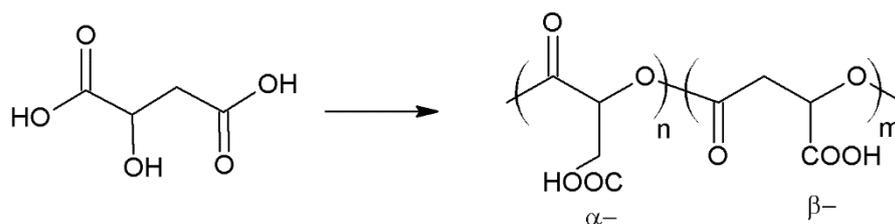


Рисунок 1 – Реакция получения поли(яблочной кислоты)

Поли(яблочная кислота) нашла свое применение в медицинской и фармацевтической областях благодаря способности к биоразложению и биосовместимости [3]. Наличие боковых групп в ПЛМА позволяет ввести лекарственные вещества в ее полимерную цепь. Так, в работах [4-8] рассмотрено применение полиэфира в качестве эффективного наноконъюгата для доставки терапевтических реагентов против рака.

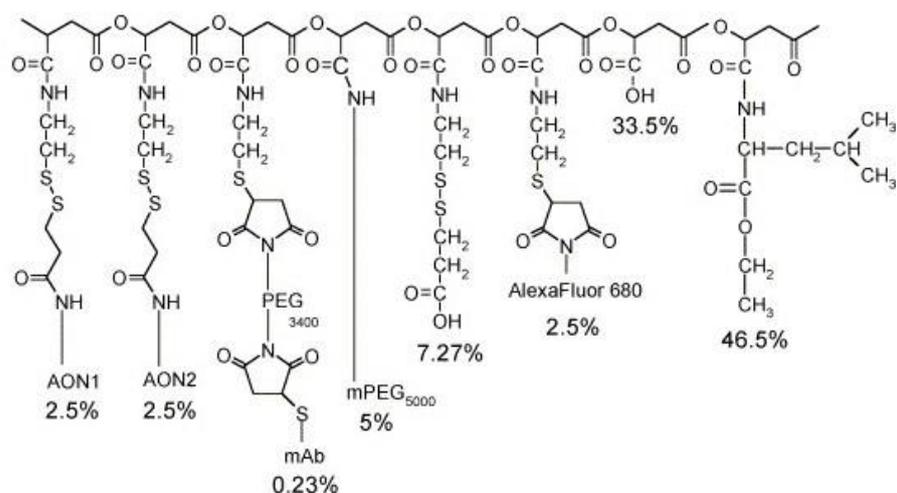


Рисунок 2 – Схематическая формула, показывающая состав наноконъюгата на основе поли(яблочной кислоты) [9]

Однако поли(яблочная кислота) может применяться не во всех областях медицинской промышленности. Например, немодифицированная PMLA не может использоваться для получения наночастиц из-за его высокой растворимости в воде. В результате высокой кислотности поли(яблочной кислоты) ее использование для культивирования клеток ограничено. Введение в структуру полиэфира менее кислого компонента, например, капролактона или полиэтиленгликоля, позволяет снизить значение pH [10]. Перспективно направление использования яблочной кислоты в качестве сомомера, для увеличения скорости биоразложения.

Самым распространенным биополимером является поли(молочная кислота) (полилактид, ПЛА, PLA). Несмотря на то, что PLA обладает высокими показателями прочности на растяжение, множество работ направлено на его модификацию из-за высокой кристалличности, внутренней хрупкости и плохой термостойкости, которая не позволяет достичь высокой эластичности [11-14]. В случае применения полилактида в медицине возникает другая проблема: из-за высокой гидрофобности материала наблюдается плохая адгезия клеток при их культивировании *in vitro* или при имплантации образца из полилактида в организм *in vivo* [15]. Процесс биодеструкции ПЛА заключается в гидролизе полимера с образованием

молочной кислоты. Накопление молочной кислоты приводит к закислению межклеточного вещества, что вызывает субклинический воспалительный процесс.

Для решения вышеописанных недостатков было изучено влияние введения яблочной кислоты на свойства поли(молочной кислоты). В исследовании [16] показана эффективность введения олигомера яблочной и молочной кислот в структуру ПЛА, в результате которого происходит возрастание гидрофильности.

Олигомер был получен при мольном соотношении яблочной и молочной кислот равное 1:10. Синтез проводили в течение 30 часов при температуре 135°C и 10 мм рт.ст. в присутствии тетраизопропоксида титана $Ti\{OCH(CH_3)_2\}_4$ в качестве катализатора [17]. Смесь полилактида, яблочной и молочной кислот готовили путем перемешивания расплава в заданных соотношениях (5, 10, 20% олигомера) при температуре 175°C в течение 5 мин при частоте вращения 50 об/мин.

Температура стеклования (T_c) полученных сополимеров снижалась с увеличением концентрации олигомера: соответствующие T_c для (95/5), (90/10) и (80/20) составляли 58,6°C, 56,7°C и 54,8°C, в то время как T_c чистого полилактида составляла 44°C. Также наблюдали заметное снижение молекулярной массы полученных образцов в процессе гидролитической деструкции (буферный раствор при pH 7,4 и 40°C) с повышением содержания олигомера в полилактиде, в то же время M_n полилактида практически не изменилась. Боковые функциональные группы яблочной кислоты выступают в качестве ускорителя гидролитической деструкции поли(молочной кислоты) (рис.3).

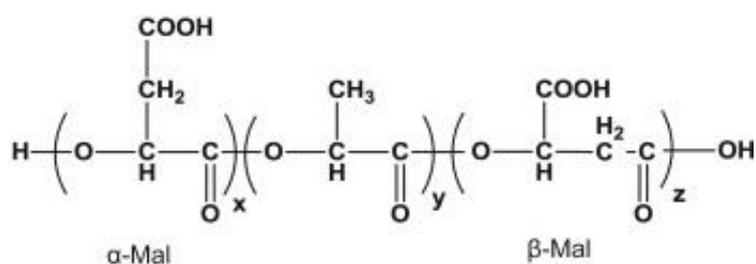


Рисунок 3 – Химическая структура олигомера яблочной кислоты и молочной кислоты

С использованием сополиэфира молочной и яблочной кислот был получен полиэлектролитный комплекс, основанный на комплексообразовании между карбоксильными группами яблочной кислоты и аминогруппами хитозана [18]. Данные наночастицы могут быть использованы в качестве носителей лекарственных веществ. Получение сополимера проходило путем прямой поликонденсации. Яблочную и молочную кислоту с различными молярными соотношениями добавляли в колбу, хлорид олова использовали в качестве катализатора (0,1 мас.%). На первом этапе поликонденсацию проводили при 110°C в течение 2 часов при атмосферном давлении. Затем поликонденсацию проводили при 135°C в течение 8 часов и давлении до 8-9 кПа для быстрого удаления воды. Полученные полиэфиры имели значения молекулярной массы в интервале 1070-2140 г/моль.

Установлено, что сополиэфиры на основе яблочной и лимонной кислот обладают хорошими антибактериальными свойствами против *Bacillus* и *E. coli* [19]. Полученные результаты показывают, что данные сополимеры обладают ранозаживляющей активностью.

Другим направлением исследований является взаимодействие поли(яблочной кислоты) с диолами, материалы на основе которых обладают широким спектром механических свойств, например, хорошей жесткостью и прочностью. Подбирая соотношение COOH:OH групп исходных мономеров, можно регулировать физико-химические параметры полиэфиров под конкретное применение.

В работе [20] был получен материал с эффектом памяти, который может быть использован для получения биомедицинских интеллектуальных материалов. Материалы с эффектом памяти могут использоваться в качестве полимерных стентов, которые обладают способностью восстанавливать свою первоначальную форму после деформации. Сшитая структура образовалась при взаимодействии свободных карбоксильных групп поли(яблочной кислоты) с 1,8-октандиолом при мольном соотношении 1:2 при 130°C без катализатора (рис. 4).

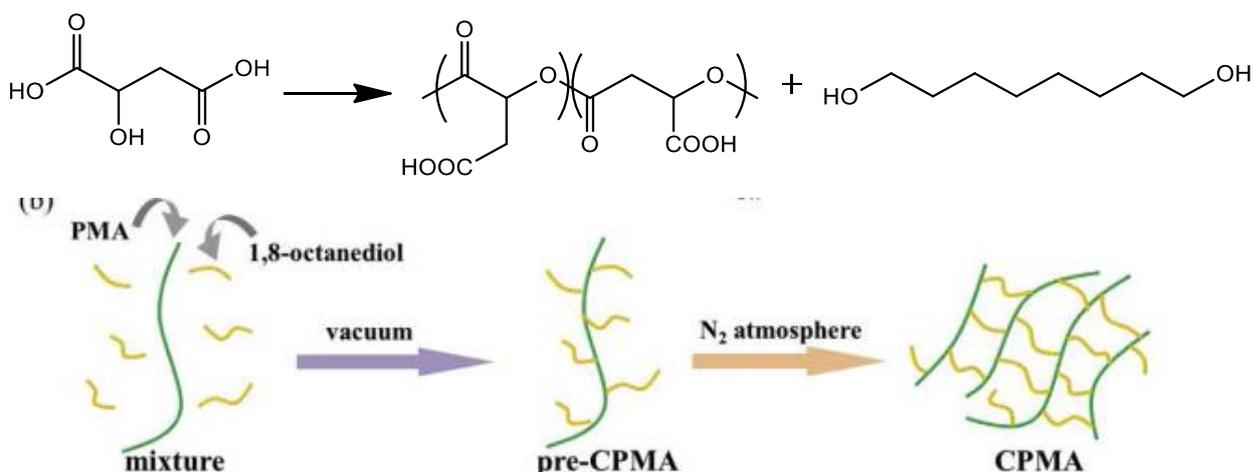


Рисунок 4 – Способ получения сшитого полиэфира яблочной кислоты и 1,8-октандиола

Кроме того, процесс сшивания поли(яблочной кислоты) также сильно зависит от длины цепей диолов и мольного соотношения функциональных групп. Дальнейшее изучение полиэфира яблочной кислоты и 1,8-октандиола [21] выявило оптимальное соотношение $\text{COOH}:\text{OH}$, равное 4:3, при котором получен образец с наибольшим эффектом памяти формы.

В работе [22] исследованы полиэфиры яблочной кислоты с диолами различной длины: четыре полиэтиленгликоля и шесть диолов (1,5-пентандиол, 1,6-гександиол, 1,7-гептандиол, 1,9-нонандиол, 1,11-ундекандиол и 1,14-тетрадекандиол). Сшитые образцы были получены трехэтапным методом, аналогично схеме 2. На первой стадии получали олигомеры яблочной кислоты ($M_n=906$) с помощью поликонденсации в расплаве под вакуумом при 130°C в течение 10 мин с последующей полимеризацией при 110°C в атмосфере N_2 в

течение 45 ч. Далее очищенные олигомеры расплавляли при 130°C и смешивали с диолами или полиэтиленгликолями (мольные соотношение COOH/OH 2/1). Образец, сшитый 1,7-гептандиолом, демонстрирует наилучшую жесткость и прочность материала (2,4 ГПа / 71 МПа), что сопоставимо с другими биоразлагаемыми полиэфирами, применяемыми в качестве упаковки продуктов питания или косметических средств. Образец, сшитый 1,14-тетрадекандиолом, обладает наилучшей устойчивостью к возвратно-поступательным движениям с крупномасштабной деформацией, и, следовательно, может использоваться в качестве биоразлагаемых резиновых изделий.

В результате поликонденсации яблочной кислоты с 1,12-додекандиолом был получен материал, пригодный для создания кровеносных сосудов, сердечных мышц и мягких тканей [23]. Было установлено, что при изменении мольного отношения кислоты к диолу от 1:1 к 1:2 значение предела прочности при растяжении и модуль Юнга снижается примерно в 3 и 4,5 раза соответственно. Увеличение концентрации ОН-групп диола приводит к увеличению удлинения при разрыве в 2 раза.

Материалы на основе ОН-функциональных полиэфиров имеют большой потенциал для медицинского применения. Как правило, химический синтез линейных полиэфиров, имеющих свободные гидроксильные группы, затруднен, поскольку требует многостадийного протекания реакции. Например, в работе китайских ученых [24] описан способ защиты ОН-группы яблочной кислоты бензильным фрагментом с последующим его снятием. В исследовании [25] алифатические полиэфиры были синтезированы из производных винной кислоты с защищенными гидроксильными группами с использованием методов объемной и растворной поликонденсации (рис. 5). Ацеталь-защитные группы в полиэфирах затем селективно гидролизировали с образованием полиэфиров с боковыми гидроксильными группами.

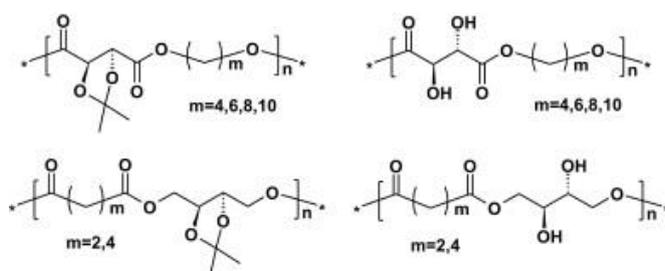


Рисунок 5 – Химическая структура полиэфиров винной кислоты с защищенными и свободными ОН-группами

Другая группа исследователей реализовала одностадийный способ получения алифатических полиэфиров с боковыми ОН-группами без их дополнительной защиты [26]. Поликонденсацию яблочной кислоты с 1,9-нонандиолом проводили при температуре 80°C и при пониженном давлении (0,3–3 мм рт.ст.) с использованием трифторметансульфоната скандия (III) $\text{Sc}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ в качестве катализатора (0,5 мол.%). В результате 7-часового синтеза получали линейный полиэфир с $M_n = 13,1 \cdot 10^3$. Применение данного катализатора позволило успешно синтезировать полиэфир винной кислоты со свободными гидроксильными группами (рис. 6):

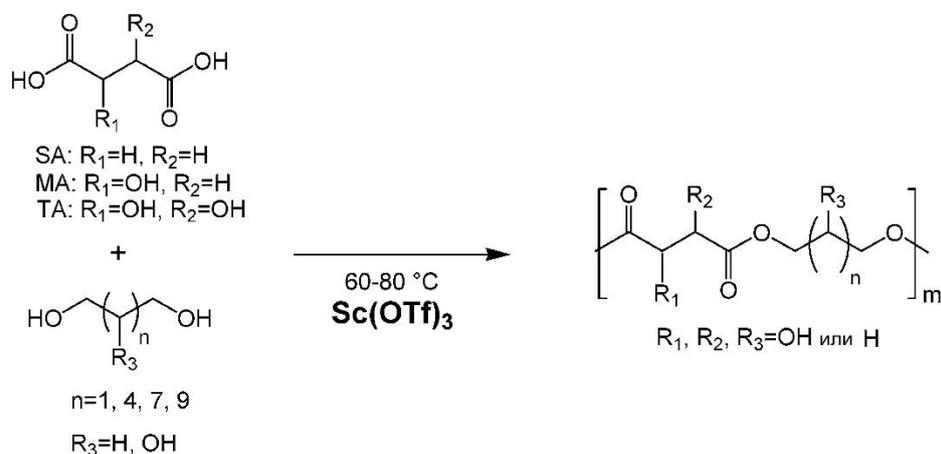


Рисунок 6 – Поликонденсации дикарбоновых кислот и диолов, имеющих боковую гидроксильную группу

Было проведено исследование линейных полиэфиров и полиэфиров, содержащих свободные гидроксильные группы [27]. Для сравнения синтезировали полиэфир на основе янтарной и яблочной кислот с диолами различной длины (1,6-гександиол, 1,8-октандиол, 1,10-декандиол, 1,12-до-

декандиол) в присутствии $\text{Sc}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ при 120°C и 60°C соответственно. По результатам термического анализа было показано, что вторичная OH -группа подавляет кристалличность до такой степени, что полиэфиры яблочной кислоты с диолами C_6 - C_{10} являются полностью аморфными с температурами стеклования $-21,0$, $-20,4$ и $-35,8^\circ\text{C}$ соответственно. Только при применении 1,12-додекандиола полиэфир начинает становиться частично кристаллическим. Образцы на основе янтарной кислоты были высококристаллические, четких температур стеклования не наблюдалось.

Кроме того, OH -функциональные полиэфиры могут быть использованы для получения биоразлагаемых полиуретанов [28]. В работе [29] была синтезирована серия полиэфиров на основе яблочной кислоты и 1,6-гександиола.

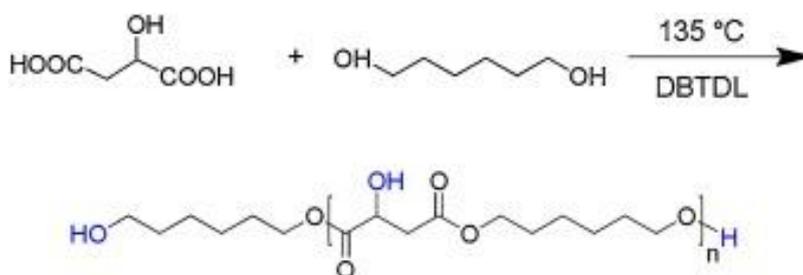


Рисунок 7 – Синтез полиэфира на основе яблочной кислоты и 1,6-гександиола

Получение полиэфира проводили при температуре 135°C , мольное соотношение кислоты к диолу равно $0,5:1$. В качестве катализатора использовали дилаурат дибутилтина (DBTDL) в количестве 1% масс. Для синтеза полиуретанов полученные полиэфиры предварительно смешивали при комнатной температуре с поверхностно-активным веществом АК8805, N , N' -диметилциклогексиламином (PC8) в качестве катализатора, и дихлорфторэтаном (HCFC-141B) в качестве вспенивающего агента и водой. Далее в смесь добавляли полиметилениполифенилизоцианат (PM-200) в массовом соотношении NCO/OH $1,2:1$. Плотность полученных полиуретанов на основе полиэфиров яблочной кислоты составила 3739 кг/м^3 , а прочность на сжатие – 154156 кПа . Кроме того, в качестве теплоизоляционного материала

он показал более низкую теплопроводность. Физико-химические свойства (плотность, прочность на сжатие, теплопроводность) сопоставимы с коммерческими образцами.

В последнее время большинство работ посвящено изучению свойств блок-полиэфиров, содержащих фрагменты яблочной кислоты. Данное направление рассматривается с целью улучшения физико-химических свойств или созданию новых материалов.

Сополимер на основе яблочной, лимонной кислот и 1,6-гександиола также может применяться как компонент для синтеза жестких пенополиуретанов [30]. Реакция получения сополимера протекает по схеме:

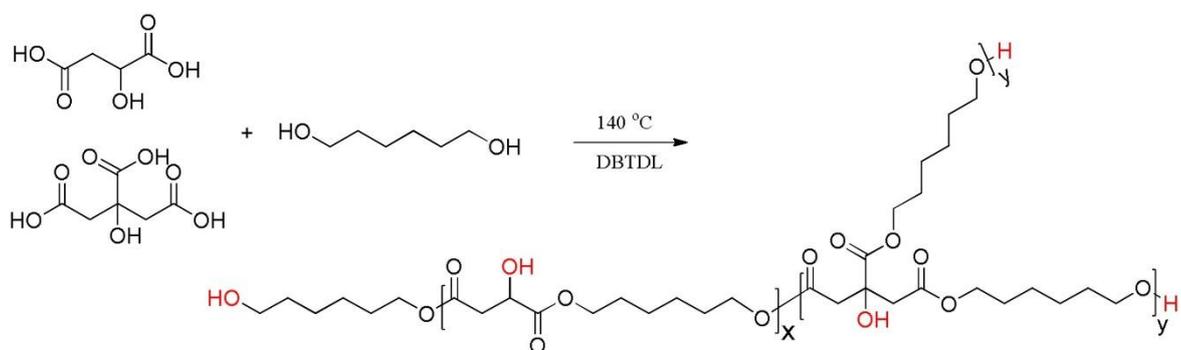


Рисунок 8 – Реакция получения сополиэфира из яблочной, лимонной кислот и 1,6-гександиола

За счет сочетания гидроксикарбоновых кислот и увеличения свободных OH-групп улучшается реакционная способность материала, что повышает плотность сшивки. В результате полиуретан обладает улучшенной прочностью на сжатие и термической стабильностью. При увеличении концентрации лимонной кислоты в полиэфирах от 0 до 10 мол.% прочность на сжатие полученного полиуретана увеличилась со 140 кПа до 167 кПа. Между тем, значения $T_{5\%}$ (начальная температура при 5% термической деструкции) и T_{\max} (температура при максимальной термической деструкции) полиуретанов увеличились с 253,7°С до 283,2°С и с 304,9°С до 404,0°С соответственно.

Для получения материалов со свободными гидроксильными группами разработали метод синтеза полиэфиров, содержащих яблочную, адипиновую

кислоты и 1,8-октандиол [31]. В работе представлен биокатализируемый синтез с применением липазы Novozym 435.

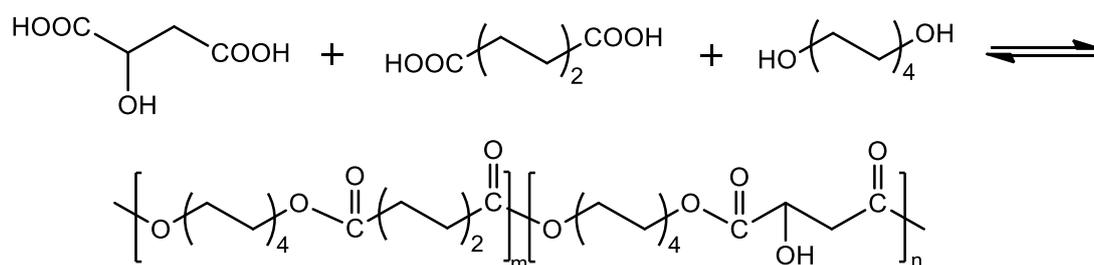


Рисунок 9 – Реакция синтеза сложных сополиэфиров, содержащих звенья яблочной кислоты, с использованием липазы в качестве катализатора

На первом этапе синтеза в реакторе смешивали 1,8-октандиол, адипиновую и яблочную кислоты при 120°C в течение 3 часов. Затем температуру масляной ванны снизили до температуры 70-90°C, вводили Novozym 435 (10 мас.%) и понижали давление (20-40 мм рт. ст.). Еще одну порцию катализатора (10 мас.%) добавляли спустя 24 часа, давление поддерживали на уровне 20-40 мм рт. ст. к концу реакции. Было обнаружено, что все сополимеры являются полукристаллическими. С увеличением содержания яблочной кислоты кристаллическая структура сополимера нарушается по сравнению со структурой поли(октандиоладипината).

Для синтеза полиэфиров со свободными гидроксильными группами в качестве мономера можно применять сложные эфиры яблочной кислоты. Сложные эфиры обладают лучшей термостойкостью по сравнению с яблочной кислотой, что позволяет проводить синтез полиэфиров при повышенных температурах и увеличить скорость поликонденсации.

Применение ди-3-бутиленового эфира и диаллилового эфира яблочной кислоты для синтеза серосодержащих полиэфиров показано в работе [32]. Сначала проводили хемоселективную этерификацию яблочной кислоты в присутствии трифторметансульфоната скандия (III) $\text{Sc}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ (1 мол.%). Далее полученные сложные эфиры взаимодействовали с серосодержащими мономерами. Условия переэтерификации представлены на схеме:

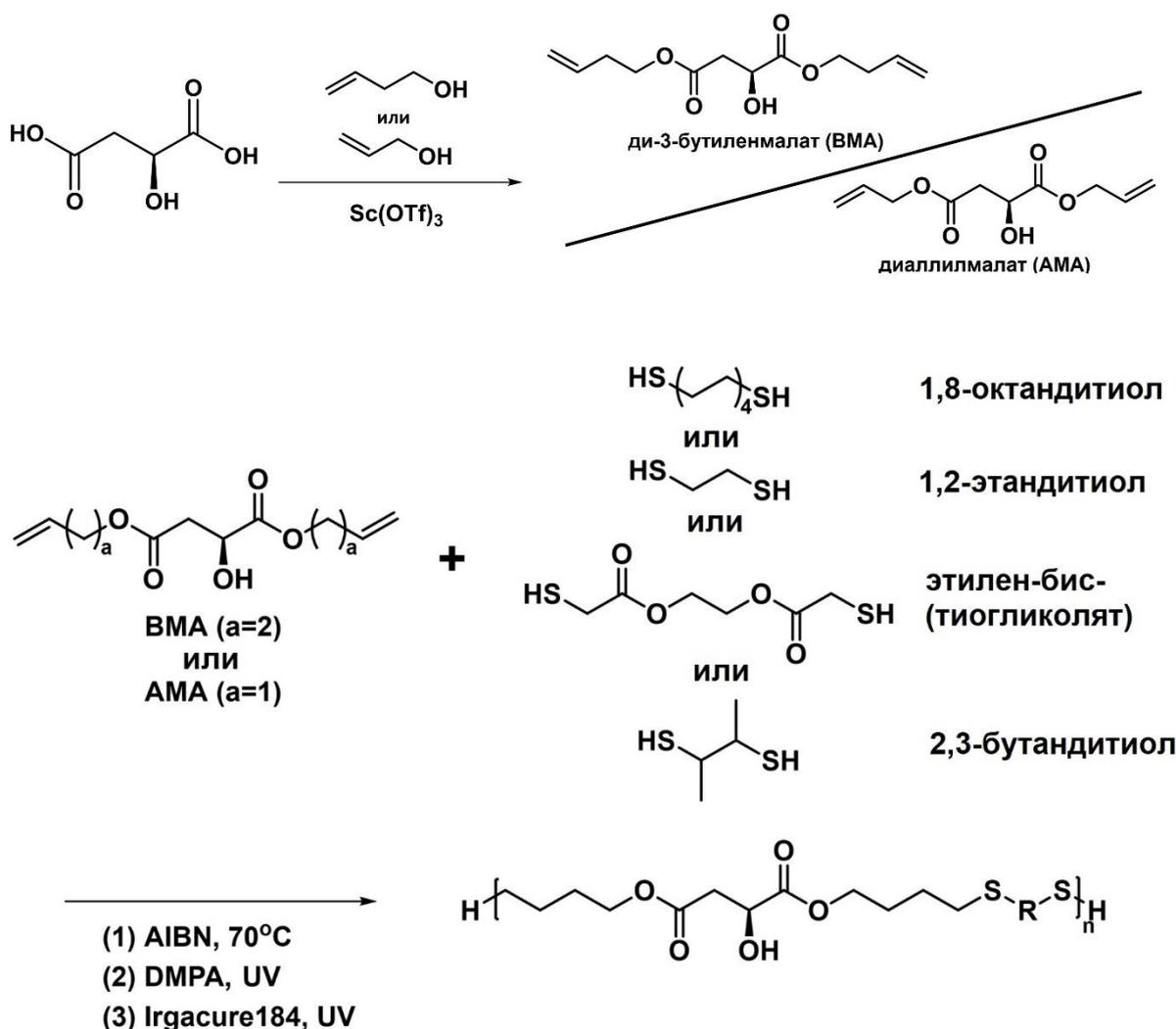


Рисунок 10 – Схема синтеза поли (сложноэфирных тиоэфиров) на основе L-яблочной кислоты методом тиоловой щелочной полимеризации

При анализе скорости биodeградации полученных полиэфиров с использованием активного ила высокие значения степени разложения продемонстрировал образец на основе ди-3-бутиленового эфира яблочной кислоты с этилен-бис-тиогликолата.

Исследование [33] посвящено модификации поли(молочной кислоты) с целью получения сверхпрочного материала. Для этих целей был проведен синтез полиэфира, который состоит из себациновой кислоты, диэтилового эфира яблочной кислоты, 1,3-пропандиола и 1,4-бутандиола (рис. 11). Синтез осуществляли по методу двухстадийной поликонденсации, мольное соотношение себациновой кислоты к эфиру яблочной кислоты варьировалось в пределах 90:10, 80:20, 70:30. Смесь мономеров перемешивали при 175°C в

течение 4 часов. Катализатор процесса тетрабутоксититан (ТБТ) в количестве 0,5 мас.%. После этерификации реакцию массу нагревали до 190°C под вакуумом в течение 4 часов.

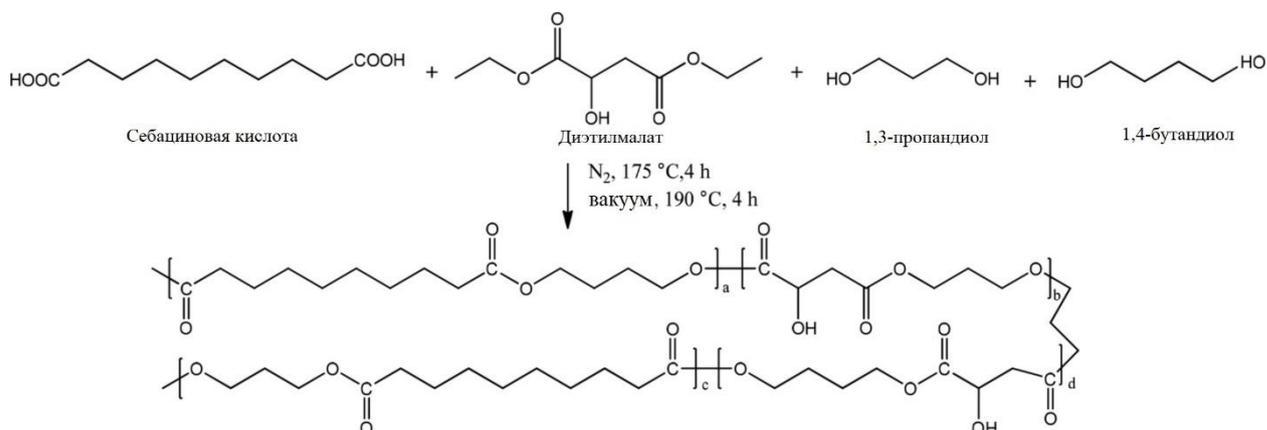


Рисунок 11 – Реакция получения полиэфира на основе себациновой кислоты, диэтилового эфира яблочной кислоты, 1,3-пропандиола и 1,4-бутандиола

Содержание диэтилмалата в сополиэфире оказало значительное влияние на морфологию и механические свойства конечного продукта. Материал с 20%-ым содержанием полиэфира продемонстрировал наилучшую прочность при ударе (83,0 кДж/м²). В результате у материала был достигнут эффект сверхпрочности (~55 кДж/м²).

Полиэфиры яблочной кислоты с диолами обладают высокой скоростью биоразложения, но являются аморфными. Получить материал с контролируемой кристалличностью и биоразложением возможно с использованием базового кристаллического сополиэфира и введением небольшого количества яблочной кислоты. Наиболее интересен в качестве такого базового полиэфира с точки зрения биоразложения и производства из природного сырья полибутиленсукцинат.

1.1.2. Полиэфиры на основе янтарной кислоты

В последние годы уделяется большое внимание другому алифатическому полиэфиру – полибутиленсукцинату (ПБС, PBS).

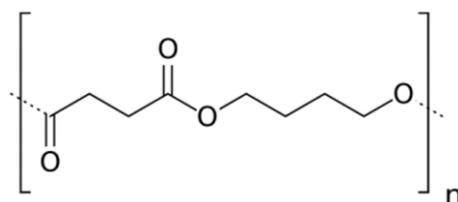


Рисунок 12 – Структура полибутиленсукцината

Основной областью применения ПБС является получение упаковки и пленок для пищевых продуктов [34-36]. Доказана способность полибутиленсукцината к биологическому разложению в окружающей среде, как в компосте, так и в естественных условиях (почва и вода) [37]. Другим преимуществом ПБС является хорошая прочность, сравнимая с показателями полиэтилена и полипропилена [38].

Способность ПБС к биодеструкции является одним из основных свойств медицинских изделий. Материалы на основе ПБС демонстрируют разложение в физиологических условиях с образованием нетоксичных продуктов распада [39]. Однако существуют некоторые ограничения его применения в медицинских областях из-за высокой хрупкости и кристалличности материала, а также из-за недостаточной совместимости и биоактивности остеобластов (стволовые клетки, образующие костную ткань).

Для достижения контролируемого ферментативного разложения или улучшения механических свойств полибутиленсукцината проводят модификацию путем введения в цепь других мономеров. Так был синтезирован сополимер янтарной и фумаровой кислот двухстадийным и трехстадийным методами в присутствии ТБТ в качестве катализатора [40].

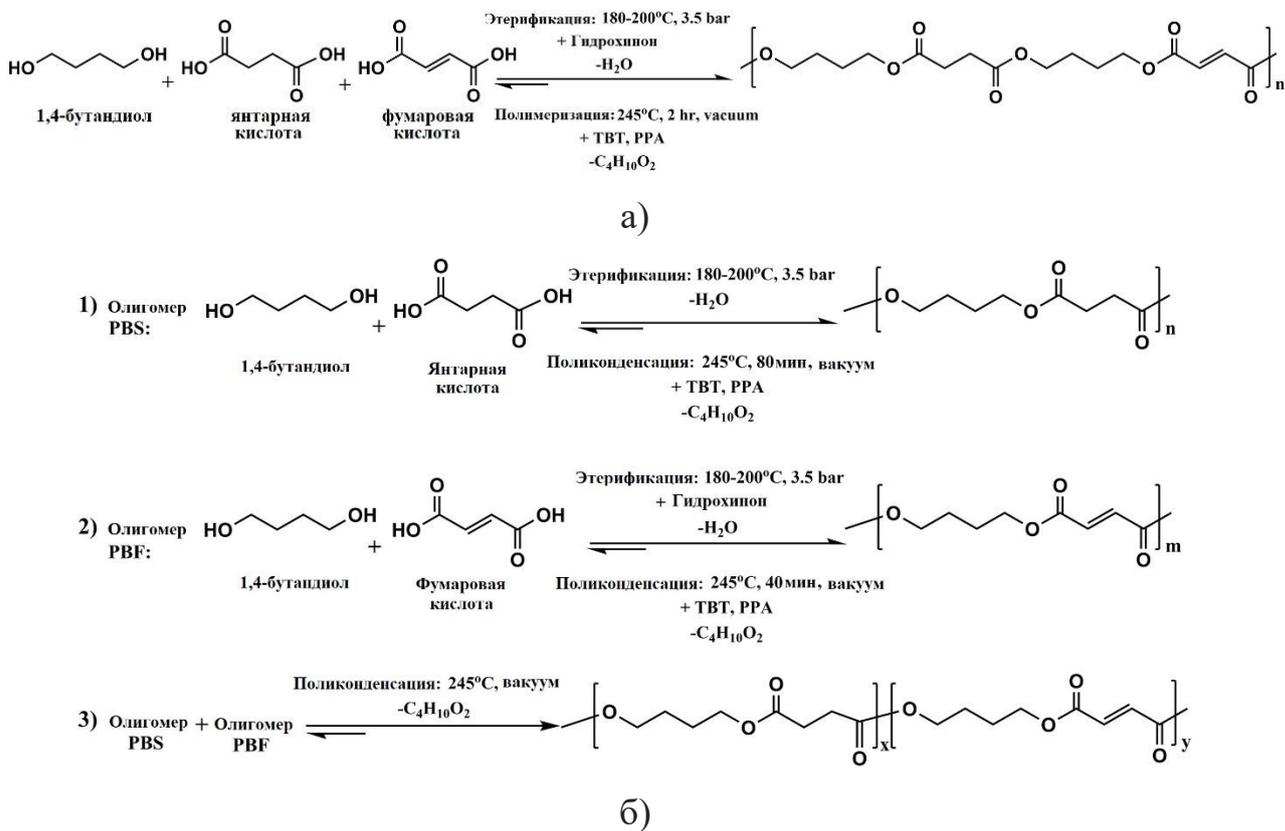


Рисунок 13 – Двухстадийный (а) и трехстадийный синтез (б) получения сополимера поли(бутиленсукцинат-фумарат)

Модуль упругости сополимеров увеличивался с возрастанием доли фумаровой кислоты по сравнению с ПБС, тогда как прочность на растяжение и относительное удлинение при разрыве снижались. Например, полибутиленсукцинат имел модуль упругости 325 МПа, предел прочности при растяжении 31 МПа и относительное удлинение при разрыве 27%, а сополимер PBS-BF30 (30% содержания фумаровой кислоты) имел самый высокий модуль упругости 393 МПа и самое низкое удлинение при разрыве 1,3% среди всех сополимеров. И наоборот, сополимер PBSF10 (10% содержания фумаровой кислоты) имел самый низкий модуль упругости 303 МПа и самое высокое удлинение при разрыве 160% среди всех сополимеров. Несмотря на это степень разложения сополимеров уменьшалась с увеличением доли фумаровой кислоты. Потеря массы после 24 недель инкубации при 37 °С для ПБС составила $30,9 \pm 1,4\%$, а для PBSF30 и PBS-BF30 равно $17,2 \pm 1,0\%$ и $14,9 \pm 1,0\%$ соответственно.

Большое количество работ посвящено поликонденсации янтарной кислоты с различными диолами. Полиэфир янтарной кислоты и 1,3-пропандиола рассматривается для получения биоразлагаемого полиуретана [41].

Для полиэфиров янтарной кислоты установлена зависимость механических свойств и скорости биodeградации от величины метильного фрагмента $-CH_2-$ у применяемого диола.

Получение полиэфира на основе янтарной кислоты с диолами (этиленгликоль, 1,3-пропандиол, 1,4-бутандиол) осуществляли при температуре $190^{\circ}C$ в присутствии ТБТ в качестве катализатора. Мольное соотношение кислоты к диолу составило 1:1,2. Полученные полиэфиры имели одинаковую молекулярную массу в пределах 7000 г/моль. Значения прочности на растяжение и относительного удлинения при разрыве меняются в следующем порядке: полибутиленисукцинат > полиэтиленисукцинат > полипропиленисукцинат. Модуль Юнга меняется с другой последовательностью: полиэтиленисукцинат > полибутиленисукцинат > полипропиленисукцинат [42]. Ферментативный гидролиз проводили с использованием липазы R. Delema при $pH=7,2$ и $30^{\circ}C$. Степень биоразложения оценивали по потере массы и уменьшению молекулярной массы. Скорость биodeградации снижалась в ряду: полипропиленисукцинат > полиэтиленисукцинат \geq полибутиленисукцинат [43]. Низкие показатели механических свойств и высокие значения потери массы при ферментативном гидролизе полиэфира с использованием 1,3-пропилendiола можно объяснить нарушением кристаллической структуры.

Варьирование содержания 1,6-гександиола в качестве третьего мономера в структуре полиэфира янтарной кислоты и 1,4-бутандиола также влияет на термические свойства и скорость биodeградации. Для чистого ПБС кристалличность составила $53,6\%$, а при равном соотношении диолов в сополимере кристалличность образца снизилась до 6% . Следовательно, температура плавления также изменилась с $113,8^{\circ}C$ до $21,7^{\circ}C$ соответственно [44]. Ферментативный гидролиз проводили с использованием липазы R. Can-

didа при 37°C в физиологическом растворе с фосфатным буфером. В данных условиях полиэфир янтарной кислоты, содержащий 50% 1,4-бутандиола и 1,6-гександиола, имел самую высокую скорость биodeградации (более 90% потери массы за 100 дней), а ПБС не продемонстрировал заметную потерю массы [45].

Известно, что боковые метильные группы в цепи полибутиленсукцината влияют на кристаллическую структуру. Полиэфир со свободными -CH₂-группами был синтезирован методом двухступенчатой поликонденсации янтарной кислоты и 2-метил-1,3-пропандиола в массе [46]. На первой ступени получали смесь олигомеров с использованием избытка диола к кислоте 1,1:1 при 180 °C под N₂ (1 атм). Затем смесь олигомеров подвергали второй стадии поликонденсации при 180 °C при пониженном давлении в течение разного времени с использованием октоата олова Sn(C₈H₁₅O₂)₂ в качестве катализатора. Далее к полученному полиэфиру добавляли лактид, синтез протекал при 100°C в течение 24 часов в присутствии катализатора Sn(C₈H₁₅O₂)₂.

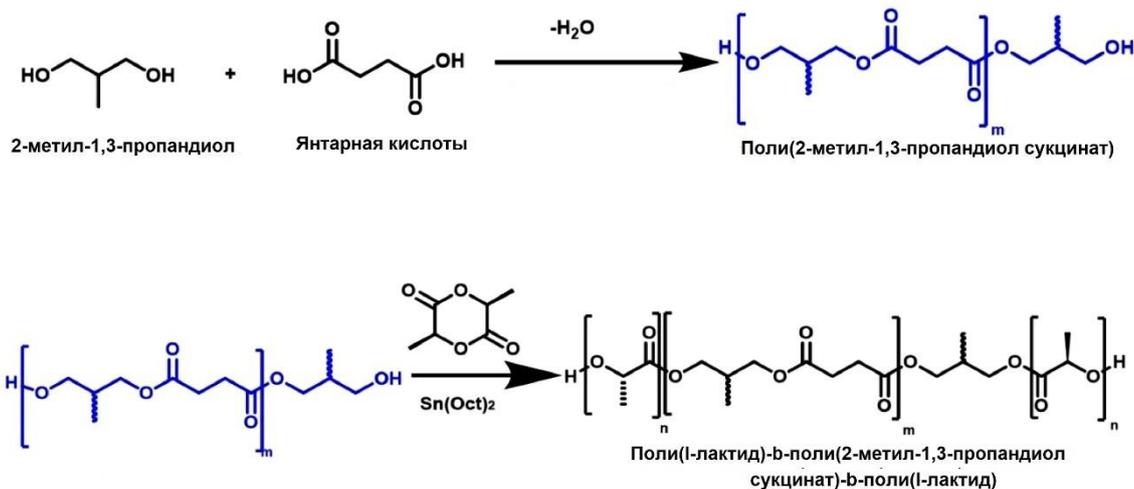


Рисунок 14 – Схема получения сополимера молочной кислоты и олигомера поли(2-метил-1,3-пропандиол сукцината)

Образцы триблочного сополимера отливали в тонкие пленки. Полученные пленки были гибкими и демонстрировали гораздо более низкий модуль Юнга и значительно более высокое удлинение при разрывах, чем у поли(молочной кислоты). Следовательно, хрупкость полилактида может быть

эффективно улучшена путем введения звеньев поли(2-метил-1,3-пропандиолсукцината) в качестве мягкого сегмента цепи. В работе также отмечалась более высокая биоразлагаемость полиэфира янтарной кислоты и 2-метил-1,3-пропандиола по сравнению с ПБС, что объясняется аморфной природой полимера с боковыми метильными группами.

Физико-механические свойства полибутиленсукцината такие как жесткость, гибкость, а также скорость биоразлагаемости можно регулировать путем его взаимодействия с полилактидом. Было установлено, что введение в ПБС полилактида приводит к повышению пластичности смеси, также к уменьшению жесткости, что приводит к снижению модуля упругости [47-49].

В работе [50] изучали биосовместимость смеси PBS/PLA как *in vitro*, так и *in vivo*. В анализе *in vitro* полученная смесь полиэфигов не показала цитотоксичности по отношению к фибробластам L929 и BMSC. При оценке *in vivo* смесь PBS/PLA, имплантированная подкожно крысам, вызывала воспаление в течение 9 месяцев имплантации. Однако степень фиброза, окружающего смесь PBS/PLA, была выше, чем у чистого PLA и PBS.

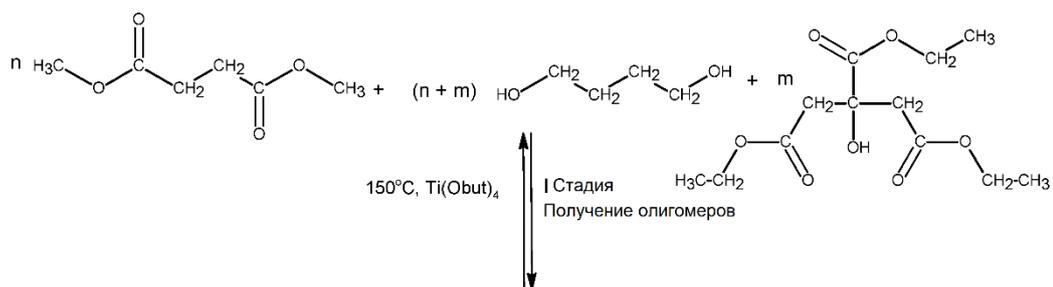
Полибутиленсукцинат обладает низкой гидрофильностью также, как и ПЛА. Это негативно влияет на процесс восстановления поврежденных или замещающих тканей в случае имплантации данными материалами [51]. Поэтому, ученые изучают способы модификации ПБС для придания материалу гидрофильности. Установлено, что гидроксильные группы –ОН оказывают положительное влияние на адгезию и пролиферацию (процесс размножения клеток и трансформации одних клеточных форм в другие в процессе регенерации) остеобластов, что повышает биоактивность материала [52].

Олигомер на основе янтарной и лимонной кислот в сочетании с другими биополимерами перспективен для создания биоимплантатов с памятью формы. В работе [53] исследовано изменение термических и механических свойств сополимера молочной и гликолевой кислот при добавлении различного количества олигомеров бутиленсукцината, бутиленцитрата и

смеси олигомеров бутиленсукцината и бутиленцитрата. Полученные сополимеры демонстрируют хорошие механические свойства – прочность на разрыв ниже, а эластичность выше, чем у исходного полиэфира. Данные материалы можно использовать для создания саморасширяющихся сосудистых стентов, так как материал обладает хорошим напряжением восстановления (в диапазоне 3-4 МПа).

Методика получения олигомеров состоит из нескольких этапов [54]. Первая стадия синтеза заключалась в переэтерификации смеси метилсукцината и/или триэтиленцитрата с 1,4-бутандиолом. Молярное отношение 1,4-бутандиола к сложным эфирам кислоты составляло 1,07:1. Температура реакции равна 150°C, количество катализатора $Ti(OC_4H_9)_4$ – 0,5 мас.%. На второй стадии синтеза после снижения давления (примерно до 60-50 мбар) температуру реакционной смеси постепенно повышали — со скоростью около 10°C каждые 30 минут до 180–190°C. Полученная структура олигомера представлена на рисунке 15.

Серия разветвленных полибутиленсукцинатов была синтезирована с использованием нескольких разветвляющих агентов, одним из которых является яблочная кислота [55]. Изучение структуры такого сополиэфира методом ЯМР-спектроскопии показало, что только половина яблочной кислоты была включена в цепь. Это объясняется склонностью яблочной кислоты к разложению. В условиях синтеза ($T = 225^\circ C$) произошла реакция дегидратации с образованием fumarовых и малеатных фрагментов, что было оценено с помощью измерений ЯМР 1H (пик составил 6,24 м.д. для малеатных групп и 6,84 м.д. для fumarовых групп).



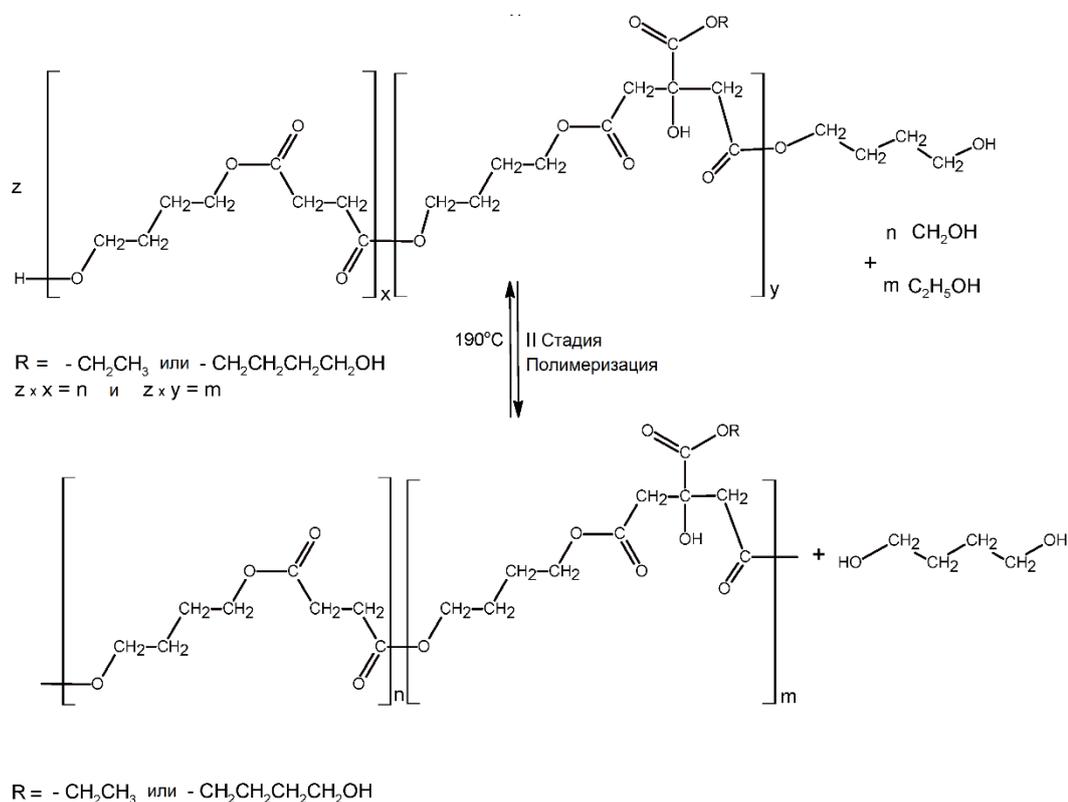


Рисунок 15 – Химизм образования олигомера на основе сложного эфира янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и лимонной кислоты

Взаимодействие олигомера ПБС с яблочной кислотой при более мягких условиях ($T=150-190^{\circ}\text{C}$) продемонстрировало успешное внедрение в структуру свободных гидроксильных групп [56].

Таким образом, химическая модификация полибутилсукцината является отличным способом получения материала с заданными эксплуатационными свойствами, например, увеличение гибкости, снижение прочности, изменение скорости биоразложения.

1.1.3. Катализаторы поликонденсации для получения полиэфиров

Основными критериями для промышленного способа получения полиэфиров является относительно низкое время синтеза с достижением высоких молекулярных масс, которые влияют на физико-механические свойства материалов. Это осуществляется применением достаточно активных катализаторов для увеличения скорости реакции и вакуума с целью тщательного удаления низкомолекулярных продуктов конденсации.

Распространенными катализаторами для получения полиэфиров являются металлоорганические соединения. Для данных катализаторов используют переходные металлы IV-VIII групп периодической таблицы Менделеева. Органический радикал (лиганд) обычно представляет собой алкоксидную, алкильную, амидо- или галогенидную группу, связанную с металлическим центром.

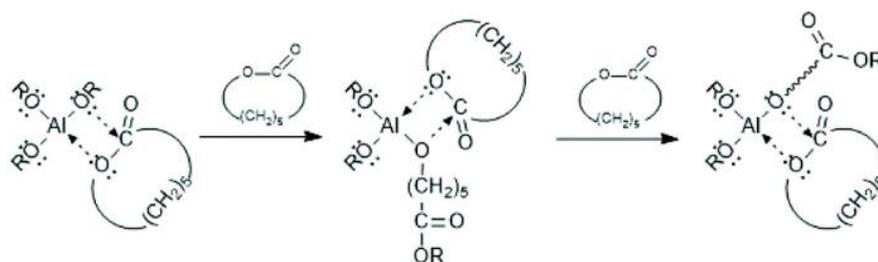
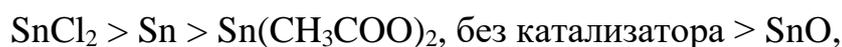


Рисунок 16 – Полимеризация ϵ -капролактона по механизму раскрытия цикла на металлоорганическом катализаторе [57]

Подбором высокоэффективных металлсодержащих катализаторов для процесса получения биоразлагаемых материалов занимается большое количество исследователей. В работе [58] одностадийным методом была получена высокомолекулярная поли(яблочная кислота) с применением различных соединений олова (оксид олова (II), хлорид олова (II), ацетат олова (II) и оловянный порошок). Было отмечено, что при температуре реакции 120 °С снижение молекулярной массы наблюдалось в ряду:



а при увеличении температуры до 130 °С тенденция изменилась:

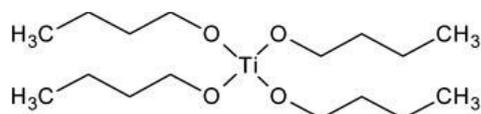


В работе [59] были оценена активность ряда соединений Al, Ti, Zn, Zr и Sn в качестве катализаторов внутримолекулярной переэтерификации поли(молочной кислоты). Показано, что активность каждого металла уменьшалась в следующем порядке: $\text{Sn} > \text{Zn} > \text{Zr} > \text{Ti} > \text{Al}$.

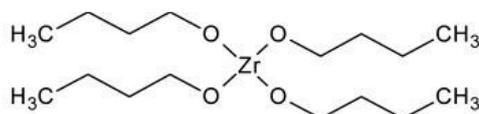
Была проведена сополимеризация полиэтилентерефталата и поликапролактона с целью определения влияния изменения кислотности и основности иона металла и лиганда на степень переэтерификации. Было

обнаружено, что сополимер может быть получен только с помощью катализаторов, содержащих как высококислотные ионы металлов, так и высокоосновные, а также имеющие небольшие линейные лиганды. Получено следующее распределение активностей катализаторов: $\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4 > \text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4 \gg \text{Ti}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_4 > \text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3 \geq \text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4 > (\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{SnO} \gg \text{Al}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3 > \text{NaOCH}_3 \gg \text{NaOC}_2\text{H}_5 \geq \text{La}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3$ [60].

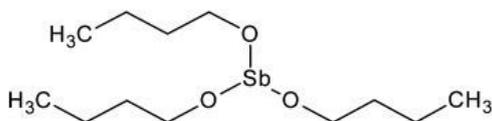
Эффективность катализаторов на основе металлоорганических соединений (Ti, Zr, Sn, Hf и Bi) и оксидов металлов (Ge и Sb) была исследована на стадии переэтерификации при синтезе полибутиленсукцината [61].



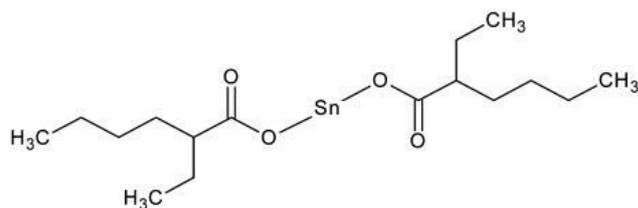
Бутоксид титана (IV)



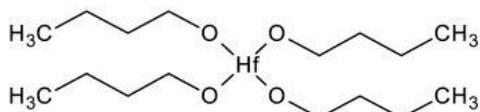
Бутоксид циркония (IV)



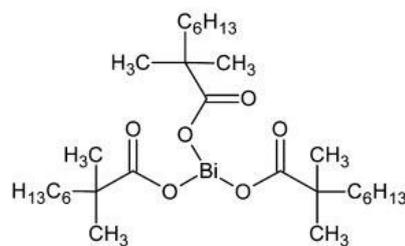
Бутоксид сурьмы (III)



2-этилгексаноат олова (II)



Бутоксид гафния (IV)



Неодеканоат висмута (III)

Рисунок 17 – Металлоорганические катализаторы, использованные в исследовании [61] при синтезе полибутиленсукцината

Установлен следующий ряд металлов, входящих в состав катализатора, приводящий к снижению вязкости на стадии переэтерификации янтарной кислоты с 1,4-бутандиолом: $\text{Ti} > \text{Ge} > \text{Zr} \sim \text{Sn} > \text{Hf} > \text{Sb} > \text{Bi}$.

В исследовании [62] изучали получение полибутиленисукцината на разных катализаторах. Использование тетрабутоксититана в качестве катализатора позволило получить образцы ПБС с более высокими молекулярными массами по сравнению с оксидом сурьмы (III) (Sb_2O_3), 2-этилгексаноата олова (II) ($\text{Sn}(\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2)_2$).

Применение металлсодержащих катализаторов сопряжено с необходимостью их удаления из готового полиэфира, так как оставшийся катализатор заметно ухудшает его эксплуатационные свойства. Остатки металлов могут оказывать токсическое воздействие на человека и окружающую среду [57, 63]. Данная проблема особенно актуальна при синтезе биоразлагаемых полиэфиров для медицинского применения.

Альтернативой реакции полимеризации на металлсодержащих катализаторах является ферментативная поликонденсация. Ферменты являются возобновляемыми и нетоксичными катализаторами с высокой каталитической активностью.

Сообщается, что полибутиленисукцинат и другие алифатические полиэферы на основе дикарбоновых кислот ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$) и диолов ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$) успешно образуются под действием липазы, полученные из *Candida antarctica* [64,65].

Следует отметить, во многих статьях о ферментативной поликонденсации исходными мономерами выступают сложные эфиры дикарбоновых кислот, например, диэтилсукцинат [66]. Это обусловлено мягкими условиями процесса с использованием низких температур (80-90°C). Большинство кислот имеют высокую температуру плавления, например, янтарная кислота ($T_{\text{пл}} = 184 \text{ }^\circ\text{C}$), которая требует применения растворителей в качестве реакционной среды [67].

Проблема применения ферментативных катализаторов заключается в их разрушении (деструкции) при несоблюдении температурных условий синтеза полимеров. Применение данной технологии в промышленности ограничено из-за технико-экономических обоснований.

В качестве гомогенного катализатора для синтеза биоразлагаемых полиэфиров применяют метансульфовую кислоту (МСК, MSA). Ее наличие в полимере не оказывает токсикологического воздействия на организм, поскольку она легко поддается биологическому разложению с образованием CO_2 и сульфата.

Известен способ получения полиэтилентерефталата с применением двухкомпонентного катализатора изопророксида титана и метансульфоновой кислоты [68]. Была исследована сополимеризация ϵ -капролактона и триметиленкарбоната, катализируемая метансульфоновой кислотой [69]. МСК является эффективным катализатором для полимеризации с раскрытием цикла как для ϵ -капролактона, так и для триметиленкарбоната. Также она успешно катализирует стадию инициирования полимеризации с раскрытием цикла для N-карбоксихидрида и одновременно предотвращает реакцию передачи цепи путем протонирования образующихся аминогрупп [70].

1.2. Способы получения мономеров

Различают две основные группы биоразлагаемых полимеров:

- полимеры, изготовленные на основе возобновляемого сырья;
- полимеры, изготовленные на основе нефтехимического сырья.

1.2.1. Яблочная кислота

Яблочная кислота ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$) представляет собой двухосновную оксикарбоновую кислоту. Она является важным промежуточным звеном метаболизма клетки. Яблочная кислота встречается в виде изомеров L(-) и D(+), а также в виде рацемической смеси.

Яблочная кислота является одним из самых высокоэффективных химических веществ [71], она активно применяется в пищевой, сельскохозяйственной, фармацевтической и химической промышленности [72,73].

В природе распространена только L-яблочная кислота. Раньше ее выделяли из растительного сырья: незрелых яблок, крыжовника, отходов

листьев хлопчатника. В настоящее время L-яблочная кислота может быть получена синтетическим путем из аминокантарной кислоты или аспарагина (амидосукцинаминовая кислота) обработкой азотистой кислотой:

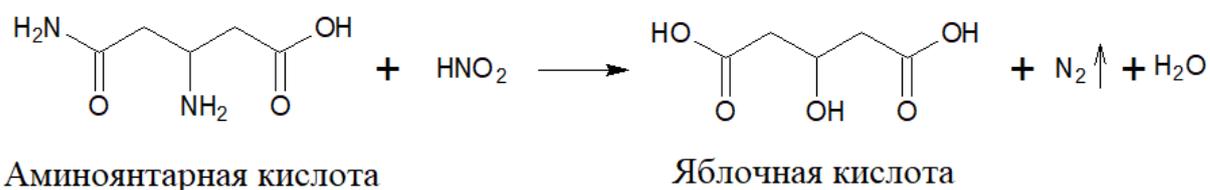


Рисунок 18 – Схема получения яблочной кислоты из аминокантарной кислоты

В настоящий момент промышленное производство яблочной кислоты основано на каталитической гидратации малеиновой или фумаровой кислоты, которые являются производными от малеинового ангидрида. Этот процесс катализирует фумарат гидратаза, или фумараза. Малеиновый ангидрид, в свою очередь, получают окислением углеводов, в основном бутана [74, 75].

По сравнению с синтезом из сырья нефтехимического происхождения значительный интерес направлен на микробную ферментацию, которая может синтезировать чистую L-яблочную кислоту из возобновляемого и экологически чистого сырья [76].

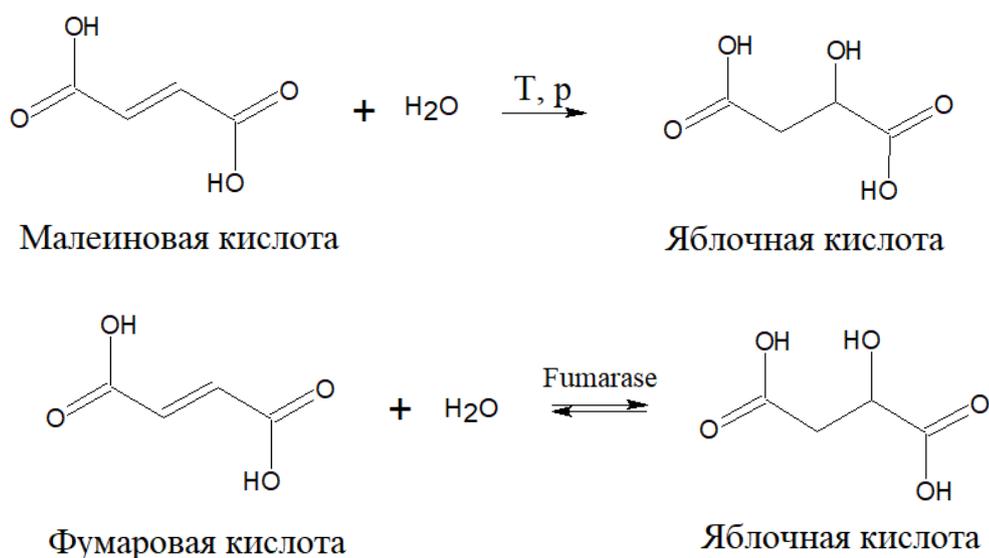


Рисунок 19 – Схема получения яблочной кислоты из малеиновой (цис-форма) и фумаровой (транс-форма) кислот

Существуют три биохимических пути производства яблочной кислоты, которые включают глиоксилатный цикл, трикарбоновой цикл (цикл Кребса) и восстановительный цикл трикарбоновых кислот.

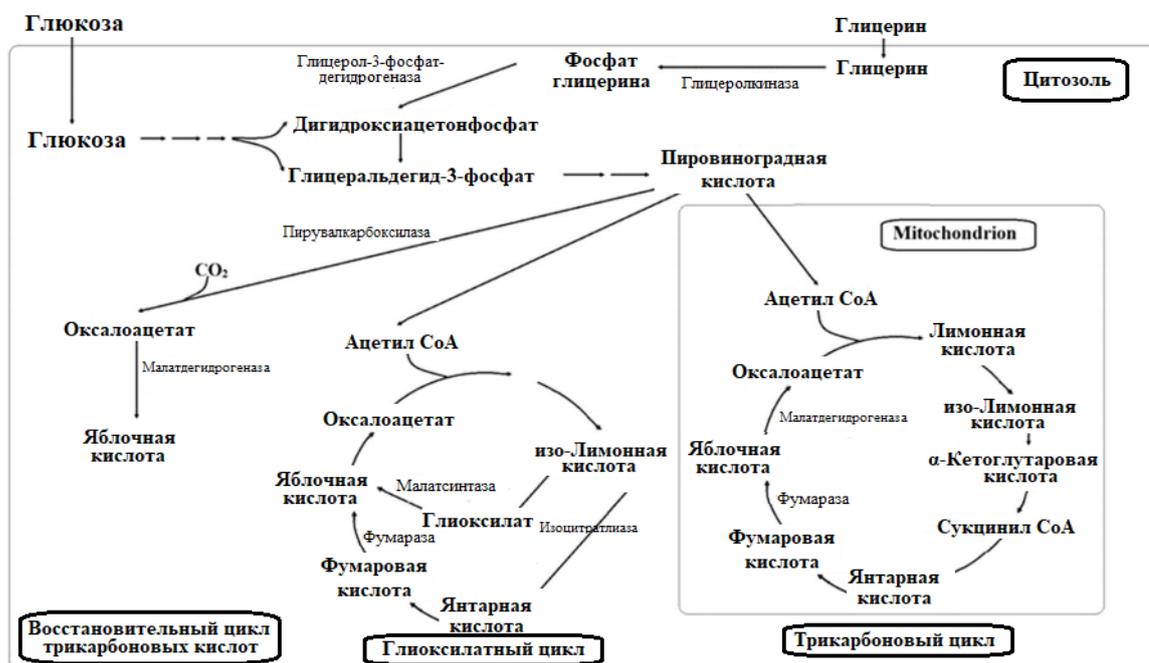


Рисунок 20 – Биохимические пути производства яблочной кислоты ключевыми ферментами

В качестве природного возобновляемого сырья могут использоваться глюкоза, фруктоза, кукурузная солома, сахароза, целлюлоза. В таблице 1 представлены различные исходные компоненты и микроорганизмы для получения яблочной кислоты.

Таблица 1 – Яблочная кислота, продуцируемая различными микроорганизмами с использованием разных субстратов [77]

п/п	Исходное сырье	Микроорганизм	Концентрация яблочной кислоты, г/л
1	Глюкоза	<i>Aspergillus oryzae</i> FMME218-37	95,2
2	Кукурузный крахмал и глюкоза	<i>Aspergillus oryzae</i>	82,3
3	Глицерин	<i>Ustilago trichophora</i> TZ1	134
4	Сахароза	<i>Aspergillus niger</i>	1,2

5	Кукурузная солома	Rhizopus delemar	120
6	Ксилоза	Aspergillus oryzae 2103a-68	69
7	Тонкий перегной	Aspergillus niger ATCC 10577	19
8	Глюкоза	Penicillium viticola	131
9	Глюкоза	Aspergillus oryzae NRRL 3488	165
10	Глюкоза	Aspergillus oryzae NRRL 3488	154
11	Глюкоза	Saccharomyces cerevisiae	30,25
12	Глюкоза	Pichia pastoris	42,28
13	Глюкоза	Escherichia coli	21,65
14	Глюкоза	Bacillus subtilis	2,10
15	Кукурузная солома измельченная	Thermobifida fusca	21,74
16	Целлюлоза	Thermobifida fusca	62,76
17	Ксилоза	Aureobasidium pullulans YJ 6–11	91,2
18	Глюкоза	Aureobasidium pullulans ZX-10	142,2
19	Глюкоза	Aspergillus oryzae NRRL3488	30,27
20	Глюкоза	Penicillium sclerotiorum K302	71,67

Существует необходимость в альтернативном сырье для снижения себестоимости производимой яблочной кислоты. Так в последнее время разрабатывают новые способы ее получения из синтез-газа [78]. Также перспективным методом получения яблочной кислоты является применение в качестве исходного сырья глицерин, который выступает основным побочным продуктом, образующимся в производстве биодизельного топлива [79, 80].

1.2.2. Янтарная кислота

Янтарная кислота ($C_4H_6O_4$) – это двухосновная предельная карбоновая кислота. Она может применяться в качестве предшественника многих промышленно важных химических веществ, например, адипиновой кислоты, 1,4- бутандиола, тетрагидрофурана и т.д. (рис. 21).

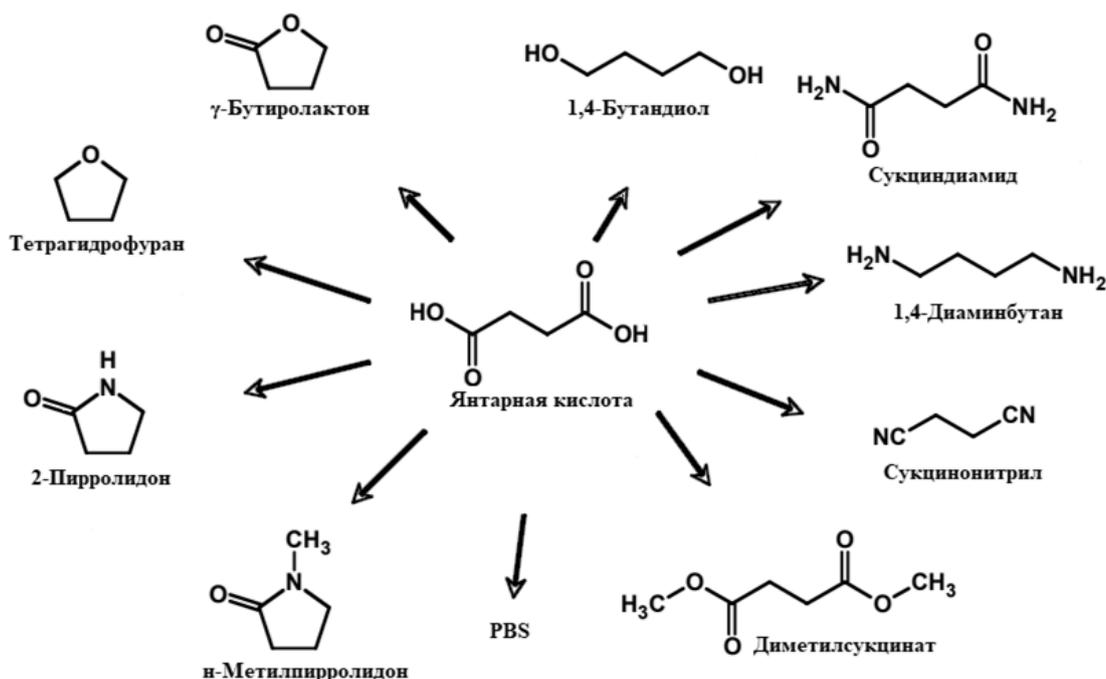


Рисунок 21 – Список химических веществ, полученных из янтарной кислоты

Промышленные области применения янтарной кислоты включают производство биополимеров (полибутиленсукцината и полибутиленсукцинаттерефталата, полиэфирполиолов), получение пищевых компонентов, таких как подкислители, ароматизаторы и подсластители, фармацевтическую промышленность, производство смол, покрытий и пигментов.

Для России янтарная кислота представляет собой особый интерес как сырье для производства пластификаторов. Эфиры янтарной кислоты – хорошая альтернатива фталатным пластификаторам. Уже доказано, что сложные эфиры янтарной кислоты по техническим характеристикам превосходят фталаты, а также являются безвредными и биоразлагаемыми [81-84].

В промышленности большая часть янтарной кислоты производится из нефтехимического сырья, в котором в качестве исходного материала используется сжиженный нефтяной газ или нефтяное масло. Основным компонентом является малеиновый ангидрид. Реакция протекает в жидкой фазе на Ni/Pd-катализаторе через образование янтарного ангидрида:

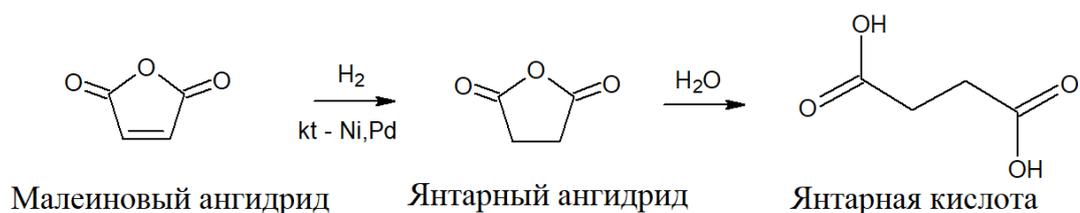


Рисунок 22 – Способ получения янтарной кислоты из малеинового ангидрида

Янтарная кислота является промежуточным звеном цикла трикарбоновой кислоты (цикл Кребса) и конечным продуктом анаэробного метаболизма. Таким образом, она синтезируется почти во всех микробных, растительных и животных клетках.

В настоящее время существующий процесс производства янтарной кислоты на основе нефтепродуктов стараются заменить ферментативным способом. Эта замена может произойти лишь за счет снижения себестоимости продукта, полученного на основе возобновляемого сырья, несмотря на очевидные преимущества метода (экологичность, ограниченность запасов нефти и т.п.). Ученые начали активно проводить исследования, направленные на создание штаммов микроорганизмов, которые способны производить янтарную кислоту.

Таблица 2 – Производство янтарной кислоты на биологической основе при ферментации с использованием различного сырья и штаммов микробов [85, 86]

п/п	Исходное сырье	Микроорганизм	Концентрация янтарной кислоты, г/л
1	Глюкоза	<i>A. succinogenes</i> FZ53	105, 8
2	Глюкоза+глицерин	<i>A. succiniciproducens</i>	29,6
3	Глюкоза	<i>A. succiniciproducens</i>	33,0
4	Глюкоза	Recombinant <i>E. Coli</i> AFP111 (pTrc99A-рус)	99,2
5	Глюкоза	Recombinant <i>E. Coli</i> HL27659K	58,3

6	Глюкоза	<i>A. succinogenes</i> CGMCC 1593	60,2
7	Сахароза	<i>A. succinogenes</i> NJ113	60,4
8	Кукурузное волокно	<i>A. succinogenes</i> FZ6 (mutant)	70,6
9	Кукурузная солома	<i>A. succinogenes</i> CGMCC1593	53,2
10	Побочные продукты помола пшеницы	<i>A. succinogenes</i> 130Z	62,1
11	Тростниковая патока	<i>A. succinogenes</i> CGMCC 1593	55,2
12	Тростниковая патока	<i>A. succinogenes</i> GXAS137	64,3
13	Ксилоза	<i>E. coli</i> AFP184	29,2
14	Фруктоза	<i>E. coli</i> AFP184	27,7
15	Глюкоза	<i>E. coli</i> AFP111	101
16	Стебель кукурузы	<i>E. coli</i> SD121	57,8
17	Гидролизат древесины хвойных пород	<i>E. coli</i> AFP184	42,2

Био-янтарная кислота в основном используется как замена янтарной кислоты на основе нефтепродуктов и применяется в косметике, пищевых продуктах и фармацевтических препаратах, а также в качестве мономера для получения биоразлагаемых полимеров.

В настоящий момент реализовано промышленное получение био-янтарной кислоты. Компания *Reverdia* (Франция) использует запатентованную технологию производства янтарной кислоты под товарным названием *Biosuccinium* использующим технологию дрожжей с низким рН. Данный способ характеризуется образованием меньшего количества побочных продуктов по сравнению с бактериальными процессами [87].

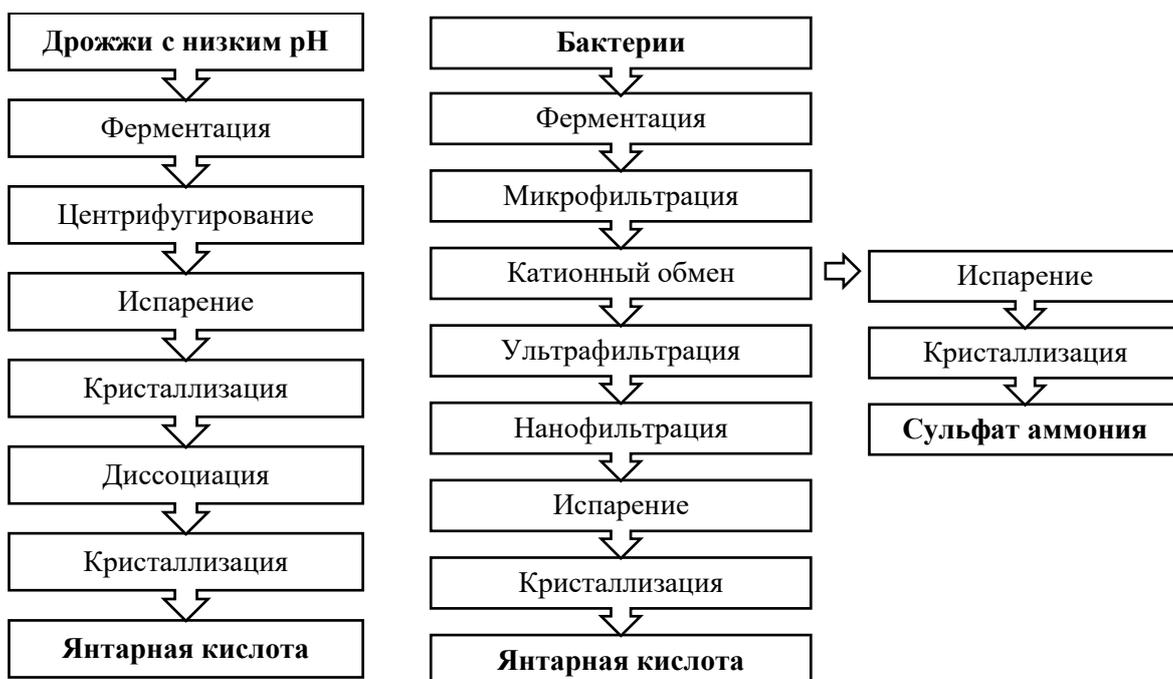


Рисунок 23 – Сравнение ферментативного и дрожжевого способов получения янтарной кислоты

Таким образом, семейство C_4 -дикарбоновых кислот предлагает доступ к широкому спектру продуктов, предназначенных для ряда крупных химических рынков. Существуют перспективы для производства дикарбоновых кислот на биологической основе. Основные проблемы внедрения такой технологии в первую очередь связаны со снижением общей стоимости ферментации для того, чтобы быть конкурентоспособными с продуктами, полученными из нефтехимии.

1.2.3. 1,4-Бутандиол

1,4-Бутаноидиол ($C_4H_{10}O_2$) – представитель двухатомных спиртов. Он является сырьем для продуктов, применяемых в нефтехимической и полимерной промышленности (для получения полиуретанов, полибутилентерефталата, поливинилпирролидона), агрохимии, фармацевтике [88].

В нефтехимической промышленности самым распространенным способом получения 1,4-бутандиола является метод Реппе. Он заключается в конденсации ацетилена с формальдегидом на медно-висмутовом катализаторе при определенных условиях (температура 90–100°C и давление 0,5-0,6 МПа) с

последующим гидрированием образовавшегося 2-бутин-1,4-диола. При этом выход продукта составляет около 90 %.

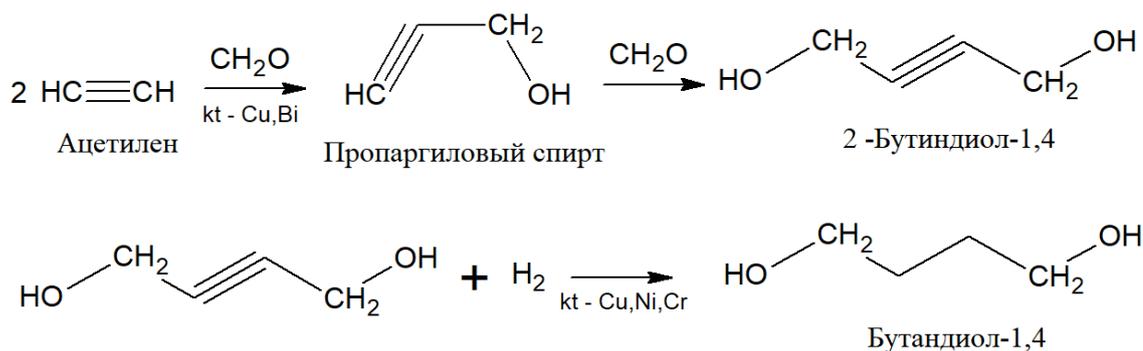


Рисунок 24 – Способ получения 1,4-бутандиола из ацетилена

Более прогрессивным процессом является метод Дави. В его основе лежит этерификация малеинового ангидрида, получаемого из нефти, с образованием диметилмалеата, который затем гидрируют в паровой фазе с образованием гликоля. Данная технология позволяет получать продукт высокой степени чистоты, и большим выходом (на 7 % выше, чем в процессе Реппе).

Помимо основных технологий промышленное распространение получили следующие методы [89]:

1. многостадийный синтез из бутадиена (компания Mitsubishi, Япония);
2. ацетоксилирование пропилена с последующим гидролизом аллилацетата в бутандиол (компания Dairen Chemical Corporation, DCC, Тайвань);
3. получение аллилового спирта окислением пропилена с последующей изомеризацией оксида пропилена (компании ARCO, США и LyondellBasell, Нидерланды).

В последние десятилетия получили развитие новые технологии производства бутандиола на основе растительного сырья. Компании DuPont, Reverdia (DSM и Roquette), BioAmber/Mitsui, BASF/Purac и Myriant (США) производят био-бутандиол двухстадийным способом из био-янтарной кислоты.

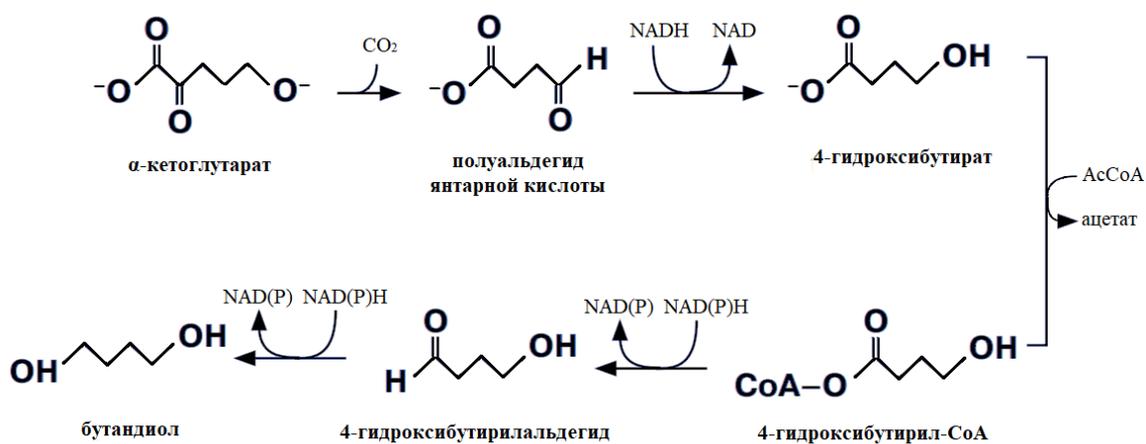


Рисунок 25 – Биохимический синтез 1,4-бутандиола

Благодаря сотрудничеству компаний Genomatica (США) и DuPont Tate & Lyle (США) в промышленных масштабах удалось разработать одностадийный синтез 1,4-бутандиола с использованием растительного сырья. В запатентованной технологии GENO BDO™ компании Genomatica бутандиол получают в результате микробиологической ферментации непосредственно из декстрозы, в качестве исходного сырья используется кукуруза. Ранее представители компании заявили о возможности производства дигликоля при помощи бактерий *Escherichia Coli* из глюкозы, ксилозы, сахарозы и т. п. [90].

Отдельно стоит рассмотреть технологию производства био-бутандиола компании Metabolix, которая основана на имеющейся технологии получения полигидроксиалканоата (ПНА). В процессе ферментации растительного сырья получается поли-4гидроксibuтират (P4HB), из которого далее образуется гамма-бутиролактон (GBL), и затем – в био-бутандиол.

Несмотря на низкие мощности производства бутандиола, полученного на основе растительного сырья, многие производители развивают данное направление. К основным достоинствам биотехнологий можно отнести снижение энергопотребления и эмиссии CO₂, что в итоге приводит к более

низкой себестоимости по сравнению с традиционными технологиями нефтехимии.

1.2.4. Сложные эфиры как мономеры

Сложные эфиры находят широкое применение в самых различных областях. Они являются основными компонентами для производства синтетических смазочных масел [91, 92], нефталатных пластификаторов полимерных материалов [93-96], а также используются как «зеленые» растворители и мономеры для полимеров [97, 98].

Самым распространенным промышленным способом получения является взаимодействие карбоновых кислот со спиртами:

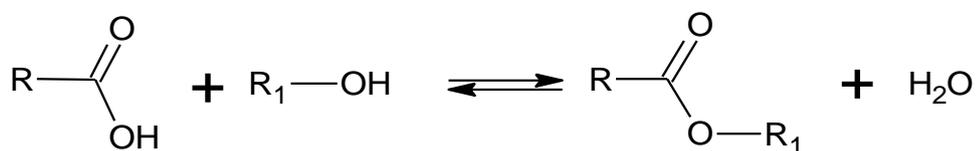


Рисунок 26 – Реакция этерификации кислоты спиртом

Увеличение выхода продукта реакции достигается повышением концентрации исходных реагентов или удалением продуктов по мере их образования в среде. В промышленных условиях чаще удаляют легколетучий компонент (воду или эфир) путем азеотропной отгонки с инертным растворителем или избытком используемого спирта.

Традиционным путем получения сложных эфиров яблочной кислоты является реакция гидроксикарбоновой кислоты со спиртом с использованием гомогенных катализаторов, таких как серная кислота или п-толуолсульфокислота [99,100]. Несмотря на сильный каталитический эффект, гомогенные катализаторы токсичны, коррозионно активны и трудно удаляются из продуктов [101].

Метансульфоновая кислота (МСК) представляет собой экологически чистую альтернативу различным кислотам, применяемым в качестве катализаторов. Еще одно преимущество использования МСК состоит в отсутствии проблем, связанных с коррозией оборудования и утилизации

(поддается биологическому разложению), которые характерны для минеральных кислот [102].

В работе [103] рассматривается этерификация глицерина свободными жирными кислотами с использованием метансульфоновой кислоты. При низкой концентрации катализатора (0,35 экв/л) и низкой температуре (100°C) достигается полное превращение с выходом 95% без потемнения продукта. В патенте [104] рассматривается метансульфоновая кислота в качестве жидкого катализатора этерификации янтарной кислоты н-бутанолом с выходом более 90%. Трехстадийную этерификацию янтарной кислоты, пропиленгликоля и олеиновой кислоты проводили в присутствии МСК с целью получения эффективного и безопасного пластификатора ПВХ [105]. Кислотное число полученных эфиров в зависимости от исходной загрузки янтарной кислоты составило 2,8 мг КОН/г для 15,8 г янтарной кислоты; и соответственно 6,4 мг КОН/г – 45,3 г; 14,4 мг КОН/г – 47,4 г и 29,4 мг КОН/г – 49,5 г.

Применение сложных эфиров в качестве химических веществ способствовало изучению реакции их получения с использованием твердых гетерогенных катализаторов. Эти катализаторы имеют ряд преимуществ:

- снижение проблем с коррозией оборудования;
- непрерывность синтеза в колоннах;
- легкость замены и удаления катализатора из продуктов реакции фильтрацией;
- высокая чистота продуктов, поскольку количество побочных реакций снижается.

Для процессов этерификации часто используются сульфокатиониты. Большое распространение получили марки Amberlyst 36 [106-109], Amberlyst 15 [110].

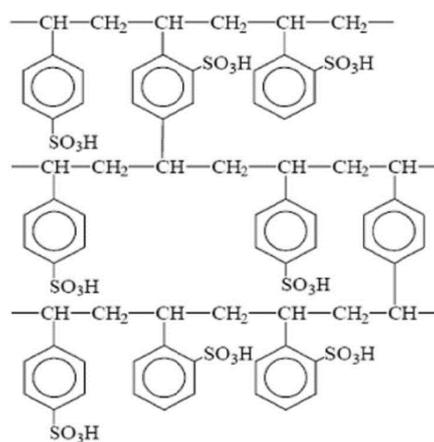


Рисунок 27 – Химическая структура сильнокислотной сульфированной катионообменной смолы из полистирола

Активно изучается реакция этерификации янтарной кислоты различными спиртами в присутствии гетерогенных катализаторов. Например, в статье [111] изучена кинетика этерификации янтарной кислоты и уксусной кислоты этанолом на катализаторе ионообменной смолы Amberlyst 70. Этерификация янтарной кислоты этанолом была изучена в интервале 78-120°C, катализируемая макропористой ионообменной смолой Amberlyst 15 [112].

Сложные эфиры можно получать из возобновляемого сырья. В работе [113] описан способ получения диметилсукцината из D-фруктозы. Синтез проводили в одну стадию в присутствии Amberlyst 70 при 130°C в течение 4 часов. Выход диметилового эфира янтарной кислоты составил 31%.

1.2.4.1. Обзор спиртов для синтеза сложных эфиров

На основании литературного обзора было выяснено, что для получения сложных эфиров используют линейные спирты C₁-C₄.

Метанол (CH₃OH) является простейшим представителем группы предельных одноатомных спиртов. Он является ценным продуктом для производства формальдегида, высокооктановых добавок бензинов и других ценных веществ нефтехимической промышленности, а также для получения лекарственных средств.

Важнейшие промышленные процессы синтеза метанола основаны на использовании нефтяного сырья, природного газа и угля. Основной промышленной технологией получения метанола является каталитическая реакция синтез-газа [114].

К альтернативному способу производства метанола можно отнести метод синтеза из очищенного промышленного CO_2 [115]. Данная технология позволяет снизить воздействие углекислого газа на окружающую среду.

Растущий интерес к производству биотоплива является ключевым фактором в поиске новых и экологически безопасных синтезов метанола. В исследовании [116] рассмотрен новый процесс производства метанола из древесины. Установлено, что новый способ производства биометанола по сравнению с традиционным имел значительно более низкий потенциал глобального потепления (48,2 и 63,1 кг CO_2 экв. соответственно).

Группа ученых изучила производство метанола из биогаза, полученного из природных источников (остатки пальмового масла, кукурузные стебли и ферментированное сорго) [117]. Было установлено, что биогаз, полученный из остатков пальмового масла, обеспечивает самый высокий выход метанола с производительностью 53300 кг/ч. Дальнейшее изучение данного метода получения рассмотрено в работе [118]. Показано, что максимальный выход биометанола может быть достигнут путем однократной газификации остатков пальмового масла при температуре 750°C , отношение фактического количества воздуха, используемого при газификации, к стехиометрическому количеству воздуха для полного сгорания – 0,25. В этих условиях максимальная энергетическая и эксергетическая (эффективность системы по сравнению с её работой в обратимых условиях) эффективности составили 38,57% и 25,44% соответственно.

Этанол ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) нашел свое применение в качестве топлива, растворителя, как сырье в химической промышленности, в медицине и др. Можно выделить два способа получения этилового спирта:

- синтетический – гидратацией этилена;

- биологический – спиртовое брожение.

В России синтетический этанол в основном используют для получения ценного компонента для синтеза мономеров – ацетальдегида [119]. Современная промышленная технология получения биоэтилового спирта – это брожение пищевого сырья (рожь, пшеница, картофель, кукуруза). Он применяется в пищевой промышленности для производства алкогольных напитков.

В настоящее время США и Бразилия лидируют в крупномасштабном производстве биоэтанола первого поколения, полученного на основе сахарного тростника и кукурузы. Биоэтанол используется в основном в качестве присадки к бензину. Он обладает высоким октановым числом (108) и низким цетановым числом, которые придают высокие антидетонационные свойства [120]. Применение лигноцеллюлозной биомассы (второе поколение источников сырья) из отходов агропромышленного комплекса позволяет избежать конкуренции с продовольственными культурами. К таким отходам относятся кукурузная выжимка, жом сахарного тростника, кукурузная солома, лесные отходы, просо и отходы агавы, такие как жом и листья [121,122]. Разрабатываются пути синтеза биоэтанола третьего поколения с использованием микроводорослей в качестве исходного сырья [123].

Таблица 3 – Сравнительная характеристика применяемого сырья для производства биоэтанола [124]

Сырье Сравнение	Первое поколение	Второе поколение	Третье поколение
Источник исходного сырья	Пищевые культуры	Непищевые культуры (лигноцеллюлоза, древесина)	Биомасса водорослей
Технологии конверсий	Экстракция, ферментация, дистилляция сахаров	Предварительная обработка, гидролиз, ферментация, дистилляция	Гидролиз, ферментация, дистилляция
Выход биоэтанола	Низкий	Средний	Высокое
Воздействие на окружающую среду	Низкий вклад в снижение выбросов CO ₂	Значительный вклад в снижение выбросов CO ₂	Значительный вклад в снижение выбросов CO ₂
Основные преимущества	Относительно простой процесс конверсии	Отсутствие конкуренции с продовольственными ресурсами	Высокие темпы роста

n-Пропанол (C₃H₇OH) применяется в качестве компонента природных и синтетических смол, в производстве полиэтилена низкого давления, а также является пластифицирующим агентом целлюлозноацетатных плёнок. Его используют как промежуточный компонент для синтеза пропионовой кислоты, пропионового альдегида, пропилацетата, пропиламина, пестицидов, некоторых фармацевтических препаратов. 1-Пропанол имеет высокое октановое число – 118. Однако он не используется в качестве компонента топлива из-за высокой стоимости производства.

Промышленный метод получения заключается в гидроформилировании этилена с последующим гидрированием образовавшегося пропаналя. Разрабатываются пути получения биопропанола из растительного сырья [125]. Однако под биопропанолом подразумевают изомер – 2-пропанол. Самая

высокая концентрация биопропанола, наблюдаемая в экспериментах по ферментации, была 4,9 г/л [126], что все еще намного ниже, чем в процессе производства биоэтанола.

н-Бутанол (C_4H_9OH) – представитель одноатомных спиртов. Он используется в качестве органического растворителя, топливных присадок, широко применяется при изготовлении лаков, синтетической резины и шелка, при экстрагировании фармацевтических препаратов, а также для получения других химических веществ, например, акрилат/метакрилатных сложных эфиров, простых эфиров гликолей, н-бутилацетата, аминоксодержащих смол и н-бутиламинов.

В настоящее время в химической промышленности бутанол получают несколькими методами:

- оксосинтезом из пропилена с использованием никель-кобальтовых катализаторов при 130-150°C и 20-35 МПа;
- альдолизацией ацетальдегида через ацетальдоль и кротоновый альдегид;
- ацетоно-бутиловым брожением пищевого сырья.

Процессы производства бутанола брожением в зависимости от использованного типа сырьевого источника подразделяют на технологии первого поколения – из сахара или крахмала, второго поколения – из лигноцеллюлозной биомассы, содержащейся в сельскохозяйственных отходах или промышленных остатках. К сырью третьего поколения относятся водные организмы, такие как микроводоросли. При этом, характеристики продукта, полученного различными методами, абсолютно идентичны.

В связи с ростом цен на сырьевые источники первого поколения (например, сахар и крахмал) постепенно заменяется сырьем второго поколения из-за конкурентного направления в пищевой промышленности. На сегодняшний день возможно производство биобутанола из простейших источников углерода, таких как моно/диоксид углерода, а также более сложных источников углерода, таких как органические кислоты, углеводы (из

кукурузы, сахарной свеклы, сорго, маниоки, сахарного тростника, кукурузных стеблей) [127,128].

Биобутанол наиболее востребован как компонент моторного топлива из-за высокой энергетической плотности, он улучшает топливную эффективность автомобиля и увеличивает пробег на единицу расходуемого топлива.

Современное промышленное производство биобутанола в основном основано так называемой АБЭ (ацетон-бутанол-этанол) ферментации углеводов (рис. 28).

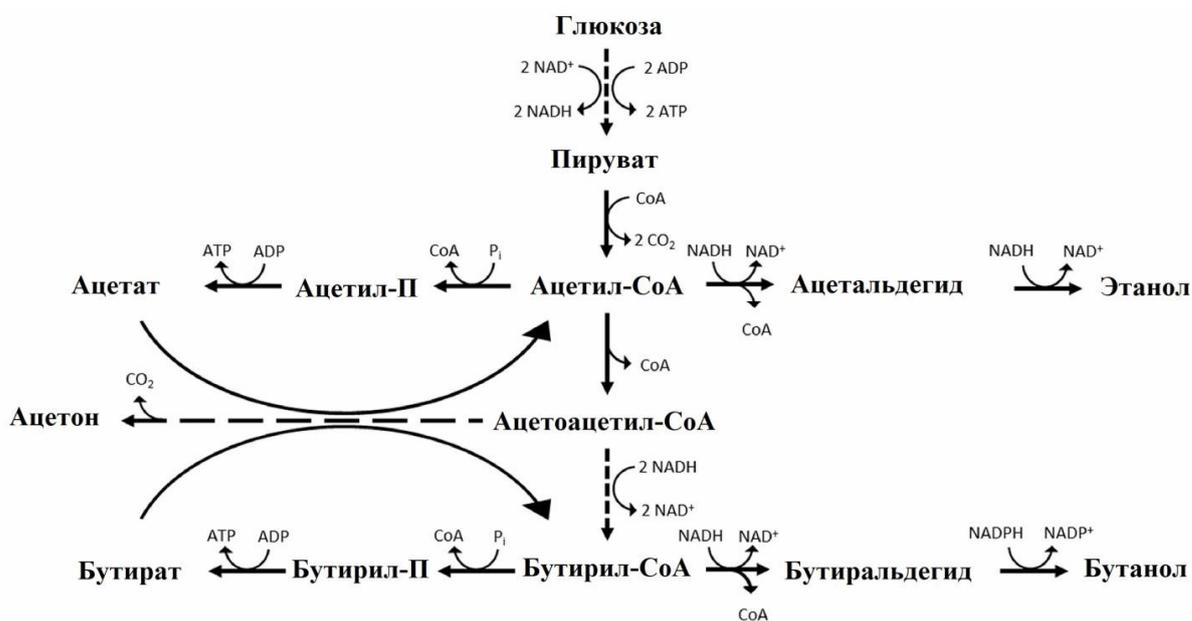


Рисунок 28 – Путь ферментации ацетон-бутанол-этанол (АБЭ)

Таблица 4 – Производство биобутанола АБЭ-ферментацией с использованием различного сырья и штаммов микробов [129]

п/п	Исходное сырье	Микроорганизм	Концентрация АБЭ, г/л
1	Ячменная солома	<i>C. beijerinckii</i> P260	26,64
2	Кукурузные волокна	<i>C. beijerinckii</i> BA101	9,3
3	Пшеничная солома	<i>C. beijerinckii</i> P260	21,42
4	Синтетическая среда с масляной кислотой	<i>C. saccharoperbutylacetonicum</i> N1-4	9,1
5	Крахмал и глюкоза	<i>C. beijerinckii</i> BA101	9,9
6	Лактоза и дрожжевой экстракт	<i>C. acetobutylicum</i> 824A	1,43
7	Кукуруза	<i>C. acetobutylicum</i> TCC 55025	12,5 (бутанол)
8	Синтетическая среда	<i>C. beijerinckii</i> BA101	8,8

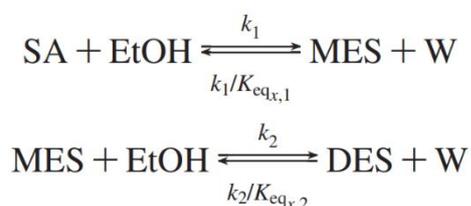
Рынок биобутанола все еще ограничен из-за высоких производственных затрат, которые зависят от дорогих субстратов или сырья, конкурирующих с агропродовольственным сектором. Еще одной причиной низкого темпа внедрения технологии в промышленность является токсичность бутанола для микробов и дорогого субстрата [130]. Использование непищевых источников сырья, таких, как стебли кукурузы, солома злаковых, различные породы деревьев, значительно усложняет технологию, следовательно, производство становится нерентабельным. Высокая стоимость предварительной обработки и процесса рекуперации остаются основными проблемами в производстве бутанола. Кроме того, ферментативный путь АБЭ приводит к получению побочных продуктов в ацетоне и этаноле.

1.2.4.2. Кинетические параметры реакции этерификации дикарбоновых кислот спиртами линейного строения

Кинетическая модель полезна для проектирования и моделирования процессов получения сложных эфиров в промышленных масштабах.

В результате литературного обзора было выяснено, что информации по кинетике реакции этерификации яблочной кислоты со спиртами нет. Поэтому были рассмотрены работы, посвященные кинетическому исследованию дикарбоновых кислот C₄.

Большое количество исследований направлено на изучение реакции этерификации янтарной кислоты с использованием в качестве катализатора катионообменных смол, которые имеют технологические преимущества по сравнению с гомогенными кислотными катализаторами. В работе [131] изучена кинетика реакции этерификации янтарной кислоты с этанолом, катализируемая макропористой ионообменной смолой Amberlyst 15. Экспериментальные данные были получены при температуре от 78 до 120°C, при различных мольных соотношениях этанола к янтарной кислоте от 10:1 до 20:1 и при концентрациях катализатора из ионообменной смолы от 1 до 5 мас. % раствора. Кинетическое моделирование проводилось с использованием псевдогомогенной модели по уравнениям:



Найденные параметры кинетической модели представлены в таблице 5. Таблица 5 – Параметры кинетической модели этерификации янтарной кислоты этанолом, катализируемая Amberlyst 15

Параметр	Размерность	Значение
k_1^0	кг _{рм} /кг _{кат} ·с	$5,3 \cdot 10^7$
k_2^0	кг _{рм} /кг _{кат} ·с	$8,0 \cdot 10^7$
$E_{A,1}$	кДж/кмоль	66000
$E_{A,2}$	кДж/кмоль	70000
K_{p1}		5,3
K_{p2}		1,2

В работе [132] для моделирования процесса получения диэтилового эфира янтарной кислоты в ректификационной колонне с повышенным давлением с использованием в качестве катализатора Amberlyst 70 и Amberlyst 15 были взяты следующие кинетические параметры:

Таблица 6 – Значения константы скорости и энергии активации для реакции этерификации янтарной кислоты этанолом на гетерогенных катализаторах

Параметр	Размерность	Amberlyst 70	Amberlyst 15
k_{01}	кмоль/кг _{кат} ·с	$1,04 \cdot 10^4$	$5,17 \cdot 10^3$
$E_{A,1}$	кДж/кмоль/К	46200	46,900
$K_{A,1}$			48,9
k_{02}	кмоль/кг _{кат} ·с	$2,11 \cdot 10^3$	$7,0 \cdot 10^4$
$E_{A,2}$	кДж/кмоль/К	46600	61400
$K_{A,2}$			10,14

В исследовании [133] изучали кинетику синтеза дибутилмалеата с помощью ультразвука с использованием гетерогенного катализатора Amberlyst 15. Экспериментальные кинетические данные обработаны псевдогомогенной моделью, а также гетерогенными моделями (Эли-Ридела и Ленгмюра-Хиншельвуда-Хоугена-Уотсона). В присутствии ультразвука время реакции сокращается до 120 минут по сравнению с 240 минут обычного процесса. Энергия активации реакции составила 14,64 кДж/моль.

Реакция этерификации винной кислоты этанолом в присутствии метансульфоновой кислоты рассмотрена в работе [134]. Были определены константы скорости реакции, основанные как на концентрации, так и на активности:

Таблица 7 – Кинетические параметры прямой реакции этерификации винной кислоты этанолом с гомогенным катализатором – метансульфоновой кислотой

Метод расчета	E_1 , кДж/моль	E_2 , кДж/моль	k_1^0 , м ⁶ /моль ² ·с ⁻¹	k_2^0 , м ⁶ /моль ² ·с ⁻¹
по активности	60,1	71,4	$1,37 \cdot 10^6$	$2,34 \cdot 10^7$
по концентрации	59,6	65,3	$1,00 \cdot 10^6$	$3,32 \cdot 10^6$

В работе [135] проводили исследования реакции этерификации малеиновой кислоты этанолом на гетерогенных катализаторах. Было обнаружено, что использование катионообменных смол, таких как Amberlyst 36, Amberlyst 15 и Indion 170, приводит к более высоким конверсиям. На основе экспериментальных данных была разработана псевдогомогенная кинетическая модель, и было обнаружено, что энергия активации с использованием Indion 170 составляет $14,2 \text{ ккал/моль} = 59,9 \text{ кДж/моль}$.

1.3. Выводы по анализу литературных данных

Алифатические полиэферы широко используются как биоразлагаемые материалы для бытового применения и сельского хозяйства. Способность полимеров к биологическому разложению связана с их химическими и физическими свойствами. К ним можно отнести гидрофильные и гидрофобные свойства, кристалличность или аморфность структуры и др.

Уделяется большое внимание разработкам биополимеров для медицинского применения, например, разработка искусственных имплантатов, функциональных материалов для тканной инженерии и систем доставки лекарств. Полиэферы с боковыми функциональными группами могут применяться для синтеза биоразлагаемых полиуретанов медицинского назначения.

Полиэфир на основе яблочной кислоты является подходящим материалом для медицинской промышленности из-за биоразлагаемости и биосовместимости в живом организме. Материалы на основе яблочной

кислоты могут иметь боковые карбоксильные или гидроксильные группы благодаря полифункциональности мономера. Поли(яблочная кислота) широко применяется в фармацевтической промышленности для доставки лекарственных веществ в организм человека. Введение яблочной кислоты в структуру других полиэфиров, например поли(молочной кислоты), положительно влияет на увеличение гидрофильности материала, что увеличивает скорость биodeградации. Было отмечено, что нет четкого понятия встраивания яблочной кислоты в макромолекулу полимера с образованием свободных COOH или OH групп.

Алифатический полиэфир янтарной кислоты и 1,4-бутандиола имеет хорошие перспективы для использования в медицинской области. Ограничением является высокая кристалличность структуры и хрупкость. Для решения данной проблемы применяют способ химической модификации макромолекулы. Включение в цепь полимера боковых групп способствует разрушению упорядоченной структуры полибутиленисукцината.

Для получения алифатических полиэфиров применяют металлоорганические соединения в качестве катализатора, которые недопустимы для синтеза медицинских материалов из-за токсического воздействия их остатков в полимере. Поэтому изучается вопрос подбора экологических катализаторов для процесса полимеризации.

Исследования в области синтеза химических веществ предоставляют возможные пути получения различных дикарбоновых кислот и диолов из природного сырья. Данные мономеры являются потенциальными кандидатами для синтеза новых биоразлагаемых материалов. Органические вещества, полученные из биомассы, являются отличной заменой соединений на основе нефтепродуктов.

В качестве мономера для синтеза биополимеров могут использоваться сложные эфиры яблочной кислоты. Они обладают более высокой термической устойчивостью по сравнению с кислотой, что позволяет проводить реакцию полиэтерификации с диолами при повышенных температурах с большей

скоростью процесса. Сложные эфиры яблочной кислоты позволили успешно ввести в макромолекулы гидроксильные группы без дополнительной стадии защиты ОН-групп.

Глава 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В данной части диссертации описаны характеристики исходных компонентов, методики синтеза полиэфиров и сложных эфиров яблочной кислоты, а также методики анализа полученных продуктов.

2.1. Объекты исследований

В работе использовались следующие материалы: рацемат яблочной кислоты, янтарная кислота, метиловый спирт, этиловый спирт, н-пропиловый спирт, н-бутиловый спирт, амиловый спирт, этиленгликоль, бутандиол-1,4, бензол, ацетон, хлороформ; катализаторы: серная кислота, ортофосфорная кислота, метансульфоновая кислота, п-толуолсульфокислота, Amberlyst 15, Amberlyst 70, КУ-23, тетрабутоксититан, азот газообразный. Характеристики реагентов представлены в таблице 8.

Таблица 8. Характеристика исходного сырья

Наименование	Обозначение НТД	Сорт или артикул	Массовая доля основного вещества, %
Яблочная кислота DL	ГОСТ 32748- 2014	ЧДА	99,3
Янтарная кислота	ГОСТ 6341-75	ХЧ	99,9
Метиловый спирт	ГОСТ 2222-95	ХЧ	99,5
Этиловый спирт	ГОСТ 5964-93	1-й сорт	95
н-Пропиловый спирт	СТП ТУ КОМП 2-120-09	ХЧ	99
н-Бутиловый спирт	ГОСТ 6006-78	ХЧ	99,8
Амиловый спирт	ГОСТ 30333- 2007	ХЧ	99

Этиленгликоль	ГОСТ 10164-75	ЧДА	99,9
1,4-Бутандиол	Sigma-Aldrich	Ч	99,9
Бензол	ГОСТ 5955-75	ХЧ	99,9
Ацетон	ГОСТ 2603-79	ЧДА	99,8
Хлороформ	ГОСТ 20015-88	Высший сорт	99,8
Серная кислота	ГОСТ 4202-77	ХЧ	95,5
Ортофосфорная кислота	ГОСТ 6552-80	ХЧ	87,1
П-толуолсульфо-кислота	ТУ 6-09-3668-77	Ч	99,9
Тетрабутоксититан	Sigma-Aldrich	Ч	99,8
Метансульфо-вая кислота	ISO 9001:2015	Особо чистый	99,7
Гидрокарбонат натрия	ГОСТ 2156-76	1-й сорт	99,5
Гидроокись натрия	ГОСТ 4328-77	ЧДА	98,6
Азот газообразный чистый	ГОСТ 9293-74	Высший сорт	Усл. 100

Подготовка реагентов. Очистка п-толуолсульфо-кислоты проводилась перекристаллизацией из воды [136]. В реактор загружали п-толуолсульфо-кислоту, бутиловый спирт и бензол в весовом соотношении 1:0,24:0,61. Содержимое перемешивали при 60°C в течение 10 минут, затем охлаждали смесь до 25°C на воздухе, затем до 15°C на водяной бане. Полученную реакцию массу отфильтровывали, затем кристаллы растворяли в воде при весовом соотношении 1:0,05 при 70°C и охлаждали до 15°C. Кристаллы п-толуолсульфо-кислоты снова отфильтровывали и сушили при 40°C до 104°C (температура плавления).

2.2. Методика поликонденсации яблочной кислоты/дибутилмалата с диолами

Получение полиэфиров осуществляли двумя методами (рис. 29):

- 1) взаимодействием яблочной кислоты с диолами;
- 2) переэтерификацией дибутилового эфира яблочной кислоты с диолами.

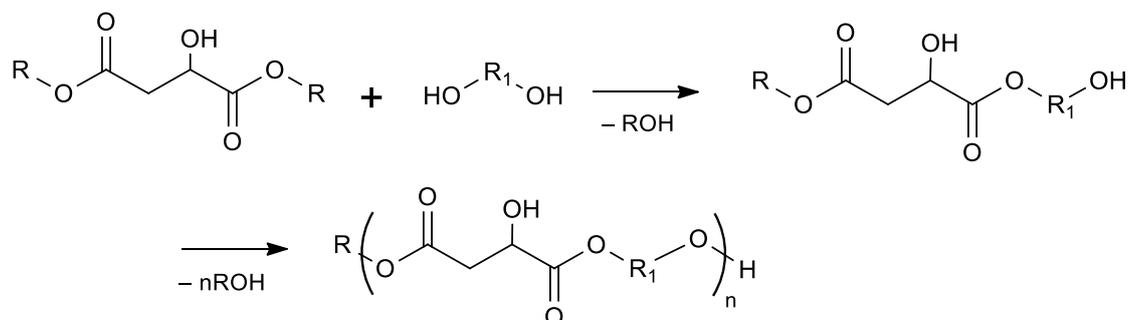


Рисунок 29 – Схема получения полиэфиров на основе яблочной кислоты или дибутилмалата с диолами ($R = H, C_4H_9, R_1 = C_2H_4$ или C_4H_8)

Реакцию поликонденсации яблочной кислоты и дибутилового эфира яблочной кислоты с диолами (этиленгликоль, 1,4-бутандиол) проводили в трехгорлой колбе на 250 мл, снабженной механической мешалкой, термометром, обратным холодильником, приемником и капилляром для подачи газа. Соотношение исходных компонентов $COOH:OH$ составило 1:1,1 (мол.). Для удаления образующихся низкомолекулярных продуктов (вода, н-бутанол), а также для предотвращения окисления синтез проводили в потоке азота (расход 10 л/ч). Процесс поликонденсации яблочной кислоты диолами осуществляли без использования катализатора. Реакция переэтерификации дибутилмалата с диолами протекала с тетрабутоксититаном (ТБТ) в качестве катализатора. Подбор оптимальной температуры синтеза полиэфира яблочной кислоты с 1,4-бутандиолом изучали в интервале температур от 100 до 190 °С, время процесса ограничивалось 1 часом.

В таблице 9 представлены режимы синтеза полиэфиров.

Таблица 9 – Условия синтеза поликонденсации

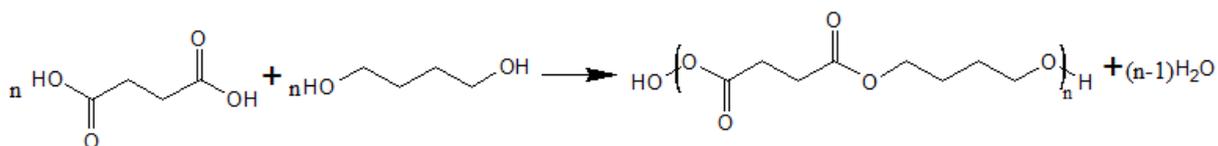
Обозначение образца	Исходные компоненты	Режим синтеза
I	Яблочная кислота + этиленгликоль	1 ч – 100 °С 0,5 ч – 150-155 °С
II	Яблочная кислота + бутандиол-1,4	0,5 ч – 160-165 °С 1 ч – 180-185 °С
III	Бутиловый эфир яблочной кислоты + этиленгликоль	0,5 ч – 150-155 °С 0,5 ч – 160-165 °С
IV	Бутиловый эфир яблочной кислоты + бутандиол-1,4	2 ч – 180-185 °С

Контроль за процессом поликонденсации осуществляли по изменению характеристической вязкости продукта. Анализ реакционной массы проводили после 1 часа начала реакции и далее каждые 30 минут.

2.3. Методика синтеза поликонденсации янтарной кислоты с яблочной кислотой/дибутилмалатом

Синтез сополиэфиров проводили в два этапа (рис. 30). Первая стадия – образование предполимера янтарной кислоты и 1,4-бутандиола, соотношение исходных компонентов 1:1,1 мол. Реакцию проводили в трехгорлой колбе на 250 мл, снабженной механической мешалкой, термометром, обратным холодильником, приемником и капилляром для подачи азота. Вторая стадия – получение полиэфира реакциями поликонденсации или переэтерификации в зависимости от второго мономера. Соотношение предполимера ко второму мономеру представлена в таблице 10.

I стадия

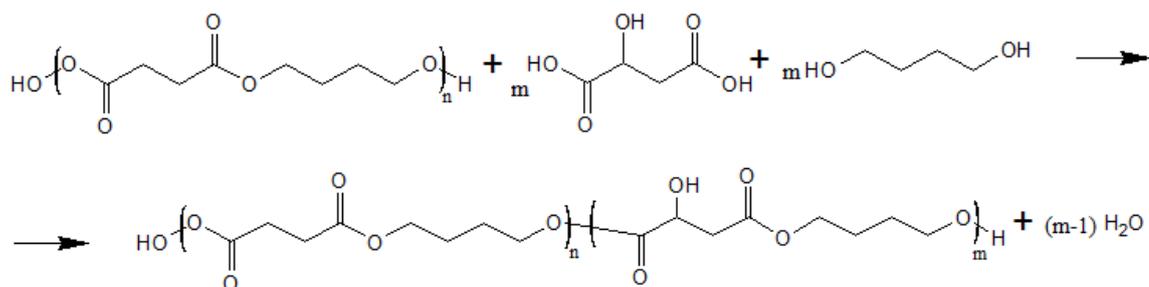


Янтарная кислота

Бутандиол-1,4

Предполимер

II стадия с яблочной кислотой:



III стадия с дибутилмалатом:

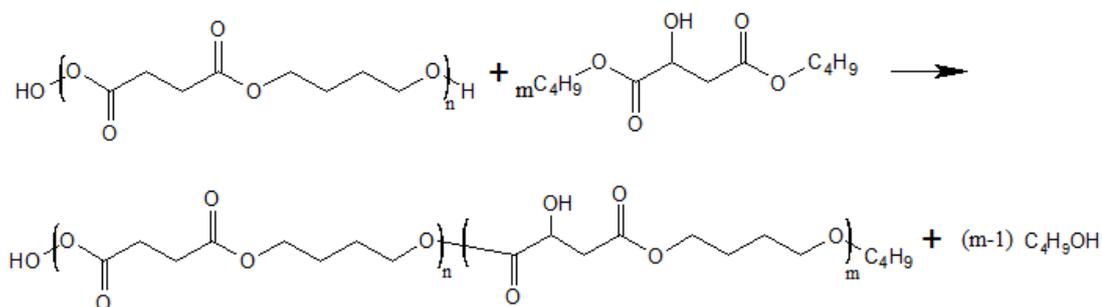


Рисунок 30 – Реакция получения сополиэфира на основе олигомера янтарной кислоты и 1,4-бутандиола и яблочной кислоты/дибутилмалата

При введении яблочной кислоты к предполимеру дополнительно добавляли 1,4-бутандиол с сохранением соотношения кислотных групп к гидроксильным.

Таблица 10 – Условия синтеза сополиэфиров

Обозначение образца	Исходные компоненты	Соотношение исходных компонентов (мол.)	Режим синтеза
1	Янтарная кислота: 1,4-бутандиол	1:1,1	I - 190 °С, 6 ч
2	Янтарная кислота: Яблочная кислота: 1,4-бутандиол	1:0,1:1,2	I - 190 °С, 2 ч; II - 190 °С, 4 ч (без катализатора)
3		1:0,2:1,3	
4		1:0,5:1,6	
5		1:1:2,2	
6		1:2:3,3	
2'	Янтарная кислота:	1:0,1:1,1	I - 190 °С, 2 ч; II - 190 °С, 4 ч (Катализатор – ТБТ)
3'	Дибутиловый эфир	1:0,2:1,1	
4'	яблочной кислоты:	1:0,5:1,1	
5'	1,4-бутандиол	1:1:1,1	

Очистку синтезированных образцов проводили путем осаждения с использованием подходящего осадителя. Сначала полимер растворяли в подходящем растворителе (хлороформе), а затем добавляли в большой объем осадителя (метанол) при интенсивном перемешивании. После очистки образец высушивали в вакууме при температуре 60°С.

2.4. Методика этерификации сложных эфиров яблочной кислоты спиртами C₁-C₅

Синтез сложных эфиров яблочной кислоты осуществлялся по следующей схеме соответствующими спиртами:

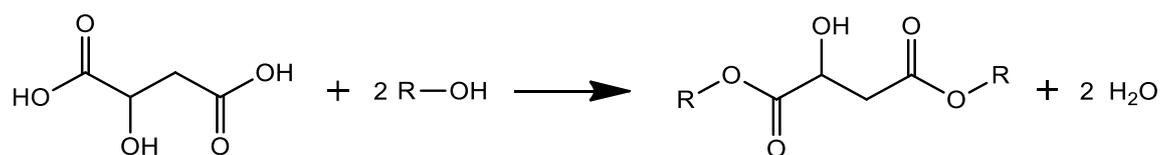


Рисунок 31 – Реакция этерификации яблочной кислоты спиртами C₁-C₅ нормального строения (R – CH₃, C₂H₅, н-C₃H₇, н-C₄H₉, н-C₅H₁₁)

Реакцию этерификации яблочной кислоты спиртами C_1 - C_5 нормального строения проводили при мольном соотношении кислота:спирт = 1:2,5. В качестве катализатора использовали Amberlyst 15 в количестве 1% от реакционной массы.

Синтез сложного эфира яблочной кислоты метиловым и этиловым спиртами осуществляли в одногорлой колбе, снабженной обратным холодильником. После растворения кристаллической кислоты вводили катализатор. Удаление реакционной воды реализовывали отбором смеси спирт-вода для смещения равновесия в сторону получения продуктов.

Синтез со спиртами C_3 - C_5 проводили в трехгорлой колбе с обратным холодильником и насадкой Дина-Старка для удаления образующейся воды из реакционной массы. После растворения кислоты в колбу добавляли бензол (30-40 мл) в качестве азеотропообразующего агента и катализатор. Реакцию проводили до полного срабатывания кислоты, анализируя реакционную массу на кислотное число.

Очистка реакционной массы различалась в зависимости от типа катализатора. В случае синтеза дибутилового эфира яблочной кислоты с использованием гомогенного катализатора реакционную смесь сначала промывали раствором соды для нейтрализации кислоты, затем дистиллированной водой до нейтрального pH, при гетерогенном – реакционную смесь фильтровали. Для выделения чистого эфира из полученной смеси сначала удаляли избыток спирта (при азеотропной этерификации – смесь спирт и бензол) перегонкой с водоструйным насосом, после этого проводили ректификацию в вакууме при остаточном давлении 10-20 мм рт. ст.

2.5. Методика проведения кинетических исследований этерификации яблочной кислоты н-бутанолом

Кинетические исследования реакции этерификации яблочной кислоты с н-бутиловым спиртом проводили в трехгорлом реакторе, снабженном

магнитной мешалкой и обратным холодильником. Ранее были подобраны оптимальные условия для изучения кинетических параметров реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом [137]. Соотношение кислота : спирт составило 1:7 мол., количество катализатора – 1 % мас.

Процесс протекания реакции контролировали по кислотному числу, отбирая пробы реакционной массы в интервале времени от 0 до 180 минут. Температуры проведения синтеза варьировались от 75°C до 105°C. Температуру поддерживали в пределах $\pm 0,1^\circ\text{C}$ путем подключения к внешней рубашке реактора жидкостного термостата (типа ТЖ-ТС-01), заполненного теплоносителем ПМС-200. Пересчет на мольную концентрацию проводили с учетом плотности реакционной массы (моль/мл) и количества кислотных групп в яблочной кислоте.

При расчете кинетических закономерностей использовали псевдогомогенную модель, предполагающую, что механизм жидкофазной реакции на ионообменной смоле аналогичен механизму гомогенного катализа растворенными электролитами. В начальный момент времени скорость обратной реакции незначительна, поэтому при обработке кинетических данных константа скорости обратной реакции принималась равной нулю. Данное упрощение модели для описания промышленного процесса оправдано, так как в технологии образующуюся воду отводят азеотропной отгонкой, тем самым также позволяя пренебрегать вкладом в скорость обратной реакции.

2.6. Методы анализа полиэфиров

2.6.1. Определение доли янтарной кислоты

Определение доли непрореагировавшей янтарной кислоты в полиэфире проводили по методике ГОСТ 6341-75 [138] по следующему уравнению:

$$X = \frac{V \cdot F \cdot 0,0059044 \cdot 100}{m}, \% \quad (1)$$

где V – объем раствора NaOH концентрации 0,1 моль/дм³, израсходованный на титрование, см³;

F – поправочный коэффициент;

0,0059044 – масса янтарной кислоты, соответствующая 1 см³ раствору гидроокиси натрия концентрации точно 0,1 моль/дм³, г;

m – масса навески полиэфира, г.

2.6.2. Определение характеристической вязкости

Измерение характеристической вязкости $[\eta]$ определяли с помощью вискозиметра ВПЖ-2 при температуре 25°C в соответствии с ISO 1628-5:1998 (E) [139]. Для проведения измерения готовили растворы образцов в ацетоне (для полиэфиров на основе яблочной кислоты, дибутилмалата с диолами) и хлороформе (для сополимеров на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола, яблочной кислоты или дибутилмалата) с концентрацией полиэфиров 1% масс. Характеристическую вязкость рассчитывали по уравнению [42]:

$$[\eta] = \frac{\sqrt{2}}{c} \sqrt{\frac{\tau}{\tau_0} - 1 - \ln \frac{\tau}{\tau_0}} \quad (2)$$

где c – концентрация раствора, г/мл, τ – время течения раствора, с, τ_0 – время течения чистого растворителя, с.

2.6.3. Исследование структуры и состава синтезированных полиэфиров

Для изучения структуры полученных полиэфиров применяли методы ИК- и ЯМР-спектроскопии.

ИК спектры регистрировали на Фурье-спектрофотометре ФСМ 2201 с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (кристалл – Zn-Se, сканирование 20, разрешение 4 см⁻², диапазон длины волны 4000-600 см⁻¹).

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C были получены на спектрометре Jeol JNM EСХ-400 (рабочая частота 400 МГц) с использованием ДМСО-d₆ в качестве растворителя.

2.6.4. Определение теплофизических свойств

Теплофизические свойства полимерных образцов изучали методом дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе Metler TA4000 (ячейка DSC-20) (Metler Toledo, Швейцария) в температурном интервале 25-

300°C со скоростью нагрева 10°C/мин в атмосфере азота. Масса исследованных образцов составила около 5 мг.

Степень кристалличность рассчитывали как отношение теплоты плавления сополиэфиров (ΔH_m) к теоретическому значению для идеально кристаллического ПБС ($\Delta H_m^0=110,5$ Дж/г [40]) по уравнению:

$$\chi_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^0} \cdot 100, \% \quad (3)$$

2.6.5. Определение краевого угла смачивания

Методом лежащей капли определяли краевой угол смачивания поверхности образцов дистиллированной водой с помощью микроскопа ERGAVAL CARL ZEISS JENA. На подготовленные образцы наносили каплю воды объемом 1 мкл. Для обработки были определены геометрические параметры капли: высота (h) и длина хорды (l). Значение краевого угла смачивания (θ) рассчитывали по формуле:

$$\cos \theta = \frac{(l/2)^2 - h^2}{(l/2)^2 + h^2} \quad (4)$$

Для каждого образца сополимера были проведены три измерения, результаты были усреднены.

2.6.6. Изучение поверхности полимера

Исследования по поверхности образцов сополиэфиров были проведены на сканирующем электронном микроскопе Jeol JSM 6390A с приставкой рентгеноспектрального микроанализа Jeol JED-2200.

2.6.7. Определение твердости по Шору

Значения твердости по Шору определяли с помощью ручного дюрометра. Образец для испытания помещали на твердую горизонтальную ровную поверхность. Дюрометр устанавливали в вертикальном положении так, чтобы кончик индентора находился на расстоянии не менее 12 мм от любого края образца. Плавно и быстро прижимали опорную поверхность дюрометра, держа ее параллельно поверхности образца и прилагали к ней давление, достаточное для обеспечения надежного контакта с образцом.

Проводили пять измерений в разных местах поверхности образца, но на расстоянии не менее 6 мм друг от друга, далее находили среднее арифметическое значение.

2.6.8. Исследование гидролитической деструкции полученных материалов

Гидролитическую деструкцию сополиэфиров на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и яблочной кислоты или дибутилового эфира яблочной кислоты изучали в соответствии с ГОСТ ИСО 13781 – 2011 (ISO 13781:1997) [140]. Образцы погружали в растворы с различным рН, закупоривали емкость и выдерживали при постоянной температуре $(70 \pm 1)^\circ\text{C}$.

Изменение рН проводили с помощью рН-метр-милливольтметра-рН-420 компании «Аквилон» с электродной системой, включающую комбинированный электрод ЭСК-10601/7.

2.7. Методы анализа сложных эфиров

2.7.1. Идентификация и анализ сложных эфиров яблочной кислоты

Для определения содержания непрореагировавшей яблочной кислоты выполняли анализ кислотного числа по ГОСТ Р 8.600-2003 [141]. Кислотное число характеризует содержание кислотных групп в пробе. В коническую колбу вместимостью 100 см³ отбирали навеску массой 0,1-0,2 грамм, взвешивали пробу на аналитических весах с точностью до четвертого знака и растворяли в 10 см³ этилового спирта, прибавляли две-три капли 1% раствора фенолфталеина и титровали раствором гидроксида натрия нормальной концентрации $C(\text{NaOH}) = 0,1\text{н}$ до появления слабого розового окрашивания, не исчезающего в течение 1 мин.

Анализ реакционной массы и полученных эфиров проводили методом ГЖХ на программно-аппаратном комплексе Хроматек – Аналитика на базе хроматографа «Кристалл-2000М», оснащенного пламенно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой с привитой неполярной фазой DB-1, 100м x 0,2 мм x 0,5мкм. Объем пробы 1 мкл. Параметры анализа:

- 1) температурный режим колонки 20 мин - 150°C с подъемом до 260°C со скоростью нагрева 5°C в минуту;
- 2) температура испарителя – 250°C;
- 3) температура детектора – 280°C;
- 4) газ-носитель – гелий, деление потока 1/40.

Анализ структуры полученных эфиров яблочной кислоты проводили методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Finnigan Trace DSQ с базой Nist 2002, Xcalibur 1.31. Sp 5. Условия проведения анализа: капиллярная колонка ZB 5MS со слабополярной фазой, длина 30 м; внутренний диаметр 0,32 мм; температура инжектора – 250°C; температура трансферлайна – 280°C; режим термостатирования колонки – $t_{\text{нач}} = 80\text{C} - 1$ мин, скорость подъема 10°C/мин до 300°C; газ-носитель – гелий; расход газа-носителя – 1,3 мл/мин.

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Выбор и обоснование сложного эфира яблочной кислоты для синтеза полиэфиров

В работе были синтезированы и выделены сложные эфиры яблочной кислоты со спиртами нормального строения C₁-C₅.

Реакция этерификации яблочной кислоты протекает последовательно через образование моноалкилмалата по следующей схеме:

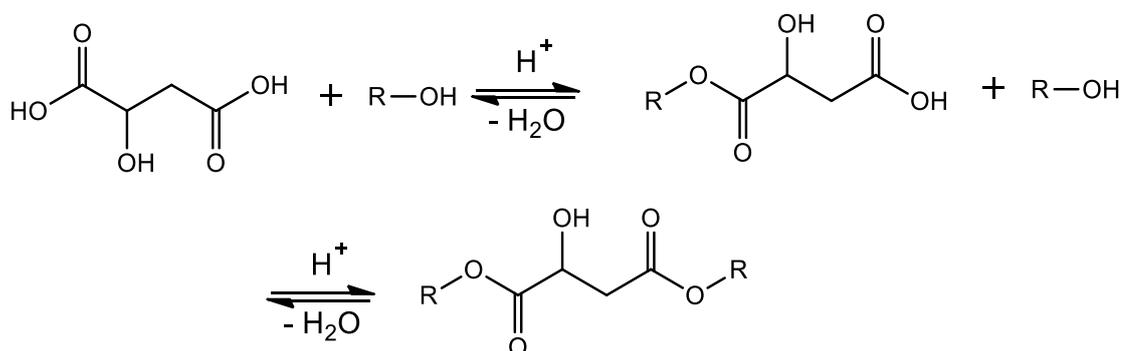


Рисунок 32 – Химизм реакции этерификации яблочной кислоты спиртами C₁-C₅ (R – CH₃, C₂H₅, н-C₃H₇, н-C₄H₉, н-C₅H₁₁)

Для полученных сложных эфиров были определены качественные характеристики растворимости в воде и температура кипения при остаточном давлении (табл. 11).

Таблица 11 – Результаты выделения сложных эфиров яблочной кислоты и спиртов C₁-C₅

Наименование сложного эфира	Температура кипения при P _{остат} , °C	Чистота полученных сложных эфиров, %	Качественная характеристика растворимости в воде
Диметилмалат	143 20 мм рт. ст.	95,0	растворим
Диэтилмалат	134 16 мм рт. ст.	98,0	растворим
Дипропилмалат	169 20 мм рт. ст.	94,4	эмульсия
Дибутилмалат	186 13 мм рт. ст.	97,8	не растворим
Дипентилмалат	189 6 мм рт. ст.	91,0	не растворим

Известно, что увеличение длины углеводородной цепи спирта снижает реакционную способность сложного эфира при этерификации [142], что отражается на скорости реакции. Практическое применение метиловых и этиловых эфиров яблочной кислоты осложняется их хорошей растворимостью в воде, что делает невозможной отчистку и выделение. Дипропилмалат с водой образует эмульсию, что также усложняет применение гомогенного катализа и отделение непрореагировавшей яблочной кислоты в случае гетерогенного катализа. н-Пентанол имеет большую стоимость по сравнению с н-бутанолом, что повышает затраты на производство дипентилмалата. При этом для создания биоразлагаемых полимеров важно, чтобы исходные компоненты были получены на основе возобновляемого растительного сырья. Поэтому в качестве мономера для дальнейшей поликонденсации был выбран дибутиловый эфир яблочной кислоты.

3.1.1. Синтез и анализ дибутилового эфира яблочной кислоты на разных катализаторах

Реакцию получения дибутилового эфира яблочной кислоты проводили на разных гомогенных и гетерогенных катализаторах [143]. В качестве катализаторов применяли концентрированную серную кислоту, ортофосфорную кислоту, п-толуолсульфокислоту, метансульфоновую кислоту, сульфокатиониты Amberlyst 15, Amberlyst 70 и КУ-23.

Типичная хроматограмма дибутилмалата представлена на рисунке 33.

Для идентификации трех пиков с временами удерживания 34,1, 36,2 и 38,8 минут проводился масс-спектроскопический анализ. Расшифровка спектров была проведена с применением базы NIST08.LIB. Было установлено, что пик на 34 минуте принадлежит дибутилового эфиру малеиновой кислоты (рис. 34), на 36 минуте – дибутилового эфиру fumarовой кислоты (рис. 35), и основной пик на 38 минуте – бутилового эфиру яблочной кислоты (рис. 36).

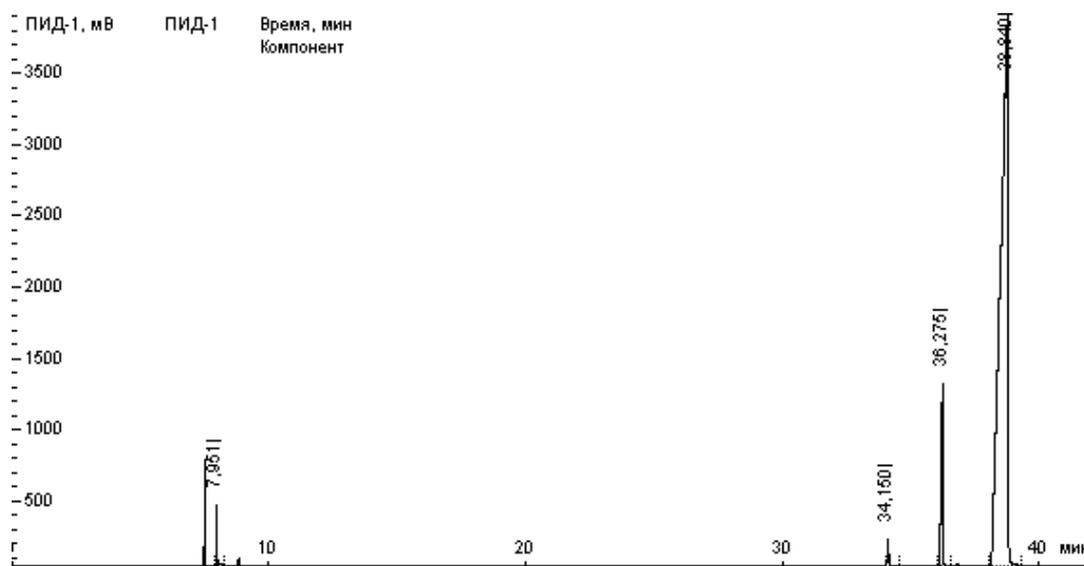


Рисунок 33 – Хроматограмма дибутилового эфира яблочной кислоты

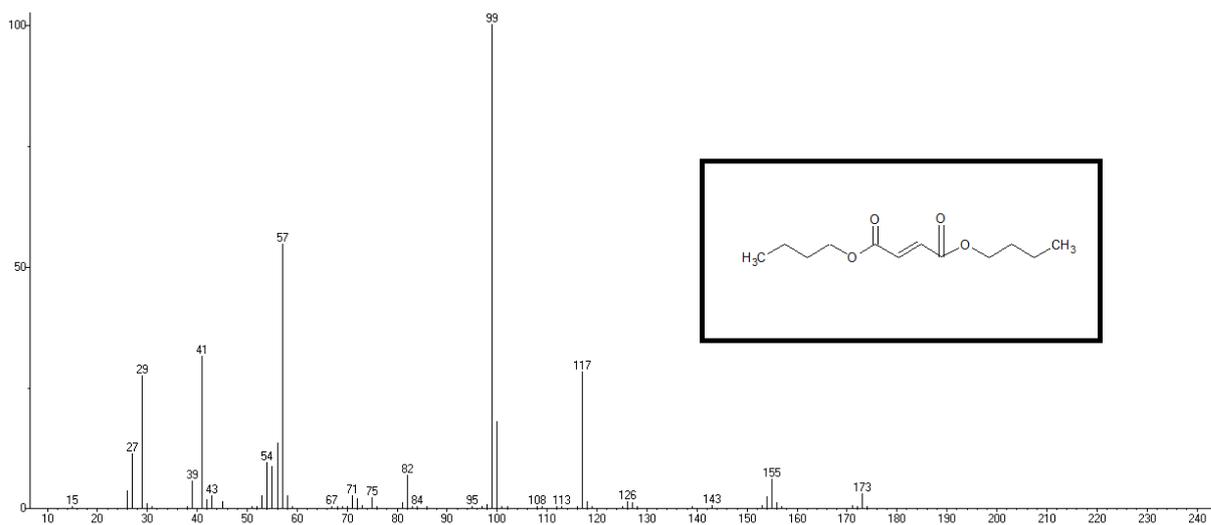


Рисунок 34 – Масс-спектр дибутилового эфира малеиновой кислоты

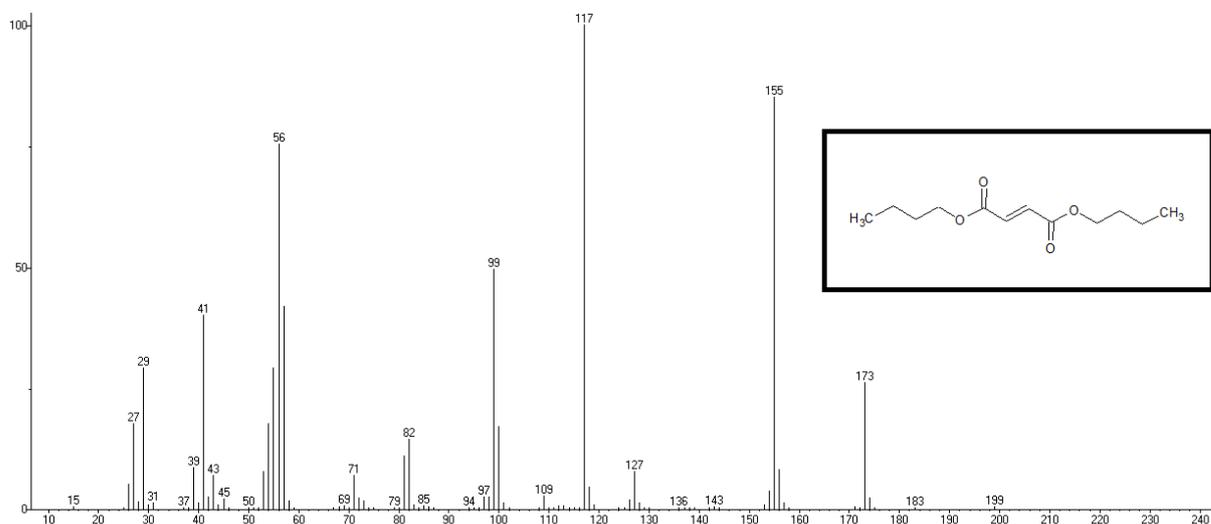


Рисунок 35 – Масс-спектр дибутилового эфира фумаровой кислоты

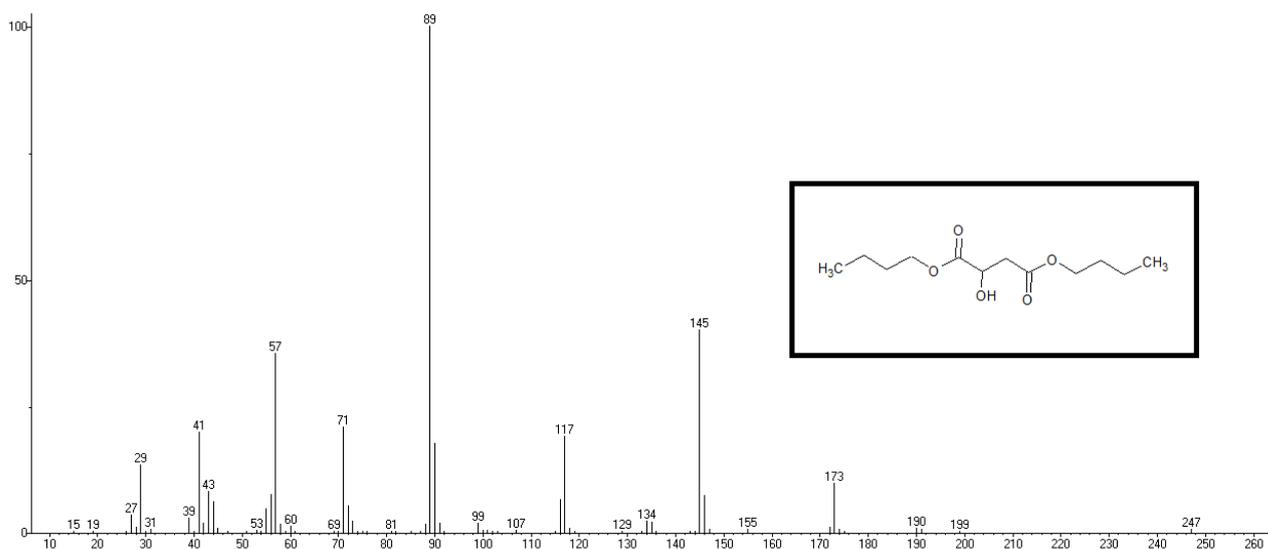


Рисунок 36 – Масс-спектр дибутилового эфира яблочной кислоты

Образование эфиров малеиновой и фумаровой кислот возможно по двум путям. Во-первых, это этерификация соответствующих непредельных кислот, содержащихся в качестве примесей в яблочной кислоте, бутанолом по схеме:

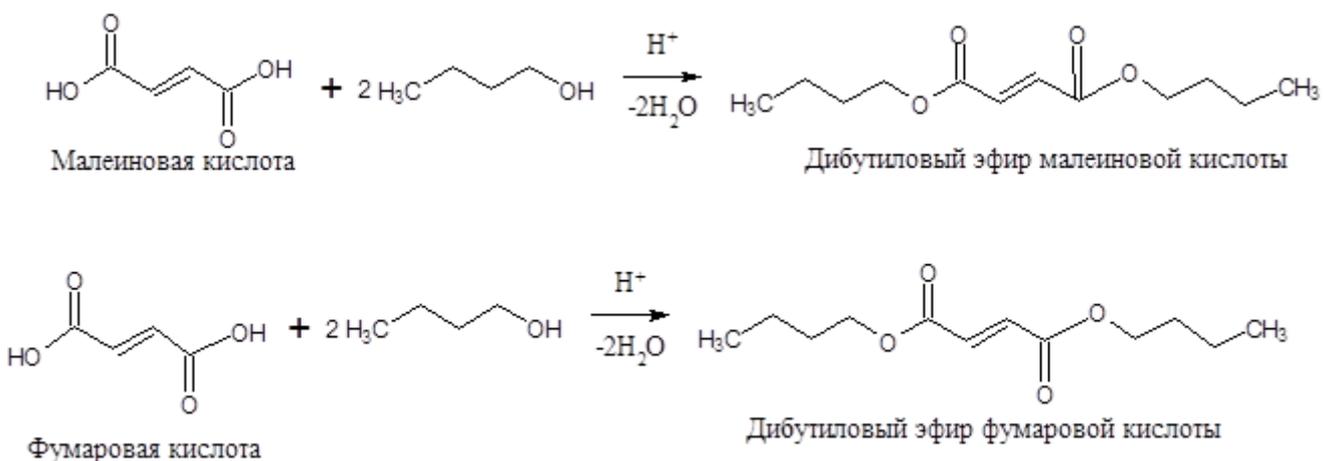


Рисунок 37 – Реакция этерификации малеиновой и фумаровой кислот *n*-бутанолом

При этом содержание дибутилового эфира малеиновой кислоты должно быть значительно больше, поскольку эта кислота является основной примесью в исходном сырье.

Второй вариант – это дегидратация яблочной кислоты (рис. 38) с последующей этерификацией:

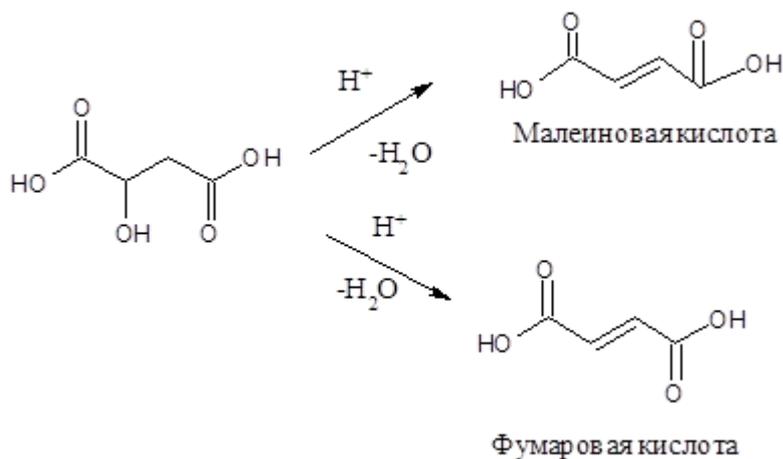


Рисунок 38 – Схема дегидратации яблочной кислоты

или дегидратация самих эфиров яблочной кислоты по рис. 39:

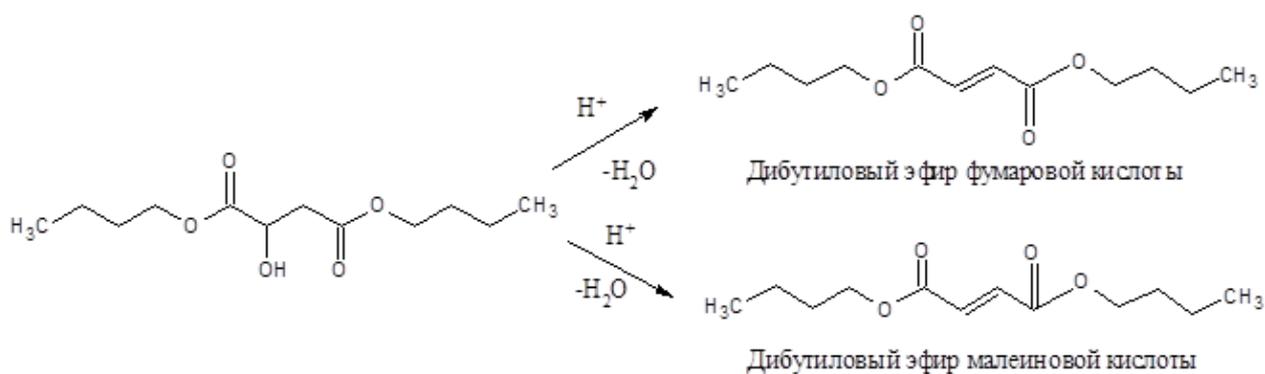


Рисунок 39 – Схема дегидратации дибутилового эфира яблочной кислоты

Более вероятным продуктом в этом случае является эфир фумаровой кислоты.

Примеси эфиров малеиновой и фумаровой кислот присутствовали во всех полученных образцах в разных количествах. Количество эфиров фумаровой кислоты превышало содержание эфиров малеиновой кислоты, что свидетельствует об их образовании по второму варианту.

Для оценки активности применяемых катализаторов был проведен ряд экспериментов в идентичных начальных условиях. Проводили анализ реакционной массы и рассчитывали конверсию яблочной кислоты на 80 минуте синтеза. Состав готового продукта после выделения и очистки анализировали по методике, описанной в главе 2.

Анализ таблицы 12 показывает, что конверсия яблочной кислоты, как и следовало ожидать, максимальна на серной кислоте. Конверсия на сульфокатионите Amberlyst 70 сравнима с конверсией на п-толуолсульфокислоте. Наименьшую каталитическую активность в реакции этерификации яблочной кислоты за рассмотренный промежуток времени проявляет ортофосфорная кислота.

При выделении готового продукта содержание побочных продуктов практически не изменялось. Из таблицы 12 видно, что наибольший процент примесей наблюдается при использовании в качестве катализатора серной кислоты. Содержание эфиров малеиновой и фумаровой кислот при использовании гетерогенных катализаторов находится на уровне 1,3 – 2,3% масс.

Таблица 12 – Анализ полученного продукта на разных катализаторах

Наименование катализатора	Конверсия яблочной кислоты на 80 минуте синтеза, %	Содержание эфиров после выделения и очистки, %		
		Побочные продукты		Основной продукт
		Дибутиловый эфир малеиновой кислоты	Дибутиловый эфир фумаровой кислоты	Дибутиловый эфир яблочной кислоты
Серная кислота	95,0	0,90	12,60	86,50
Ортофосфорная кислота	15,9	0,05	1,15	98,80
п-Толуол-сульфокислота	45,4	0,20	1,10	98,70
Метансульфоновая кислота	91,5	0,09	4,81	95,10
Amberlyst 15	79,2	0,21	2,08	97,90
Amberlyst 70	47,9	0,18	1,98	98,20
КУ-23	52,7	0,06	1,24	98,70

Чистота сложного эфира является важной характеристикой с технологической точки зрения процесса получения сложного эфира яблочной кислоты. Поэтому необходимо изучить кинетические параметры реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом.

3.1.2. Изучение кинетических параметров реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом

Изучение кинетических параметров реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом проводилось с применением гомогенного (метансульфоновая кислота) и гетерогенных (сульфокатиониты Amberlyst 15, Amberlyst 70, КУ-23). Для расчета кинетических характеристик использовалась упрощенная схема реакции:

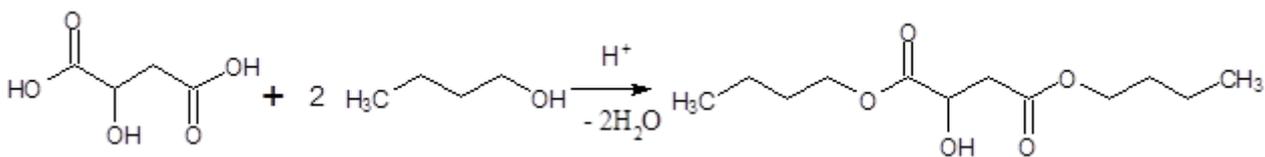


Рисунок 40 – Реакция получения дибутилового эфира яблочной кислоты

В результате эксперимента были получены значения концентрации кислотных групп от времени эксперимента. Результаты представлены в таблице 13.

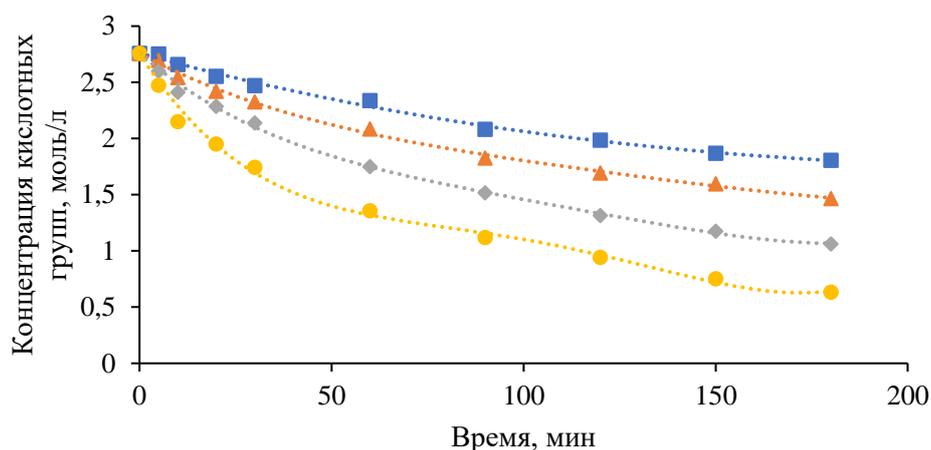
Таблица 13 – Изменение концентрации кислотных групп во времени на разных катализаторах при температуре 95°C

Время, мин	Концентрация кислотных групп, моль/л			
	МСК	Amberlyst 15	Amberlyst 70	КУ-23
0	2,759	2,759	2,759	2,759
10	0,884	2,381	2,558	2,394
20	0,571	2,255	2,344	2,265
30	0,458	2,179	2,170	1,973
60	0,280	1,819	1,798	1,577
90	0,248	1,518	1,632	1,343
120	0,220	1,315	1,406	1,052
150	0,226	1,176	1,195	0,901
180	0,203	1,062	1,014	0,778

Резкое снижение концентрации кислотных групп в начальный момент времени наблюдается при применении гомогенных катализаторов.

С ростом температуры эксперимента наблюдалось возрастание скорости реакции (рис. 41).

Обработку концентрационных зависимостей проводили дифференциальным методом с применением метода наименьших квадратов. Полученные параметры уравнения Аррениуса представлены в таблице 14.



■ – 75 °C, ▲ – 85 °C, ◆ – 95 °C, ● – 105 °C

Рисунок 41 – Изменение концентрации кислотных групп от времени на катализаторе Amberlyst 15 при разных температурах

Таблица 14 – Основные кинетические параметры реакции этерификации яблочной кислоты на разных катализаторах

Катализатор	Энергия активации $E_{\text{акт}}$, кДж/моль	Предэкспоненциальный множитель k_e^0 , моль/г·мин*
Метансульфоновая кислота	$29,99 \pm 1,62$	$7,22 \cdot 10 \pm 1,71$
Amberlyst 70	$45,01 \pm 3,09$	$8,45 \cdot 10^3 \pm 2,79$
Amberlyst 15	$60,22 \pm 2,79$	$1,36 \cdot 10^6 \pm 2,52$
КУ-23	$54,40 \pm 4,80$	$2,54 \cdot 10^5 \pm 4,92$

* размерность предэкспоненциального множителя для гомогенных катализаторов - моль/мин

На основании полученных экспериментальных данных предложены кинетические модели реакций этерификации яблочной кислоты н-бутанолом в условиях гомогенного и гетерогенного катализа (табл. 15).

Таблица 15 – Уравнения скорости реакции этерификации яблочной кислоты на разных катализаторах

Метансульфоновая кислота
$r = (7,22 \pm 0,91) \cdot 10^1 \cdot e^{(-29987,7 \pm 1624,8)/RT} \cdot C_{\text{КГ}}^2 \cdot C_{\text{СП}}$
Amberlyst 70
$r = (8,45 \pm 0,96) \cdot 10^3 \cdot e^{(-45005,0 \pm 3096,6)/RT} \cdot C_{\text{КГ}}^2 \cdot C_{\text{СП}} \cdot m_{\text{кат}}$
Amberlyst 15
$r = (1,36 \pm 0,09) \cdot 10^6 \cdot e^{(-60223,0 \pm 2787,2)/RT} \cdot C_{\text{КГ}}^2 \cdot C_{\text{СП}} \cdot m_{\text{кат}}$
КУ-23
$r = (2,54 \pm 0,33) \cdot 10^5 \cdot e^{(-54402,5 \pm 4804,1)/RT} \cdot C_{\text{КГ}}^2 \cdot C_{\text{СП}} \cdot m_{\text{кат}}$

Адекватность кинетических моделей оценивали по сходимости экспериментальных данных с результатами расчета по полученным кинетическим уравнениям (рис. 42).

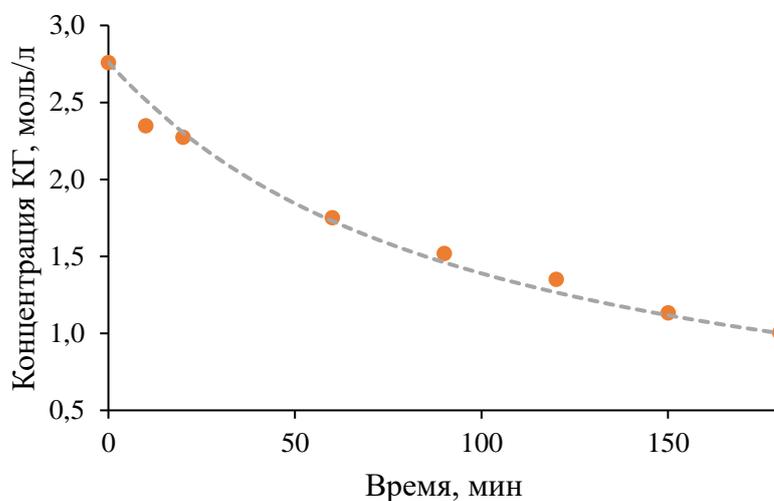


Рисунок 42 – Сравнение экспериментальных (●) и расчетных (- - -) концентраций кислотных групп реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом на Amberlyst 15 при 95 °С

По полученным кинетическим данным было оценено время достижения 95% конверсии дибутилового эфира яблочной кислоты на разных катализаторах.

Таблица 16 – Время достижения 95%-ной конверсии яблочной кислоты на разных катализаторах

Катализатор	Время достижения 95% конверсии, час
Метансульфоновая кислота	2,5
Amberlyst 70	24,7
Amberlyst 15	26,0
КУ-23	21,0

Метансульфоновая кислота, как гомогенный катализатор, показала самую высокую каталитическую активность, однако она уступает гетерогенным катализаторам ввиду таких технологических особенностей, как усложнение аппаратного оформления процесса, сложности отделения от реакционной массы и т.д.

Гетерогенные катализаторы показали схожую эффективность. Отечественный сульфокатионит КУ-23 может применяться в технологии получения дибутилмалата взамен дорогостоящим импортным катализаторам Amberlyst 70 и 15.

3.2. Определение условий синтеза и установление влияние природы исходных мономеров на структуры полиэфиров

3.2.1. Подбор оптимальной температуры синтеза полиэфира яблочной кислоты с 1,4-бутандиолом

Известно, что реакции гидроксикарбоновых кислот при высоких температурах приводит к гелеобразованию [144]. Для поликонденсации яблочной кислоты оптимальной температурой процесса является интервал 120-130°C [58, 145]. На основании литературного обзора температура поликонденсации яблочной кислоты с диолами может достигать 160°C.

На основании вышеописанного была проведена поликонденсация яблочной кислоты и 1,4-бутандиола для изучения зависимости

характеристической вязкости от температуры процесса. Оптимальная температура получения полиэфира яблочной кислоты и 1,4-бутандиола изучалась в интервале от 110 до 190 °С. Время синтеза составило 1 час после растворения яблочной кислоты. При температурах 180 и 190°С наблюдалось образование сшитой структуры.

С повышением температуры процесса поликонденсации увеличивается значение характеристической вязкости полиэфира (рис. 43).

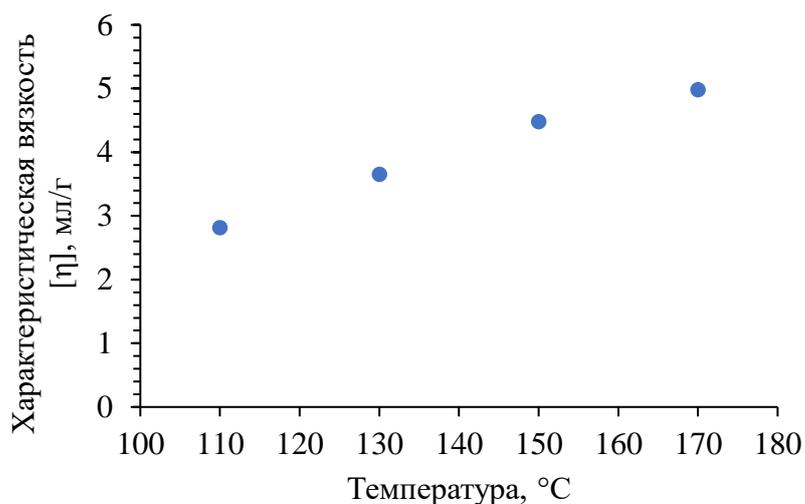


Рисунок 43 – Зависимость характеристической вязкости полиэфиров яблочной кислоты и 1,4-бутандиола от температуры

На рис. 44 показаны ИК-спектры очищенных полиэфиров. Во всех образцах присутствуют пики при 1690-1750 см⁻¹. По ним можно судить об успешной реакции поликонденсации с образованием сложноэфирных групп. Пики около 2931 см⁻¹ отнесены к метиленовым группам 1,4-бутандиола, которые были обнаружены во всех спектрах. Широкие пики в области 3500 см⁻¹ относятся к растягивающей вибрации гидроксильной группы, связанной водородом. С повышением температуры заметно, что интенсивность этого пика снижается. Было отмечено, что ИК-спектры при температурах 150 и 170°С практически идентичны.

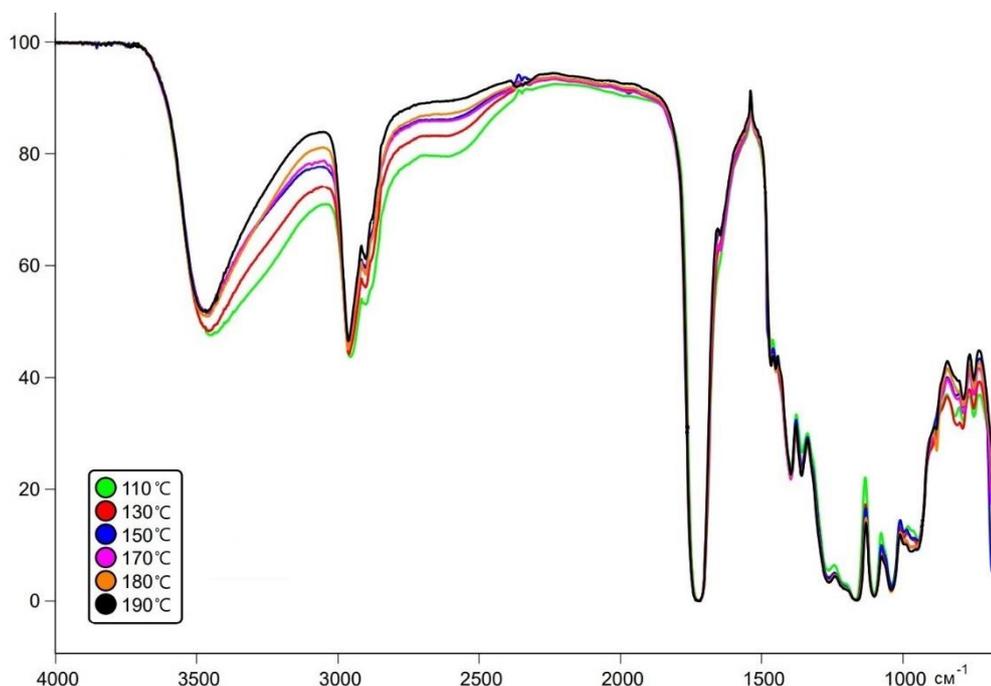
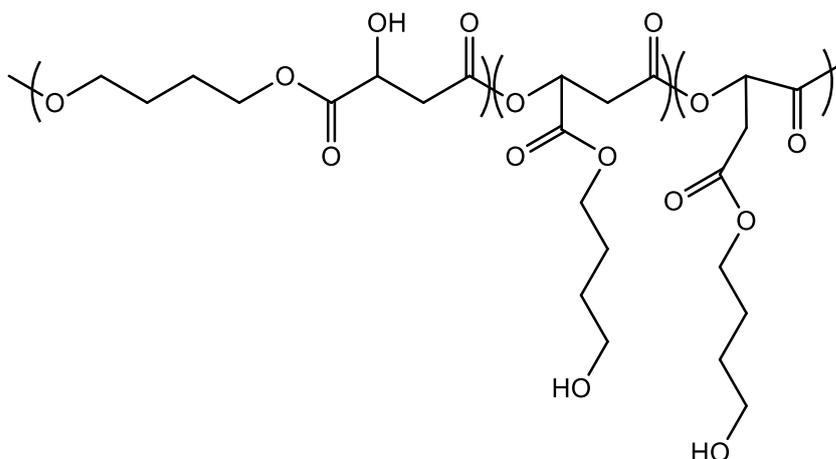


Рисунок 44 – ИК спектры полиэфиров яблочной кислоты и 1,4-бутандиола, синтезированных при разных температурах

На основании литературного обзора установлено, что структура полиэфира на основе яблочной кислоты и 1,4-бутандиола имеет линейный вид. Но следует отметить, что яблочная кислота как трифункциональное соединение может образовывать разветвленную структуру (α и β). На основании вышесказанного, предполагаемая структура звена полиэфира будет иметь вид:



По результатам ^1H ЯМР-спектроскопии спектры полиэфиров яблочной кислоты и 1,4-бутандиола, полученные при разных температурах, имеют одинаковые пики. На рис. 45 пики метиленовых групп алифатической части и

соседних с эфирной частью 1,4-бутандиола четко наблюдались в области 1,56 м.д., 3,98 м.д. соответственно [146].

Сигнал СН-группы, смежной со вторичной ОН-группой яблочной кислоты, находится при $\delta = 4,32$ м.д. Несмотря на это, на ^1H ЯМР-спектре присутствуют сигналы метильных групп, которые относятся к разветвлённым участкам цепи полиэфира ($\delta = 5,29$ м.д. и $5,67$ м.д.). Сигнал протонов в области 6,65 м.д. и 6,72 м.д. соответствуют непредельным связям в структуре полиэфира, которые могли образовываться за счет побочной реакции дегидратации яблочной кислоты [27, 147].

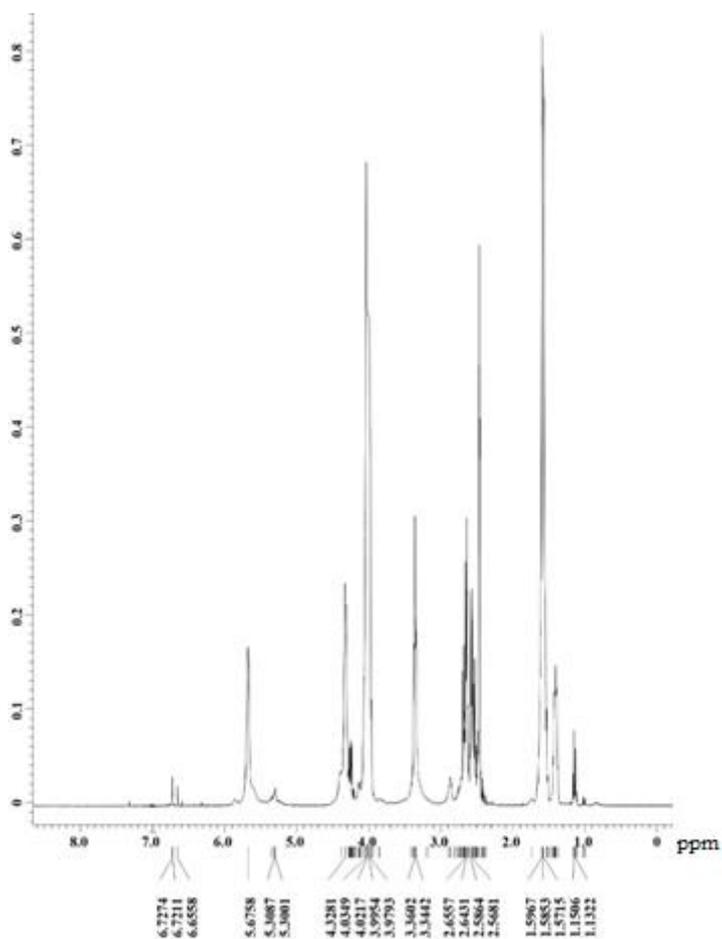


Рисунок 45 – ^1H ЯМР-спектр полиэфира яблочной кислот и 1,4-бутандиола при температуре синтеза 170°C

В таблице 17 указаны интенсивности сигналов водородов для полиэфиров, синтезированных при разной температуре относительно интенсивности сигнала $-\text{CH}_2-$ 1,4-бутандиола.

Таблица 17 – Зависимость интенсивностей пиков от температуры

	1,4-бутандиол		Яблочная кислота				
δ , м.д.	-CH ₂ -	-CH ₂ - O-	-CH ₂ -	-CH ₂ - OH	-CH-O-	-OH	-CH=CH-
T, °C	1,5	3,9	2,6	4,5	5,6	3,3	6,7
110	1,00	1,01	0,35	0,30	0,21	0,31	0,00
130	1,00	1,01	0,31	0,32	0,22	0,26	0,00
150	1,00	1,01	0,39	0,31	0,21	0,23	0,01
170	1,00	1,01	0,42	0,33	0,21	0,22	0,01
180	1,00	1,01	0,33	0,32	0,20	0,22	0,02
190	1,00	1,09	0,35	0,26	0,13	0,16	0,06

Соотношение сигналов, характеризующее 1,4-бутандиол, одинаково несмотря на изменение температуры. Доля побочной реакции дегидратации яблочной кислоты с ростом температуры растет ($\delta = 6,65-6,72$ м.д.) (рис. 46).

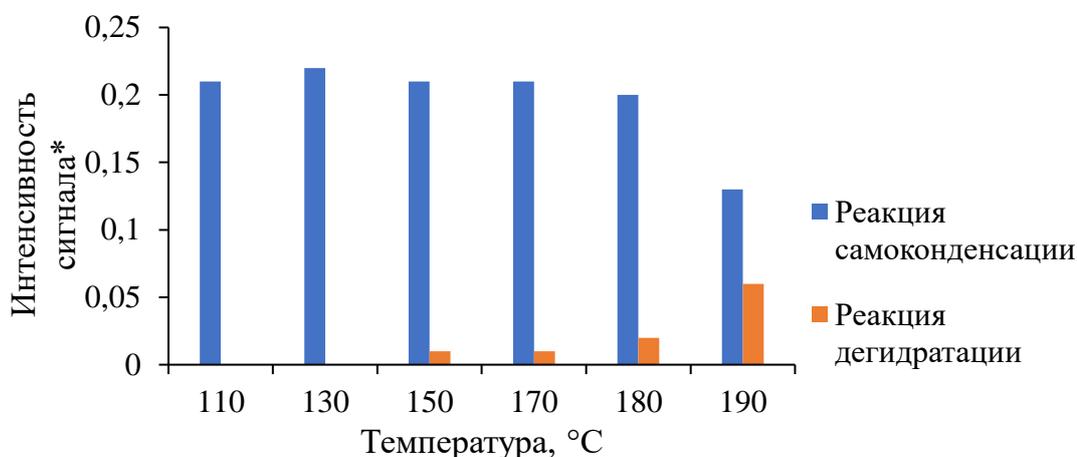


Рисунок 46 – Зависимость интенсивностей сигналов, соответствующих побочным реакциям поликонденсации, от температуры синтеза полиэфира яблочной кислоты и 1,4-бутандиола (*относительно интенсивности сигнала - CH₂- 1,4-бутандиола)

На рис. 47 показан ¹³C ЯМР-спектр полиэфира яблочной кислоты и 1,4-бутандиола. С изменением температуры реакции поликонденсации все образцы имели идентичные сигналы. Отдельно рассмотрен диапазон, соответствующий карбонильному углероду. Сигналы 3, 4 соответствуют

карбонильным группам в линейном участке полимера, а сигналы 1, 2 – карбонильные углероды сложного эфира, который связан с α или β углеродом яблочной кислоты соответственно, образованные по реакции самоконденсации яблочной кислоты.

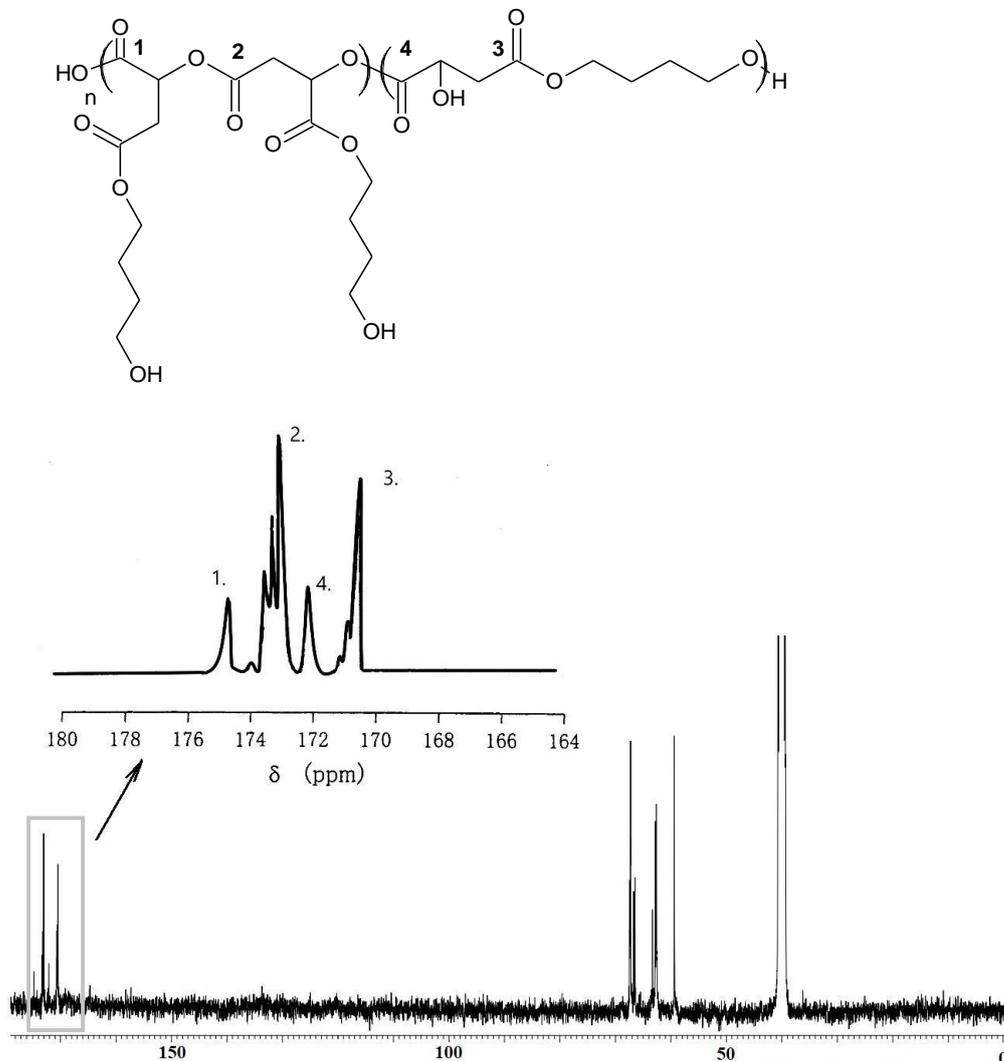


Рисунок 47 – ^{13}C ЯМР-спектр полиэфира яблочной кислот и 1,4-бутандиола

Соотношения интенсивности сигналов **4**, которое относится к группе – $\text{COOH}_{\text{линейные}}$, к сигналу **1** для – $\text{COOH}_{\text{разветвленные}}$ представлены на рис. 48.

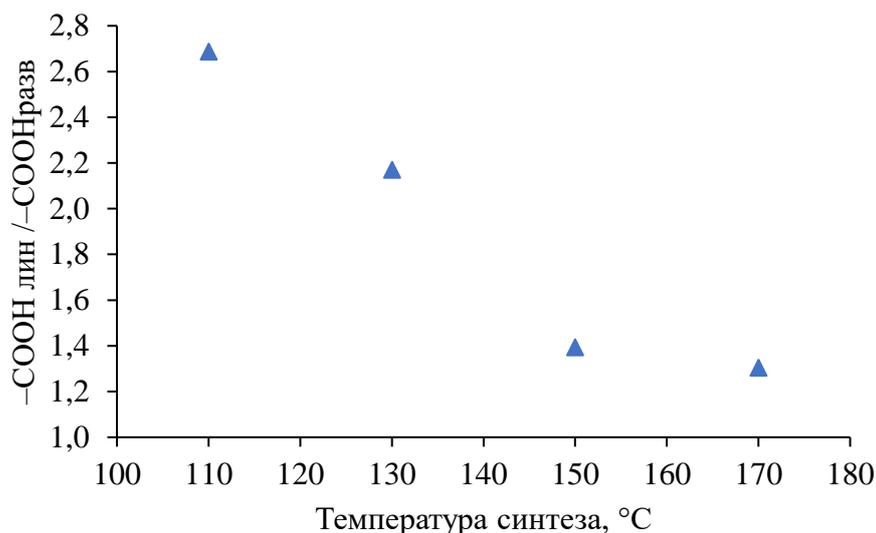


Рисунок 48 – Вклад линейной структуры в зависимости от температуры синтеза

Можно сделать вывод о том, что с возрастанием температуры процесса доля разветвлённых фрагментов цепи полимера увеличивается. При температуре 170°C доли линейных и разветвленных участков цепи полиэфиров практически равны.

Таким образом, оптимальным режимом синтеза полиэфира яблочной кислоты с 1,4-бутандиолом является постепенное возрастание температуры процесса с 100°C до 185 °C.

3.2.2. Поликонденсация яблочной кислоты и ее сложного эфира с диолами

В процессе поликонденсации дибутилового эфира яблочной кислоты и 1,4-бутандиола вязкость реакционной массы резко увеличилась, поэтому общее время процесса составило 2 часа. Полученные образцы полимеров представляют собой смолообразную массу от светло-желтого до светло-коричневого цвета [148].

На рис. 49 показаны зависимости характеристической вязкости полиэфиров от времени реакции.

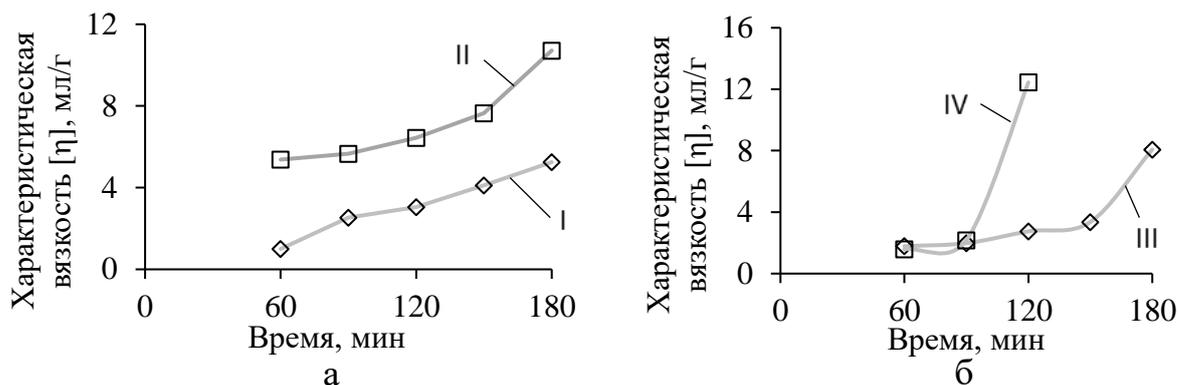


Рисунок 49 – Зависимость характеристической вязкости полиэфира от времени реакции

(нумерация кривых соответствует номеру образца в таблице 9)

В случае использования этиленгликоля увеличение вязкости полимера при переэтерификации эфира яблочной кислоты (образец **III**) и при поликонденсации (образец **I**) практически одинаково. Предполагалось, что скорость процесса с применением катализатора будет значительно выше. Полученные данные могут объясняться разницей скоростей диффузии, образующейся воды или *n*-бутанола из реакционной массы. Причем, в процессе получения полиэфиров этиленгликоль не уносился азотом из реакционной среды, что подтверждалось результатами хроматографического анализа.

Резкий рост $[\eta]$ образцов полиэфира **III** и **IV** объясняется значительным увеличением скорости реакции переэтерификации при температуре более 175°C, что было показано ранее на реакции диметилового эфира терефталевой кислоты с этиленгликолем [149].

На ИК-спектрах (рис. 50) образцов **I** и **III** присутствуют характеристические полосы поглощения в области 1724 cm^{-1} и 1150 cm^{-1} , которые относятся к колебаниям карбонильной группы $\text{C}=\text{O}$ и к колебаниям сложноэфирной группы $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}$ соответственно. Широкий пик в области волн от 3570 cm^{-1} до 3170 cm^{-1} характеризует наличие кислородсодержащей гидроксильной группы $-\text{OH}$. Пики при 3000-2850 cm^{-1} относятся к

метиленовым группам диолов [150]. Аналогичные ИК-спектры были получены для образцов **II** и **IV**.

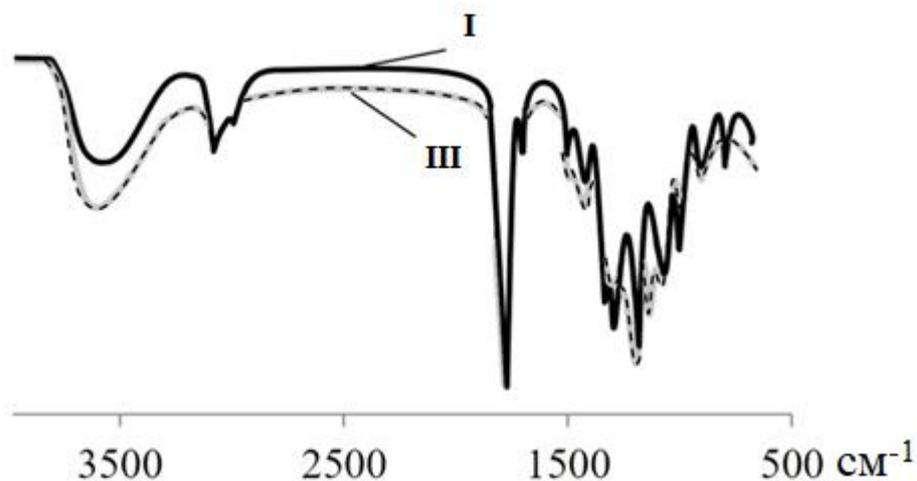


Рисунок 50 – ИК спектр полиэфира, полученного при поликонденсации яблочной кислоты (**I**) и бутилового эфира яблочной кислоты (**III**) с этиленгликолем

^1H ЯМР-спектры полиэфира яблочной кислоты и этиленгликоля имеют похожий вид со спектром полиэфира на основе яблочной кислоты с 1,4-бутандиолом. Отличие – присутствие одного сигнала $\delta = 3,57$ м.д. группы $\text{CH}_2\text{-O}$, который относится к этиленгликолю. В случае применения сложного эфира в качестве мономера разветвлений полимерной цепи не наблюдалось (рис. 51). Сигнал CH -группы, смежной со вторичной OH -группой яблочной кислоты, находится при $\delta = 4,45$ м.д. Тем самым можно говорить, что боковая гидроксильная группа не была вовлечена в реакцию. Сигналы в области 6,7 м.д. объясняются наличием в исходном сложном эфире 1,3% побочных непредельных продуктов (дибутилмалеата и дибутилфумарата).

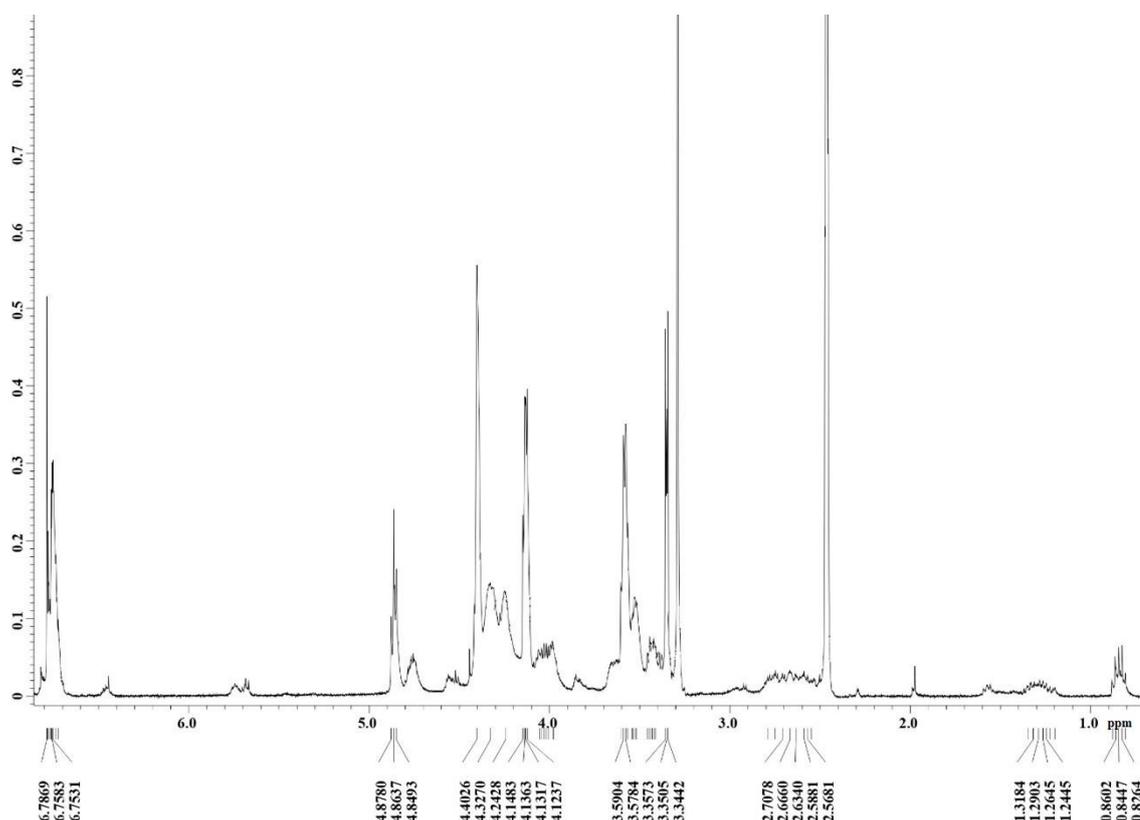


Рисунок 51 – ^1H ЯМР-спектр полиэфира дибутилмалата и этиленгликоля

По результатам ^{13}C ЯМР-спектроскопии в образцах полиэфиrow на основе яблочной кислоты и этиленгликоля присутствуют сигналы $\delta = 173,1$ м.д. и 175 м.д., отвечающие за COO -группы в разветвленных участках макромолекулы. Для полиэфиrow дибутилмалата и этиленгликоля данные пики на ЯМР-спектрах отсутствуют.

3.2.3. Сополиконденсация янтарной кислоты, яблочной кислоты/дибутилмалата с 1,4-бутандиолом

Очищенные сополимеры представляют собой твердые образцы белого цвета, образцы **6** и **5'** имели воскообразную структуру [151]. Состав и значения характеристической вязкости полученных сополимеров представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Основные параметры сополимеров

Обозначение образца	Исходные компоненты	Состав сополимера, мол. % (согласно ^1H ЯМР)	Характеристическая вязкость $[\eta]$, мл/г
1	Янтарная кислота: Яблочная кислота: 1,4-бутандиол	51,2:0:48,8	194,3
2		62,4:0:37,6	185,5
3		44,4:4,4:51,2	222,3
4		30,8:27,4:41,8	170,4
5		21,0:40,5:38,6	89,1
6		15,9:38,1:46,0	77,4
2'	Янтарная кислота: Дибутилмалат: 1,4-бутандиол	52,0:3,2:44,8	211,9
3'		51,1:6,1:42,8	155,2
4'		40,8:8,2:51,0	138,7
5'		30,3:26,9:42,8	43,3

На рисунке 52 представлена зависимость характеристической вязкости сополиэфира от содержания яблочной кислоты или дибутилмалата.

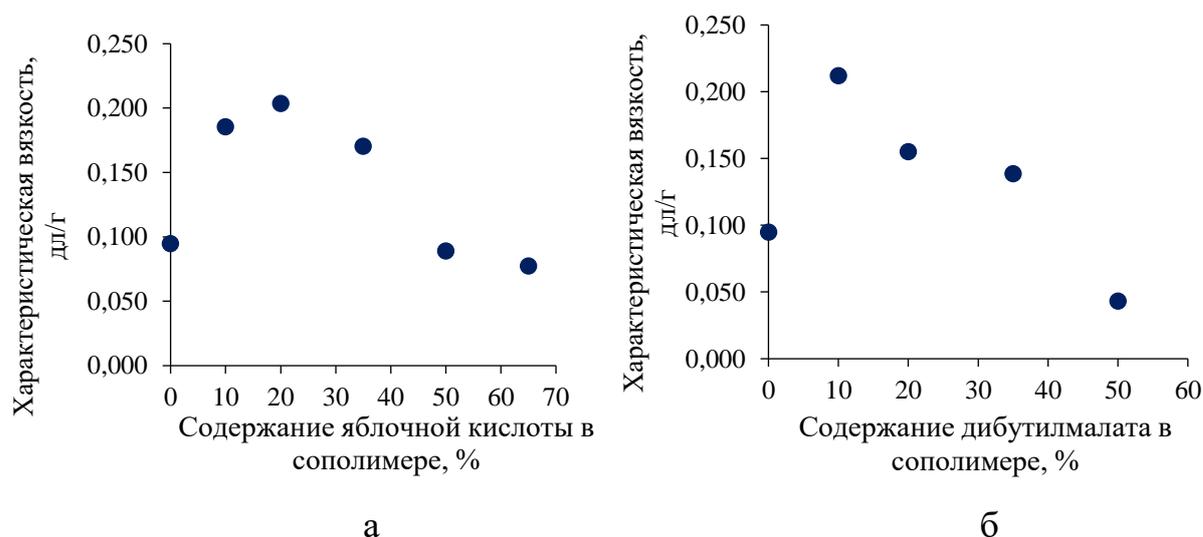


Рисунок 52 – Зависимость характеристической вязкости сополимера янтарной кислоты и а) яблочной кислоты, б) дибутилмалата от содержания второго мономера

По графикам видно, что при введении 20% яблочной кислоты (образец 3) и 10% ее сложного эфира (образец 2') наблюдается максимальное значение вязкости сополиэфиров. Подобный максимум в значении характеристической вязкости сополиэфиров янтарной и яблочной кислот наблюдали в работе [152], но не было описания данной зависимости.

Увеличение значений $[\eta]$ сополиэфиров при введении до 20% яблочной кислоты (образцы 1, 2) характеризуется увеличением скорости реакции за счет высокого показателя константы диссоциации яблочной кислоты ($pK_{aI} = 3,40$ и $pK_{aII} = 5,11$). Падение вязкости сополиэфиров при дальнейшем увеличении содержания яблочной кислот можно объяснить образованием менее реакционноспособных концевых вторичных гидроксильных групп в результате побочных реакций.

Более значения характеристической вязкости полиэфиров с добавлением дибутилмалата можно связать с меньшей скоростью реакции переэтерификации. Свободные гидроксильные группы в полимерной цепи могут образовывать водородные связи, что приводит к увеличению вязкости реакционной массы и снижению скорости диффузии мономеров [153].

Сравнение ИК-спектров сополиэфиров показано на рис. 53. С увеличением содержания яблочной кислоты и дибутилмалата в сополиэфире наблюдалось появление пика 3500 см^{-1} , который относится к колебаниям свободных ОН-группы. Во всех образцах присутствуют пики поглощения 2934 и 2859 см^{-1} , относящиеся к асимметричным и симметричным растягивающим колебаниям СН-группы. Пики 1745 см^{-1} и 1190 см^{-1} характеризуют колебание групп С=О и С-О соответственно. Увеличение пиков колебания ОН- и СН-групп подтверждает успешное ведение фрагментов яблочной кислоты в структуру олигомера янтарной кислоты.

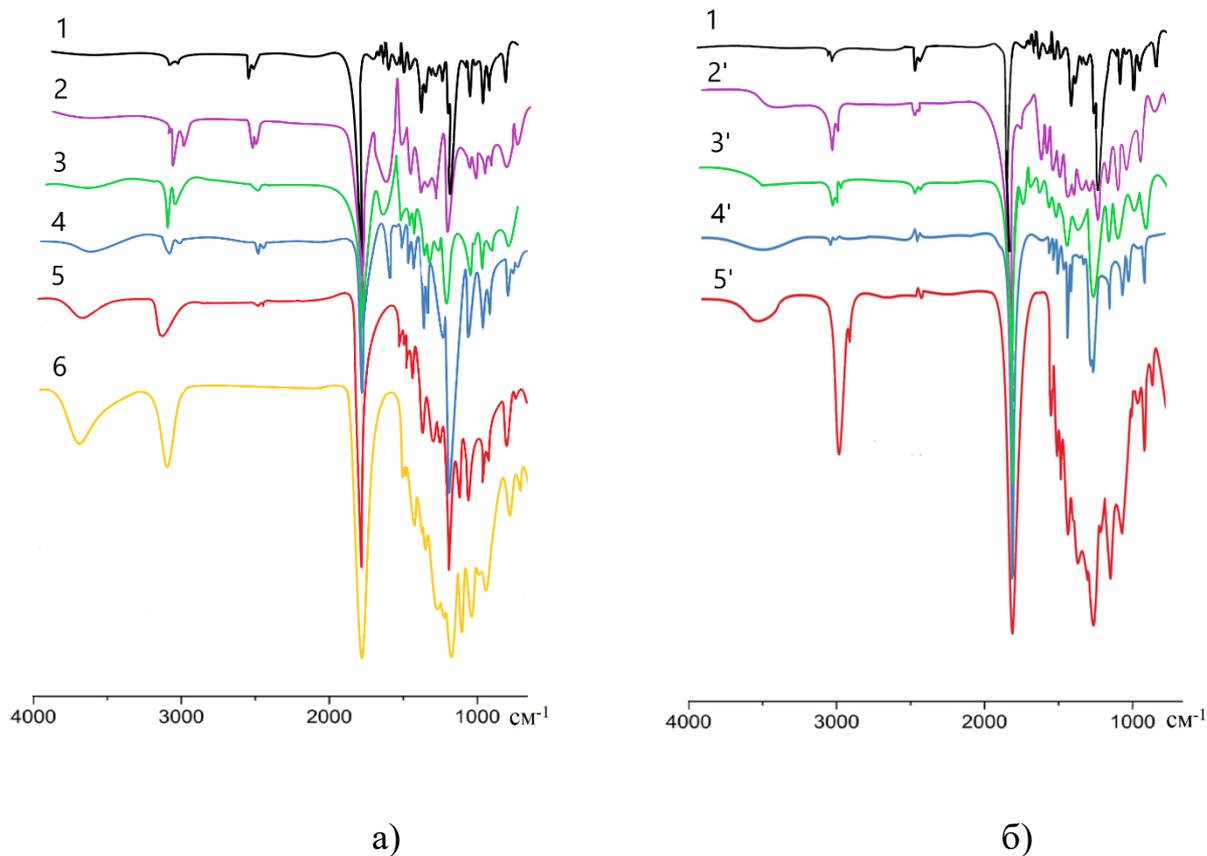
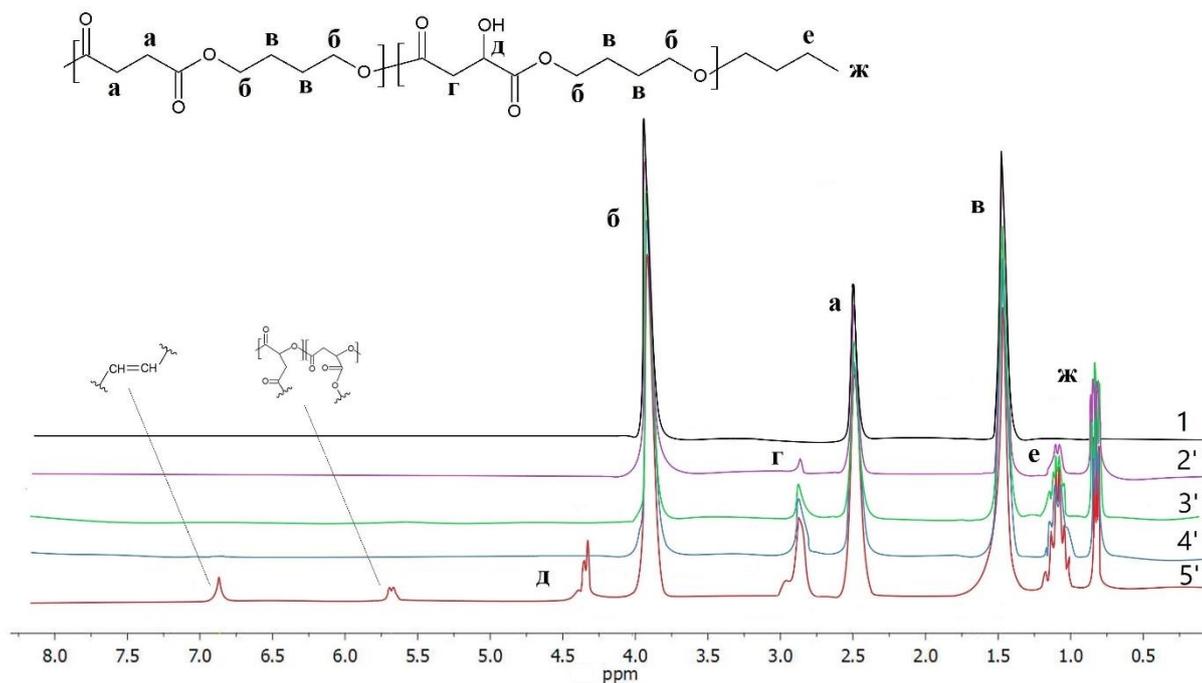


Рисунок 53 – ИК-спектры сополимеров а) янтарной и яблочной кислот, б) янтарной кислоты и сложного эфира яблочной кислоты (номер кривой соответствует номеру образца)

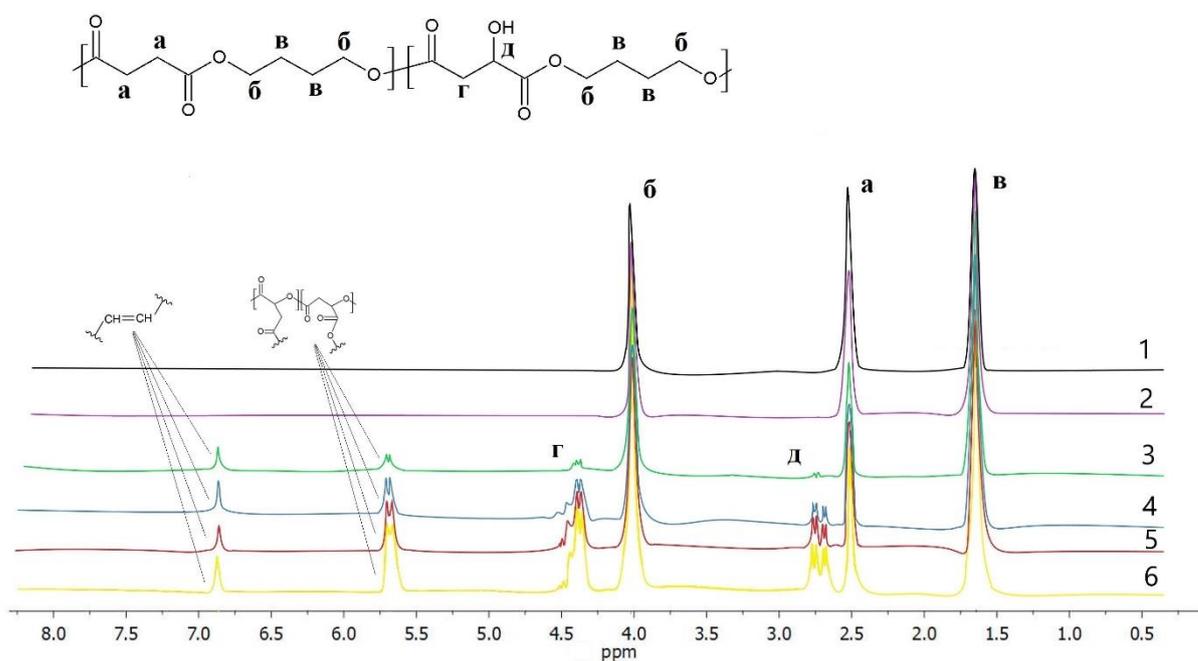
Химическое строение цепи полиэфира изучали по данным ^1H и ^{13}C -ЯМР спектроскопии.

На ^1H ЯМР-спектрах сополимеров янтарной и яблочной кислот появляются сигналы метиленовых групп алифатической части янтарной кислоты при 2,5 м.д. (рис. 54, а). При сравнении сигналов 4,3 м.д. и 5,6 м.д., которые относятся СН-группам в линейном и разветвлённом фрагментах цепи сополиэфира соответственно, наблюдается закономерность. С увеличением содержания яблочной кислоты в сополимере интенсивности данных сигналов возрастают одинаково. Следовательно, яблочная кислота с равной долей вероятности реагирует по карбоксильным и гидроксильным группам. Количество непредельных групп (пик 6,8 м.д.) составляет практически

половину от гидроксильных групп, что неблагоприятно будет сказываться на медицинском изделии данного химического состава (рис.55).



а



б

Рисунок 54 – ^1H ЯМР-спектры сополимеров а) янтарной и яблочной кислот, б) янтарной кислоты и сложного эфира яблочной кислоты (номер кривой соответствует номеру образца)

В спектрах сополиэфиров, полученных на основе олигомера янтарной кислоты и дибутилового эфира яблочной кислоты сигнал $\delta = 5,6$ м.д. отсутствует (рис. 54,б).

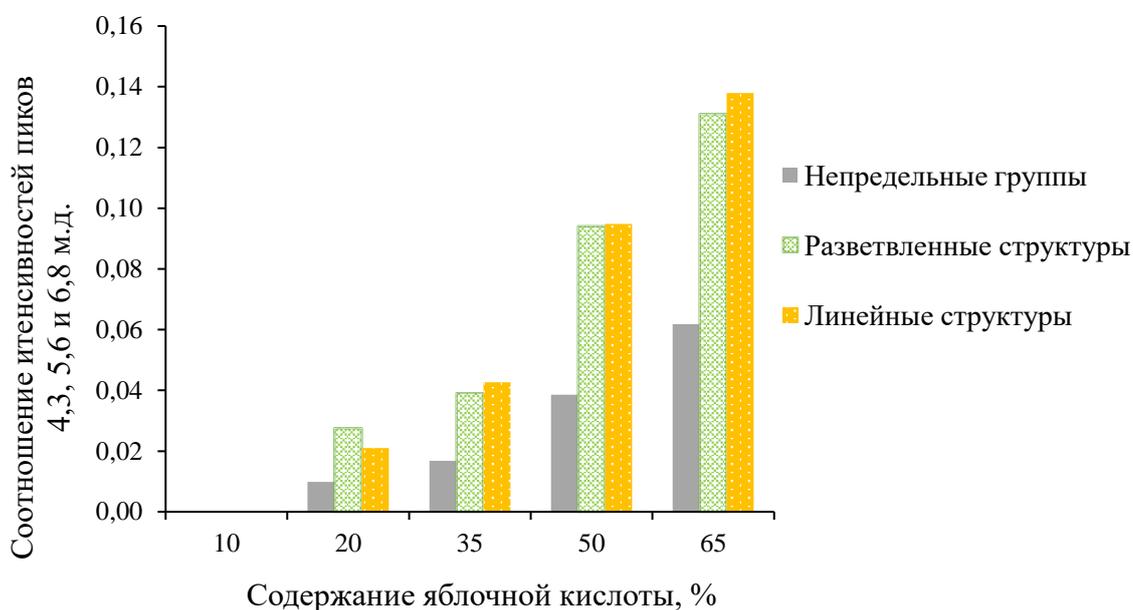


Рисунок 55 – Соотношение линейных, разветвлённых и непредельных фрагментов цепи сополиэфира на основе янтарной, яблочной кислот и 1,4-бутандиола в зависимости от содержания яблочной кислоты

На ^{13}C ЯМР-спектрах тройного сополимера рассмотрен диапазон, соответствующий карбонильному углероду (рис. 56). Сигналы в области 170,5 м.д. и 172,4 м.д. принадлежат карбонильным группам яблочной и янтарной кислотам в линейном участке полимера соответственно. Сигналы 173,1 м.д. подтверждают присутствие разветвленных участков в образцах с яблочной кислотой, образованных реакцией самоконденсации. В образцах 2'–5' этих пиков нет. Это дополнительно подтверждает, что при использовании в качестве сомономера сложного эфира яблочной кислоты возможно образование линейного полиэфира.

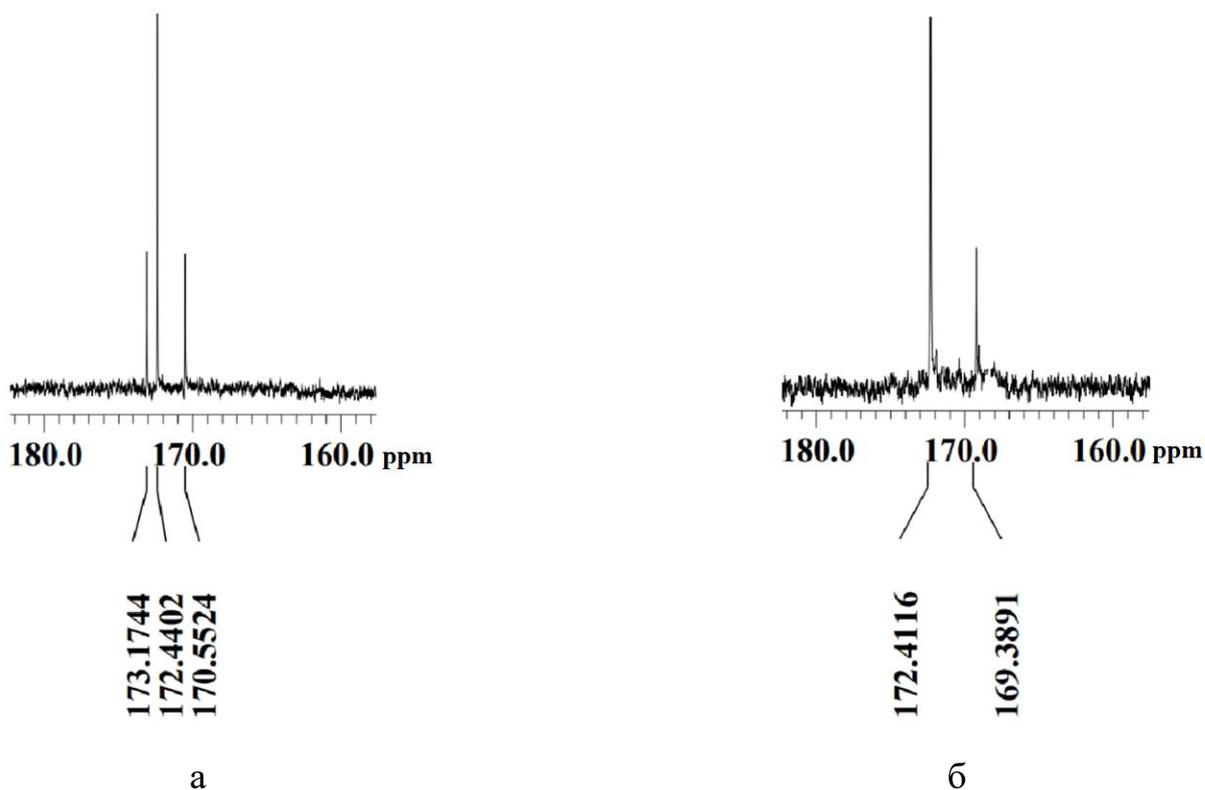


Рисунок 56 – ^{13}C ЯМР-спектры сополимеров а) янтарной и яблочной кислот, б) янтарной кислоты и сложного эфира яблочной кислоты при мольном соотношении 1:1

3.3. Влияние соотношения сомономеров на физико-механические и термические свойства

Были исследованы физико-механические свойства сополимеров янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и яблочной кислоты/дибутилового эфира яблочной кислоты, результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Физико-механические свойства сополимеров

Обозначение образца	T_p , °C	$T_{кр}$, °C	ΔH_m , Дж/г	χ_c , %	Твердость, ед. Шора	Угол смачивания, град
1	118	86	86,9	78,6	93	$88,4 \pm 0,4$
2	98	84	108,1	97,8	98	$79,4 \pm 0,8$
3	95	61	83,9	75,9	99	$78,9 \pm 0,6$
4	84	-	69,3	62,7	97	$69,4 \pm 1,1$
5	54	-	65,2	59,0	89	$65,7 \pm 0,9$
6	42	-	26,4	23,9	19	0
2'	108	77	106	84,8	98	$88,1 \pm 0,5$
3'	104	73	102	82,3	95	$88,2 \pm 0,5$
4'	100	64	95	78,1	94	$82,7 \pm 0,6$
5'	-	-	-	-	-	-

На рис. 57 представлены термограммы образцов полиэфиров с различным содержанием яблочной кислоты и дибутилмалата, полученные методом ДСК.

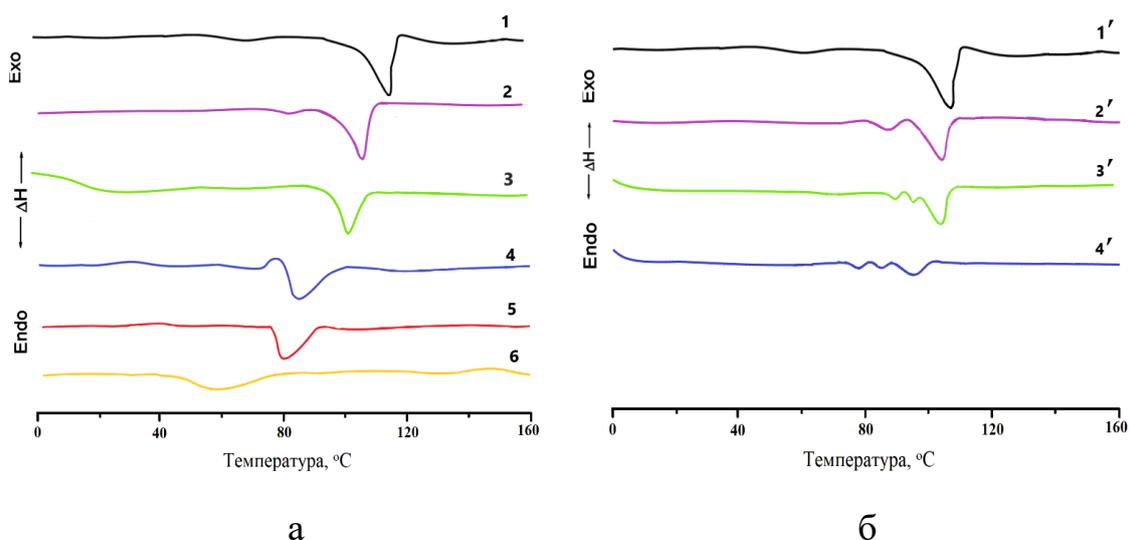


Рисунок 57 – ДСК-термограммы сополимеров янтарной и яблочной кислот (а), и янтарной кислоты с дибутилмалата (б)

при первом цикле нагревания (номер кривой соответствует номеру образца)

Температура размягчения полиэфира на основе янтарной кислоты и 1,4-бутандиола (образец **1**) составила 118°C. С увеличением содержания фрагментов яблочной кислоты в сополимере диапазон размягчения образцов расширялся и смещался в сторону более низких температур. Так при равном соотношении исходных кислот (образец **5**) температура плавления полиэфира снизилась до 54°C. С увеличением содержания дибутилмалата в сополимере значения температур плавления изменяются незначительно (образцы **2'-4'**). Из-за низкой молекулярной массы образец полиэфира **5'** был воскообразным, что не позволило определить его температуры плавления и кристаллизации.

По ДСК-термограмме охлаждения (рис. 58) видно, что пики кристаллизации становятся менее резкими и более широкими с увеличением фрагментов яблочной кислоты. При мольных соотношениях янтарной кислоты к яблочной кислоте или дибутилмалату 2:1 (образцы **4** и **4'**) пик кристаллизации исчезает на кривых ДСК, что соответствует аморфной структуре полиэфиров.

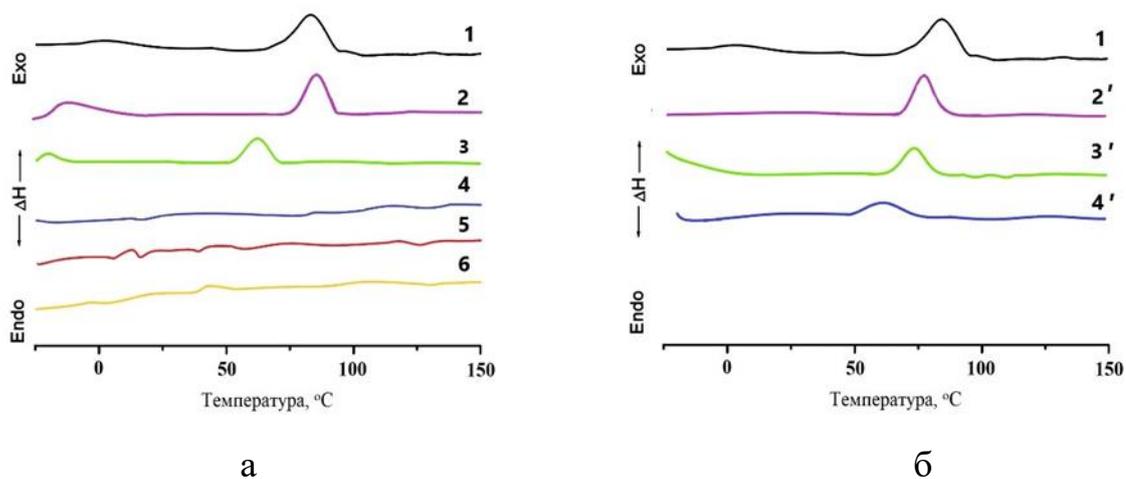


Рисунок 58 – ДСК-термограммы сополимеров

янтарной и яблочной кислот (а), и янтарной кислоты с дибутиловым эфиром яблочной кислоты (б) при первичном охлаждении (номер кривой соответствует номеру образца)

Полученные результаты теплофизических свойств свидетельствует о том, что фрагменты яблочной кислоты снижают степень кристалличности полибутиленсукцината.

По изменению значений твердости по Шору виден максимум при введении 20% яблочной кислоты (образец **3**) и 10% сложного эфира яблочной кислоты (образец **2'**) (рис. 59). Несмотря на высокий показатель твердости образец **5** проявил хрупкость. Дальнейшее увеличение фрагментов яблочной кислоты в структуре ПБС приводит к значительной потере твердости. Образец **6** – воскообразное вещество.

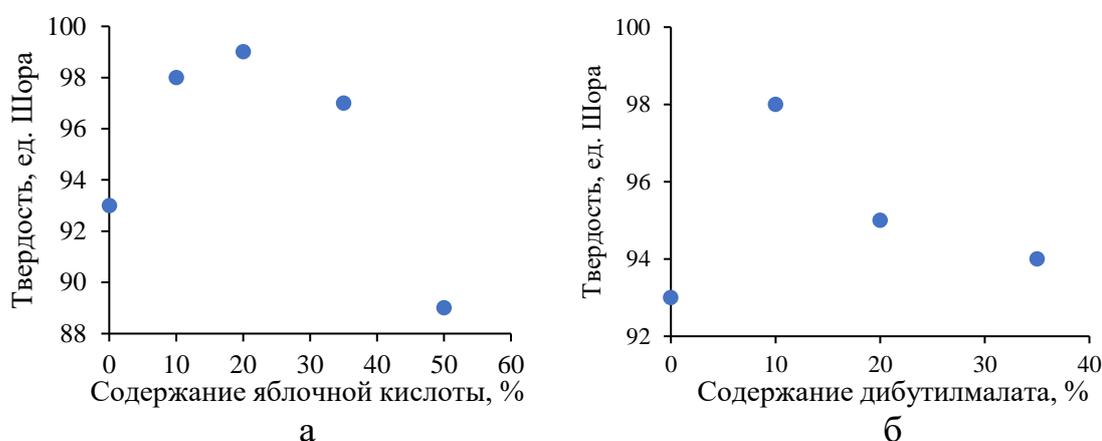


Рисунок 59 – Значения твердости по Шору от содержания
а) яблочной кислоты, б) дибутилмалата

Краевой угол смачивания жидкости является одной из характеристик гидрофобно-гидрофильных свойств поверхности твердого материала. Для образца полиэфира на основе янтарной кислоты и 1,4-бутандиола угол контакта равен $88,4^\circ$ (табл. 20). Введение яблочной кислоты в ПБС увеличивает гидрофильность материала, так для образца **4** угол смачивания с водой составил $65,7^\circ$. Смачиваемость сополимеров янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и дибутилового эфира яблочной кислоты практически не отличаются от показателя для полибутиленсукцината. Для воскообразного образца **6** капля воды полностью распределялась по поверхность материала.



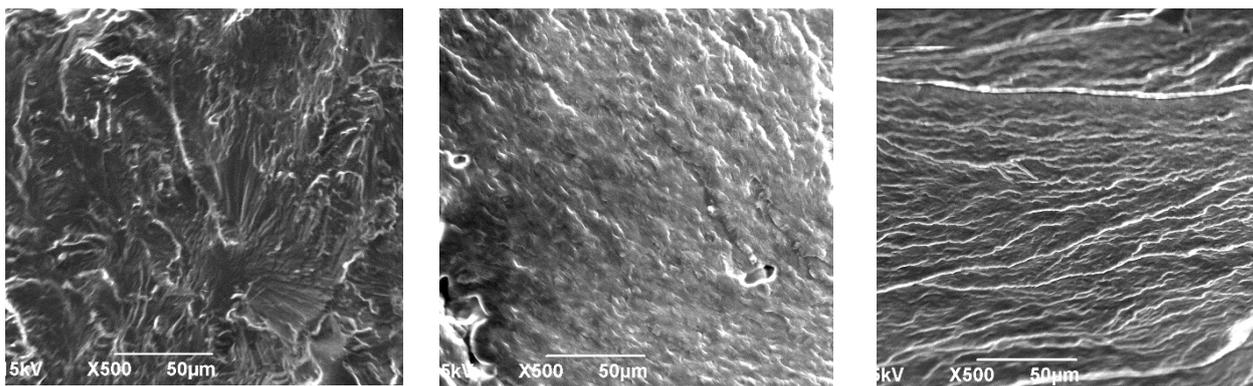
а

б

в

Рисунок 60 – Фотография капли на поверхности образца 1 (а),
образца 4 (б) и образца 4'

Морфология поверхности ПБС и сополимеров была изучена с помощью сканирующего электронного микроскопа. На микрофотографиях поверхностей излома видны извилистые трещины и множественные выступы, указывающие на период пластической деформации перед разрушением. «Волокнистые мостики» (рис. 61а,в) являются символами прочности материалов. Также большое количество неровных краев неправильного размера можно связать с присутствием кристаллических участков образцов. СЭМ-изображение сополимера янтарной и яблочной кислоты (рис. 61б) демонстрирует текстурированную поверхность с фрагментами округлой формы, отражающую сложную структуру сополиэфира, а также его пластичное поведение при разрушении.



а

б

в

Рисунок 61 – СЭМ-изображение а) полиэфир янтарной кислоты (51,2%) и 1,4-бутандиола (48,8%), б) сополимер янтарной (30,8%) и яблочной кислоты (27,4%), 1,4-бутандиола (41,8%), в) сополимер янтарной кислоты (40,8%), дибутилмалата (8,2%) и 1,4-бутандиола (51,0%) с увеличением в 1000 раз

3.4. Исследование влияния состава и структуры сополимера на скорость биоразложения в широком диапазоне pH

Было проведено исследование гидролитической деструкции полиэфиров в растворах с различными значениями pH. Изменение pH раствора рассматривали как признак деградации сополиэфира.

Для исследования были взяты образцы полиэфира на основе янтарной кислоты (образец **1**) и сополиэфиров янтарной кислоты с содержанием фрагментов яблочной кислоты от 10-35% (2й мономер – яблочная кислота: образцы **2, 3, 4**; 2й мономер – дибутилмалат: **2', 3', 4'**).

Было обнаружено, что изменение значений pH в кислых средах (pH 1,68-4,06) незначительно. Можно предположить, что в данном интервале все образцы не подвергаются гидролитической деструкции.

Постепенное изменение pH наблюдали в основной среде при pH > 6,86 (рис. 62). Самое медленное падение значений pH демонстрирует полиэфир на основе янтарной кислоты и 1,4-бутандиола. Отмечено, что полиэфиры янтарной и яблочной кислоты демонстрируют лучшие показатели снижения pH в начальный момент времени, чем у сополиэфиров янтарной кислоты с дибутилмалатом.

В щелочной среде происходит гидролиз сложноэфирной связи, что приводит к значительному снижению pH раствора. По рис. 62а видно, что включение фрагментов яблочной кислоты к предполимеру янтарной кислоты положительно влияет на гидролитическую деструкцию при pH свыше 6,86. Увеличение содержания яблочной кислоты или дибутилового эфира яблочной кислоты повышает гидрофильность материала, тем ускоряется процесс деградации.

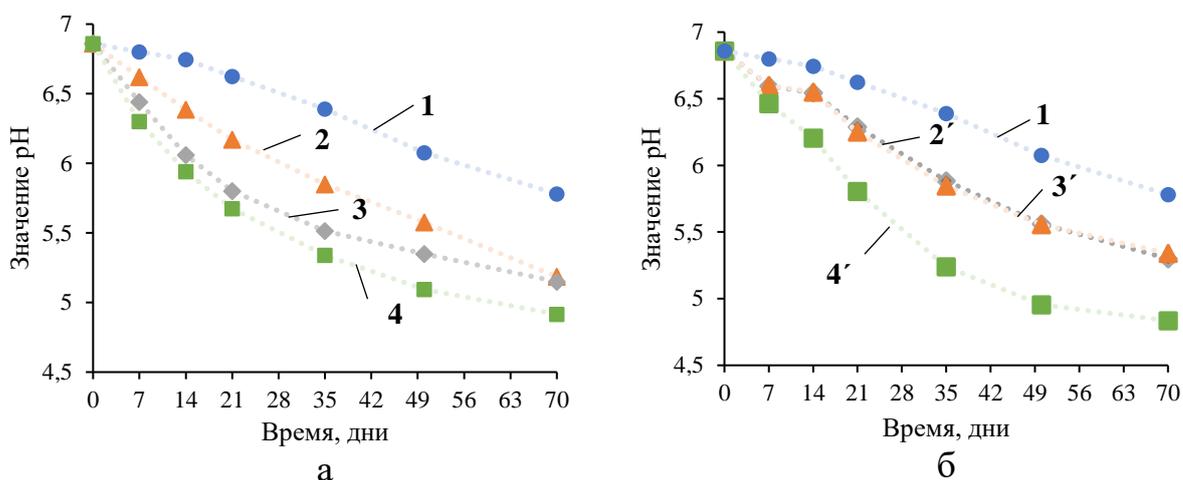


Рисунок 62 – Зависимость изменения водородного показателя от времени для сополиэфира янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и а) яблочной кислоты; б) дибутилмалата (начальное значение рН=6,86) (номер кривой соответствует номеру образца)

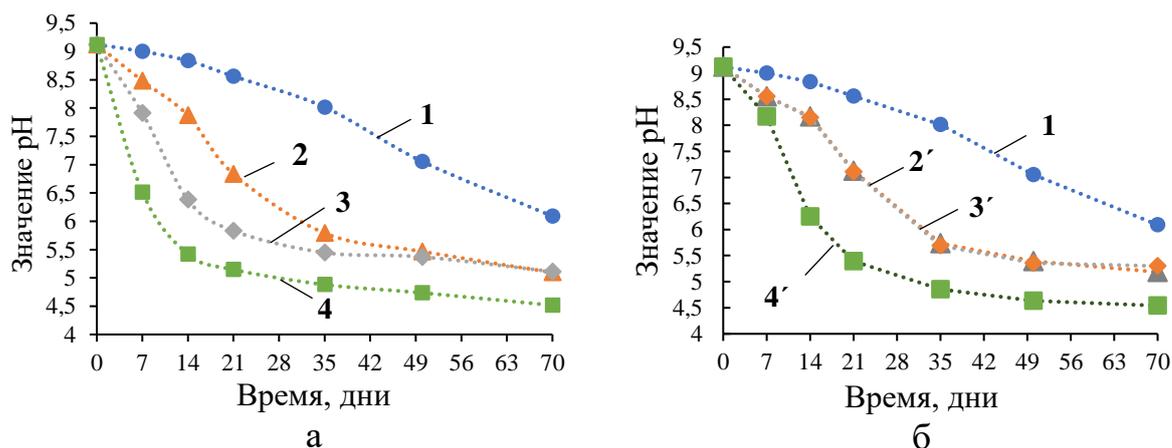


Рисунок 63 – Зависимость изменения водородного показателя от времени для сополиэфира янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и а) яблочной кислоты; б) дибутилмалата (начальное значение рН=9,12) (номер кривой соответствует номеру образца)

Динамика изменения рН среды раствора с начальной рН=9,12 (рис. 63) среды схожа с результатами при рН=6,86. Отмечено, что гидролиз сополимеров с содержанием 3,2% и 6,1% дибутилмалата протекает с одинаковой скоростью. Это может быть объяснено одинаковой гидрофильностью материала.

По полученным результатам было выполнено моделирование для определения времени гидролитической деструкции от количества яблочной кислоты или дибутилмалата в сополимере в различных средах. Зависимости, представленные на рис. 64, описываются уравнением:

$$\frac{\Delta pH}{\Delta \tau} = k \cdot \overline{pH}$$

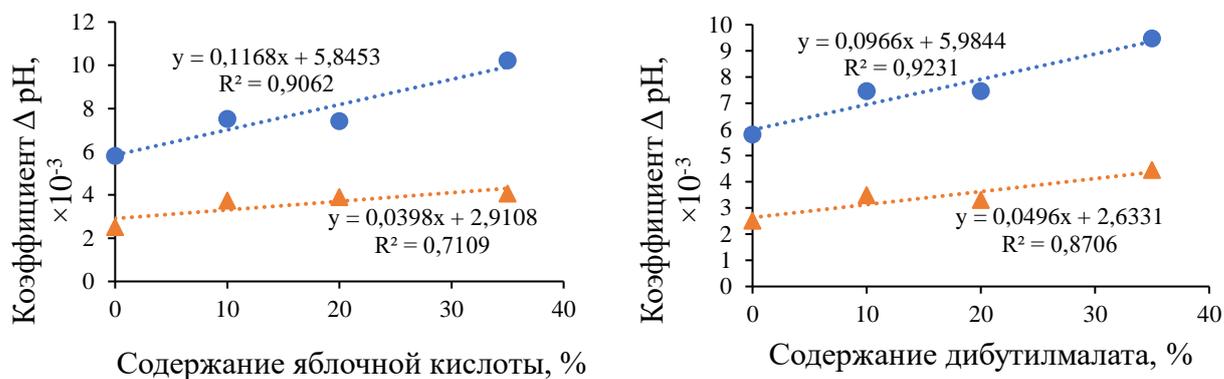


Рисунок 64 – Зависимость коэффициента изменения рН от содержания яблочной кислоты (а) и дибутилмалата (б) в сополимере (начальное значение рН=9,12 – ●, рН=6,86 – ▲, Т=70°С)

Полученные данные о скорости гидролитической деструкции показывают возможность применения синтезированных сополимеров в медицинской промышленности для изготовления заместительной костной ткани. Варьируя соотношением исходных сомономеров, может быть получен материал с заданным временем биодеструкции.

3.5. Влияние метансульфоновой кислоты на скорость поликонденсации/полиперэтерификации

На основании проведенного литературного обзора было установлено, что метансульфоновая кислота может применяться в процессе поликонденсации полиэфиров в качестве экологичного катализатора. Был проведен синтез сополимеров янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и яблочной кислоты или дибутилмалата с применением метансульфоновой кислоты по методике, описанной в главе 2. Исходное соотношение янтарной кислоты к яблочной кислоте/дибутилмалату составило 1:0,2 мол.

Таблица 20 – Условия проведения кинетических исследований получения сополиэфиров

Обозначение образца	Исходные компоненты	Режим синтеза	Катализатор
1	Янтарная кислота:	I – 190 °С, 4 часа II – 180-190 °С, 4 часа h = 30 минут	нет
2	Яблочная кислота: 1,4-бутандиол		МСК
3	Янтарная кислота: Дибутилмалат: 1,4-бутандиол		МСК

Значения характеристической вязкости синтезированных сополиэфиров представлены в таблице 21 [155].

Таблица 21 – Значения характеристической вязкости тройного сополиэфира

Обозначение образца	Характеристическая вязкость $[\eta]$, мл/г
1	220,7
2	104,7
3	90,1

Динамика снижения концентраций янтарной кислоты на первой стадии синтеза предполимера можно наблюдать на рис. 65. Остаточное количество янтарной кислоты после 4 часов синтеза составило 1,123 %.

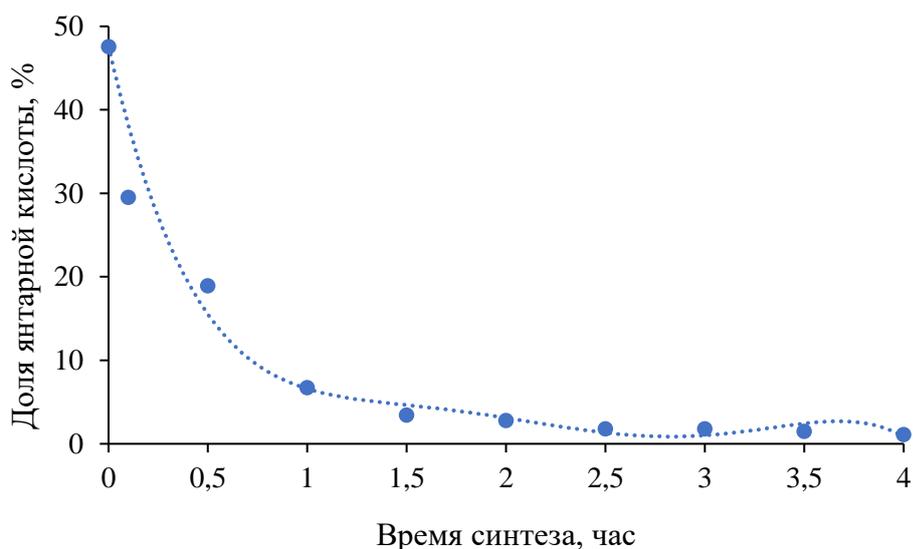


Рисунок 65 – Зависимость концентрации янтарной кислоты от времени

Для сополимеров на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и яблочной кислоты (образец **1** и **2**) зависимость концентрации яблочной кислоты от времени поликонденсации имеет вид (рис. 66). Для образца **2** время второй стадии составило 1 час из-за образования геля.

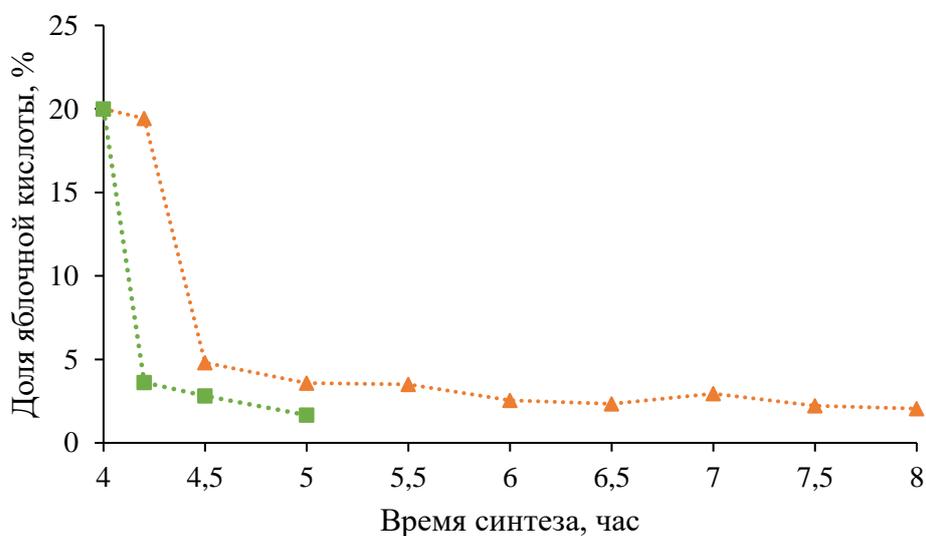


Рисунок 66 – Зависимость концентрации яблочной кислоты от времени без катализатора (▲) и с применением метансульфоновой кислоты (■)

Скорость реакций образования олигомера янтарной кислоты и 1,4-бутандиола (I стадия) и синтеза полиэфира (II стадия) контролировалась по ИК-спектроскопии. В качестве сравнения рассматривалось характеристическое

колебание сложноэфирной группы C=O отобранных проб в диапазоне 1735 см^{-1}
1.

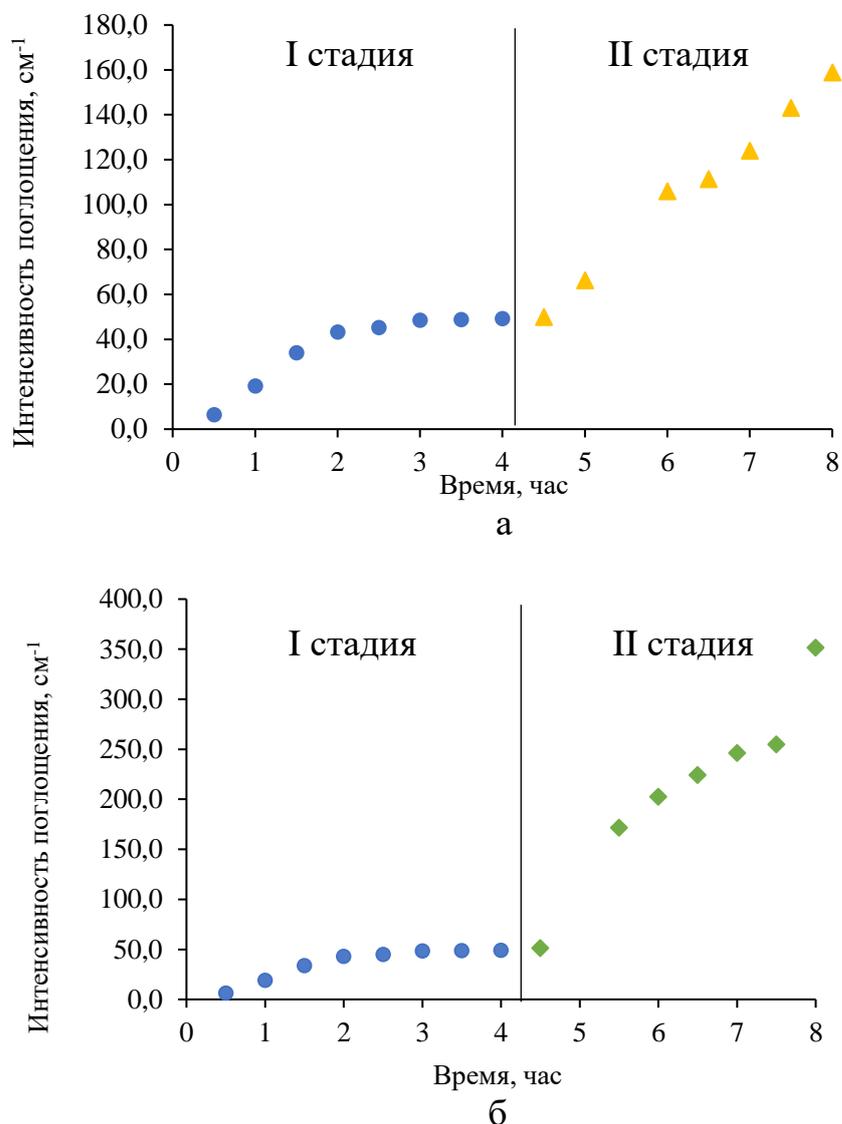


Рисунок 67 – Зависимость интенсивности поглощения полосы $\sim 1735\text{ см}^{-1}$ от времени для сополиэфира янтарной и яблочной кислот без катализатора (а) и сополиэфира янтарной кислоты и дибутилмалата с применением метансульфоновой кислоты (б)

Таким образом, процесс взаимодействия олигомера янтарной кислоты и яблочной кислоты может протекать без применения катализатора. Наличие в системе сильного кислотного катализатора ускоряет процесс поликонденсации с образованием сшитой структуры. МСК является

подходящим катализатором для реакции переэтерификации олигомера янтарной кислоты с дибутилмалатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований были получены полиэфиры на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола, яблочной кислоты или дибутилового эфира яблочной кислоты и изучено влияние состава полученных сополимеров на структуру, термические свойства, твердость синтезированных полиэфиров, гидрофильность поверхности и на скорость биоразложения в широком диапазоне рН. Полученные в работе результаты позволили сделать следующие выводы:

1. Впервые предложен двухстадийный способ получения линейных полиэфиров медицинского назначения на основе янтарной кислоты, 1,4-бутандиола и дибутилового эфира яблочной кислоты со свободными гидроксильными группами без дополнительных стадий защиты.

2. Доказано, что при использовании яблочной кислоты в качестве сомомера образуются макромолекулы линейной и разветвленной структуры с равной долей вероятности, а также участки с неопределенными связями.

3. Установлено, что увеличение числа фрагментов яблочной кислоты снижает степень кристалличности полиэфира, что влияет на температуру размягчения сополимера и твердость. Так температура плавления полибутиленсукцината составляет 115°C, для сополимера с 20% яблочной кислоты – 103°C, а для сополимера с 10% дибутилмалата – 106°C.

4. Установлено, что увеличение числа фрагментов яблочной кислоты в структуре полиэфира на стадии синтеза повышает гидрофильность сополимера, что увеличивает скорость деградации. Гидролитическая деструкция образцов сополимеров происходит при $\text{pH} > 6,86$. По истечении 70 дней значение рН раствора с полибутиленсукцинатом снижается с 9,12 до 6,09, а для сополиэфиров с яблочной кислотой или дибутилмалатом до 4,52. На основании полученных данных предложена модель, позволяющая прогнозировать время биодegradации данных сополиэфиров в зависимости от рН среды.

5. Разработан эффективный способ получения сомомера – дибутилмалата полимеризационной чистоты; впервые экспериментально определены кинетические характеристики (энергия активации, предэкспоненциальный множитель) реакции этерификации яблочной кислоты н-бутанолом в температурном диапазоне 75-105°C в присутствии отечественного катализатора КУ-23.

Список литературы

1. Coulembier O., Degée P., Hedrick J. L. [et al.]. From controlled ring-opening polymerization to biodegradable aliphatic polyester: Especially poly(β -malic acid) derivatives// *Progress in Polymer Science*. – 2006. – V 31. – № 8. – P. 723-747. – DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2006.08.004.
2. Liu W., Si Z., Zhang H. [et al.]. Efficient poly(β -L-malic acid) production from cassava hydrolysate by cell recycle of *Aureobasidium pullulans*// *Appl Microbiol Biotechnol*. – 2022. – V. 106. – № 8. – P. 2855-2868. – DOI: 10.1007/s00253-022-11911-4.
3. Huang Z. W., Laurent V., Chetouani G. [et al.]. New functional degradable and bio-compatible nanoparticles based on poly(malic acid) derivatives for site-specific anti-cancer drug delivery// *International Journal of Pharmaceutics*. – 2012. – V. – 423. – № 1. – P. 84-92. – DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.04.035.
4. Zhang J., Chen D., Liang G. [et al.]. Biosynthetic Polymalic Acid as a Delivery Nanoplatfrom for Translational Cancer Medicine// *Trends in Biochemical Sciences*. – 2021. – V. – 46. – № 3. – P. 213-224. – DOI: 10.1016/j.tibs.2020.09.008.
5. Ljubimova J. Y., Fujita M., Ljubimov A. V. [et al.]. Poly(malic acid) nanoconjugates containing various antibodies and oligonucleotides for multitargeting drug delivery// *Nanomedicine*. – 2008. – V. 3. – № 2. – P. 247-265. – DOI: 10.2217/17435889.3.2.247.
6. N. Venkatraj, M.J. Nanjan, M.J.N. Chandrasekar. Poly(Malic Acid) as a Carrier For Anticancer Drug Delivery Systems: A Mini Review// *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2017. – V. 9. – № 9. – P. 63-69.
7. Stebbins N. D., Yu W., Uhrich K. E. Enzymatic Polymerization of an Ibuprofen-Containing Monomer and Subsequent Drug Release// *Macromolecular Bioscience*. – 2015. – V. 15. – № 8. – P. 1115-1124. – DOI: 10.1002/mabi.201500030.
8. Wu H., Zhou Q., Yang T. [et al.]. Preparation of poly(β -L-malic acid)-based charge-conversional nanoconjugates for tumor-specific uptake and cellular

- delivery// International Journal of Nanomedicine. – 2015. – V. 10. – № 1. – P. 1941-1952. – DOI: 10.2147/IJN.S78547.
9. Ljubimova J. Y., Fujita M., Khazenzon N. M. [et al.]. Nanoconjugate based on poly(malic acid) for tumor targeting// Chemico-Biological Interactions. – 2008. – V. 171. – № 2. – P. 195-203. – DOI: 10.1016/j.cbi.2007.01.015.
10. Poon Y. F., Cao Y., Zhu Y. [et al.]. Addition of β -Malic Acid-Containing Poly(ethylene glycol) Dimethacrylate To Form Biodegradable and Biocompatible Hydrogels// Biomacromolecules. – 2009. – V. 10. – № 8. – P. 2043-2052. – DOI: 10.1021/bm801367n.
11. Goldbeng M., Mahon K., Anderson D. Combinatorial and rational approaches to polymer synthesis for medicine // Adv Drug Delivery Revs. – 2008. – V. 60. – № 9. – P. 971-978. – DOI: 10.1016/j.addr.2008.02.005.
12. Липик В.Т., Venkatraman S.S., Abadie M.J.M. Влияние структуры биodeградируемого триблочного полимера полилактид-блок-(поликапролактон-стат-полилактид)-блок-полилактид на его механические свойства// Высокомолекулярные соединения. Серия А. – 2010. – Т. 52, № 10. – С. 1756-1767.
13. L. Aliotta, V. Gigante, B. Dal Pont [et al.]. Tearing fracture of poly(lactic acid) (PLA)/poly(butylene succinate-co-adipate) (PBSA) cast extruded films: Effect of the PBSA content // Engineering Fracture Mechanics. – 2023. – V. 289. – № 17. – DOI: 10.1016/j.engfracmech.2023.109450.
14. C.I. Idumah. Emerging trends in Poly(lactic-co-glycolic) acid bionanoarchitectures and applications // Cleaner Materials – 2022. – V. 5. – P. 100102. – DOI: 10.1016/j.clema.2022.100102.
15. Gritsch L., Conoscenti G., La Carrubba V. [et al.]. Polylactide-based material science strategies to improve tissue-material Interface without the use of growth factors or other biological molecules// Materials Science and Engineering: C. – 2018. – DOI:10.1016/j.msec.2018.09.038.
16. Oyama H. T., Tanishima D., Maekawa S. Poly(malic acid-co-L-lactide) as a superb degradation accelerator for Poly(l-lactic acid) at physiological conditions//

Polymer Degradation and Stability. – 2016. – V. 134. – P. 265-271. – DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2016.

17. Патент JP WO2012/137681. Biodegradable resin composition and molded article of the same: № JP2013508840A: заявл. 30.03.2012: опубли. 25.11.2015/ Maekawa S, Onishi H, Usugi S. – 18 с. : ил.

18. Wang J., Ni C., Zhang Y. [et al.]. Preparation and pH controlled release of polyelectrolyte complex of poly(l-malic acid-co-d,l-lactic acid) and chitosan// Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2014. – V. 115. – P. 275-279. – DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.12.018.

19. Kumar N. M., Varaprasad K., Reddy G. R. [et al.]. Biodegradable Water Soluble Copolymer for Antimicrobial Applications// Journal of Polymers and the Environment. – 2010. – V. 19. – № 1. – P. 225-229. – DOI: 10.1007/s10924-010-0265-1.

20. Qiu Y., Wanyan Q., Xie W. [et al.]. Green and biomass-derived materials with controllable shape memory transition temperatures based on cross-linked Poly(l-malic acid)// Polymer. – 2019. – V. 180. – P. 121733. – DOI: 10.1016/j.polymer.2019.121733.

21. Qiu Y., Xi Ju., Wanyan Q. [et al.]. Selectively Sensing Capacities of Biocompatible Shape Memory Materials Based on Cross-Linked Poly(l malic acid): Visual Discrimination of the Solvents with Similar Structures// ACS Publications. Collection. – 2020. – V. 2. – № 4. – P. 1672-1681. – DOI: 10.1021/acsapm.0c00110.

22. Wanyan Q., Qiu Y., Zhang W. [et al.]. Functional biopolyesters based on cross-linked Poly(l-malic acid): Network engineering towards tailoring brittle-ductile transition and shape-memory performance// Polymer. – 2021. – V. 221. – P. 123628. – DOI: 10.1016/j.polymer.2021.123628.

23. Lee L. Y., Wu S. C., Fu S. S. [et al.]. Biodegradable elastomer for soft tissue engineering// European Polymer Journal. –2009. – V. 45. – № 11. – P. 3249-3256. – DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2009.07.016.

24. S. Zhang, J. Yang, X. Liu [et al.]. Synthesis and Characterization of Poly(butylene succinate-co-butylene malate): A New Biodegradable Copolyester

- Bearing Hydroxyl Pendant Groups// *Biomacromolecules*. – 2003. – V. 4. – P. 437-445. – DOI: 10.1021/bm0201183.
25. Dhamaniya S., Jacob J. Synthesis and characterization of polyesters based on tartaric acid derivatives// *Polymer*. – 2010. – V. 51. – № 23. – P. 5392-5399. – DOI: 10.1016/j.polymer.2010.09.034.
26. A. Takasu, Y. Iio, Y. Oishi [et al.]. Environmentally Benign Polyester Synthesis by Room Temperature Direct Polycondensation of Dicarboxylic Acid and Diol// *Macromolecules* – 2005. – V. 38. – № 4. – P.1048-1050. – DOI: 10.1021/ma062514+.
27. Hahn C., Wesselbaum S., Keul H. [et al.]. OH-functional polyesters based on malic acid: Influence of the OH-groups onto the thermal properties// *European Polymer Journal*. – 2013. – V. 49. – № 1. – P. 217-227. – DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2012.09.020.
28. Patent WO/2009/033088. Release of antibiotic from injectable, biodegradable polyurethane scaffolds for enhanced bone fracture healing: № PCT/US2008/075481: заявл. 05.09.2008: опубл. 12.03.2009/ Guelcher SA, Hafeman AE. – 60 с.: ил.
29. Yang R., Wang B., Li M. [et al.]. Preparation, characterization and thermal degradation behavior of rigid polyurethane foam using a malic acid based polyols// *Industrial Crops and Products*. – 2019. – V. 136. – P. 121–128. – DOI: 10.1016/j.indcrop.2019.04.073.
30. R. Yang, M. Li, Xin Z. [et al.]. Preparation of a catalyst-free and water-blown rigid polyurethane foam from malic-co-citric acid-based polyols // *Industrial Crops and Products*. – 2021. – V. 169. – DOI: 10.1016/j.indcrop.2021.113648.
31. Li G., Yao D., Zong M. Lipase-catalyzed synthesis of biodegradable copolymer containing malic acid units in solvent-free system// *European Polymer Journal*. – 2008. – V. 44. – № 4. – P. 1123-1129. – DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2008.01.027.

32. Y. Sato, A. Takasu. Synthesis of L-Malic Acid Based Poly(ester-thioether)s via Thiol-Ene Click Polymerization and Their Biodegradability// *Chemistry Select.* – 2021. – V. 6. – № 35. – P. 9503-9507. – DOI: 10.1002/slct.202101160.
33. Yang R., Cao H., Li C. [et al.]. Super-tough poly(lactic acid) using a fully bio-based polyester containing malic acid via in-situ interfacial compatibilization// *Journal of Applied Polymer Science.* – 2021. – V. 138. – № 47. – 51413. – DOI:10.1002/app.51413.
34. Vytejková S., Vápenka L., Hradecký J. [et al.]. Testing of polybutylene succinate based films for poultry meat packaging// *Polymer Testing.* – 2017. – V. 60. – P. 357-364. – DOI: 10.1016/j.polymertesting.2017.04.018.
35. Číhal P., Vopička O., Pilnáček K. [et al.]. Aroma scalping characteristics of polybutylene succinate based films// *Polymer Testing.* – 2015. – V. 46. – P. 108-115. – DOI: 10.1016/j.polymertesting.2015.07.006.
36. Thurber H., Curtzwiler G. W. Suitability of poly(butylene succinate) as a coating for paperboard convenience food packaging// *International Journal of Biobased Plastics.* – 2020. – V. 2. – № 1. – P. 1-12. – DOI: 10.1080/24759651.2020.1785094.
37. Puchalski M., Szparaga G., Biela T. [et al.]. Molecular and Supramolecular Changes in Polybutylene Succinate (PBS) and Polybutylene Succinate Adipate (PBSA) Copolymer during Degradation in Various Environmental Conditions// *Polymers.* – 2018. – V. 10. – № 3. – P. 1-12. – DOI: 10.3390/polym10030251.
38. Luyt A. S., Malik S. S. Can Biodegradable Plastics Solve Plastic Solid Waste Accumulation?// *Plastics to Energy.* – 2019. – P. 403–423. DOI:10.1016/B978-0-12-813140-4.00016-9.
39. Li H., Chang J., Cao A. [et al.]. In vitro Evaluation of Biodegradable Poly(butylene succinate) as a Novel Biomaterial// *Macromolecular Bioscience.* – 2005. – V. 5. – № 5. – P. 433-440. – DOI:10.1002/mabi.200400183.
40. Sheikholeslami S. N., Rafizadeh M., Taromi F. A. [et al.]. Material properties of degradable Poly(butylene succinate-co-fumarate) copolymer networks

- synthesized by polycondensation of pre-homopolyesters// *Polymer*. – 2016. – V. 98. – P. 70-79. – DOI: 10.1016/j.polymer.2016.06.012.
41. Parcheta P., Datta J. Structure-rheology relationship of fully bio-based linear polyester polyols for polyurethanes - Synthesis and investigation// *Polymer Testing*. – 2018. – V. 67. – P. 110-121. – DOI:10.1016/j.polymertesting.2018.02.022.
42. Bikiaris D. N., Achilias D. S. Synthesis of poly(alkylene succinate) biodegradable polyesters, Part II: Mathematical modelling of the polycondensation reaction// *Polymer*. – 2008. – V. 49. – № 17. – P. 3677-3685. – DOI: 10.1016/j.polymer.2008.06.026.
43. D. N. Bikiaris, G. Z. Papageorgiou, D. S. Achilias. Synthesis and comparative biodegradability studies of three poly(alkylene succinate)s// *Polymer Degradation and Stability*. – 2006. – V. 91. – № 1. – P. 31-43. – DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2005.04.030.
44. Tan B., Bi S., Emery K. [et al.]. Bio-based poly(butylene succinate- co - hexamethylene succinate) copolyesters with tunable thermal and mechanical properties// *European Polymer Journal*. – 2017. – V. 86. – P. 162-172. – DOI:10.1016/j.eurpolymj.2016.11.017.
45. Bi S., Tan B., Soule J. L. [et al.]. Enzymatic degradation of poly (butylene succinate-co-hexamethylene succinate)// *Polymer Degradation and Stability*. – 2018. – V. 155. – P. 9–14. –DOI:10.1016/j.polymdegradstab.2018.06.017
46. Zahir L., Kida T., Tanaka R. [et al.]. Synthesis and Properties of Biodegradable Thermoplastic Elastomers using 2-Methyl-1,3-propanediol, Succinic Acid and Lactide// *Polymer Degradation and Stability*. – 2020. – V. 181. – P. 109353. – DOI:10.1016/j.polymdegradstab.2020.109353
47. Bhatia A., Gupta R., Bhattacharya S. [et al.]. Compatibility of biodegradable poly (lactic acid) (PLA) and poly (butylene succinate) (PBS) blends for packaging application // *Korea-Australia rheology journal*. – 2007. – V. 19. – № 3. – P. 125-131.

48. Jompong L., Thumsorn S., On J. W. [et al.]. Poly (lactic acid) and Poly (butylene succinate) blend fibers prepared by melt spinning technique //Energy Procedia. – 2013. – V. 34. – P. 493-499.
49. Salehiyan R., Ray S. S., Bandyopadhyay J. [et al.]. The distribution of nanoclay particles at the interface and their influence on the microstructure development and rheological properties of reactively processed biodegradable polylactide/poly (butylene succinate) blend nanocomposites //Polymers. – 2017. – V. 9. – №. 8. – P. 350.
50. Kun H., Wei Z., Xuan L. [et al.]. Biocompatibility of a Novel Poly(butyl succinate) and Polylactic Acid Blend// ASAIO Journal. – 2012. – V. 58. – № 3. – P. 262-267. – DOI: 10.1097/MAT.0b013e31824709ee.
51. Бычков Н.В., Захаревич А.А., Григорьев Т.Е. Повышение гидрофильности полимерных материалов на основе полилактида // Гены и клетки. – 2022. – №3. – С. 39-40.
52. Wang H., Ji J., Zhang W. [et al.]. Biocompatibility and bioactivity of plasma-treated biodegradable poly(butylene succinate)// Acta Biomaterialia. – 2009. – V. 5. – № 1. – P. 279-287. – DOI: 10.1016/j.actbio.2008.07.017.
53. Smola-Dmochowska A., Śmigiel-Gac N., Kaczmarczyk B. [et al.]. Triple-Shape Memory Behavior of Modified Lactide/Glycolide Copolymers// Polymers. – 2020. – V. 12. – № 12. – P. 2984. – DOI:10.3390/polym12122984.
54. Śmigiel-Gac N., Pamuła E., Krok-Borkowicz M. [et al.]. Synthesis and Properties of Bioresorbable Block Copolymers of L-Lactide, Glycolide, Butyl Succinate and Butyl Citrate// Polymers. – 2020. – V. 12. – № 1. – P. 214. – DOI:10.3390/polym12010214.
55. Vandesteene M., Jacquelin N., Saint-Loup R. [et al.]. Synthesis of branched poly(butylene succinate): Structure properties relationship// Chinese Journal of Polymer Science. – 2016. – V. 34. – № 7. – P. 873-888. – DOI:10.1007/s10118-016-1805-5.

56. Wang H., Liu K., Chen X. [et al.]. Thermal properties and enzymatic degradation of PBS copolyesters containing dl-Malic acid units// *Chemosphere*. – 2021. – V. 272. – P. 129543. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129543.
57. H. R. Kricheldorf, S. M. Weidner. Syntheses of polylactides by means of tin catalysts// *Polymer Chemistry*. – 2022. – V. 13. – P. 1618-1647. – DOI: 10.1039/D2PY00092J.
58. Kajiyama T., Taguchi T., Kobayashi H. [et al.]. Synthesis of high molecular weight poly(α,β -Malic acid) for biomedical use by direct polycondensation// *Polymer Degradation and Stability*. – 2003. – V. 81. – № 3. – P. 525-530. – DOI: 10.1016/S0141-3910(03)00153-8.
59. Noda M., Okuyama H. Thermal Catalytic Depolymerization of Poly(l-Lactic Acid) Oligomer into ll-Lactide: Effects of Al, Ti, Zn and Zr Compounds as Catalysts// *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. – 1999. – V. 47. – № 4. – P. 467-471. – DOI:10.1248/cpb.47.467.
60. Leung W.H., Leitao E.M., Verbeek C.J.R. Copolymerization of polyethylene terephthalate and polycaprolactone using catalytic transesterification// *Polymer*. – 2023. – V. 284. – P. 126297. – DOI: 10.1016/j.polymer.2023.126297.
61. Jacquel N., Freyermouth F., Fenouillot F. [et al.]. Synthesis and properties of poly(butylene succinate): Efficiency of different transesterification catalysts// *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. – 2011. – V. 49. – № 24. P. 5301-5312. – DOI: 10.1002/pola.25009.
62. Ferreira L. P., Moreira A. N., Pinto J. C. [et al.]. Synthesis of poly(butylene succinate) using metal catalysts// *Polymer Engineering & Science*. – 2014. – V. 55. – № 8. – P.1889-1896. – DOI: 10.1002/pen.24029.
63. Egorova K. S., Ananikov V. P. Which Metals are Green for Catalysis? Comparison of the Toxicities of Ni, Cu, Fe, Pd, Pt, Rh, and Au Salts// *Angewandte Chemie International Edition*. – 2016. – V. 55. – № 40. – P. 12150-12162. – DOI: 10.1002/anie.201603777.

64. Yagihara T., Matsumura S. Enzymatic Synthesis and Chemical Recycling of Novel Polyester-Type Thermoplastic Elastomers// *Polymers*. – 2012. – V. 4. – № 2. – P. 1259-1277. – DOI: 10.3390/polym4021259.
65. Uyama H., Inada K., Kobayashi S. Lipase-Catalyzed Synthesis of Aliphatic Polyesters by Polycondensation of Dicarboxylic Acids and Glycols in Solvent-Free System// *Polymer Journal*. – 2000. – V. 32. – № 5. – P. 440-443. – DOI:10.1295/polymj.32.440.
66. M. El Fray, B. Gradzik. Enzymatic Synthesis of Poly(Butylene Succinate) (PBS) Catalyzed by Lipase B from *Candida Antarctica*: A New Promising Material for Biomedical Applications// *Engineering of Biomaterials*. – 2019. – V. 115. – P. 26-31.
67. C. D. Fernandes, B. F. Oechsler, C. Sayer [et al.]. Recent advances and challenges on enzymatic synthesis of biobased polyesters via polycondensation// *European Polymer Journal*. – 2022. – V. 169. – P. 111132. – DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2022.111132.
68. Gan Z., Qu S., Li S. [et al.]. Facile synthesis of PET-based poly(ether ester)s with striking physical and mechanical properties// *Reactive and Functional Polymers*. – 2021. – V. 164. – P. 104936. – DOI: 10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104936.
69. Campos J. M., Ribeiro M. R., Ribeiro M. F. [et al.]. Copolymerisation of ϵ -caprolactone and trimethylene carbonate catalysed by Methanesulfonic acid// *European Polymer Journal*. – 2013. – V. 49. – № 12. – P. 4025-4034. – DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2013.09.008.
70. Gradišar Š., Žagar, E., Pahovnik D. Hybrid block copolymers of polyesters/polycarbonates and polypeptides synthesized via one-pot sequential ring-opening polymerization// *Polymer Chemistry*. – 2018. – V. 9. – P. 4764. – DOI: 10.1039/c8py00835c.
71. Werpy T., Petersen G. Top value added chemicals from biomass. Vol. 1. Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas. – US Department of Energy (USDOE), 2004. – 76 p.

72. Chi Z., Wang Z. P., Wang G. Y. [et al.]. Microbial biosynthesis and secretion of L-malic acid and its applications// *Critical Reviews in Biotechnology*. – 2016. – V. 36. – № 1. – P. 99-107.
73. Zou X., Zhou Y., Yang S. T. Production of polymalic acid and malic acid by *Aureobasidium pullulans* fermentation and acid hydrolysis// *Biotechnology and Bioengineering*. – 2013. – V. 110. – № 8. – P. 2105-2113.
74. Hermann B.G., Patel M. Today's and tomorrow's bio-based bulk chemicals from white biotechnology// *Applied Biochemistry and Biotechnology*. – 2007. – V. 136. – P. 361-388.
75. Wang J., Lin M., Xu M. [et al.]. Anaerobic Fermentation for Production of Carboxylic Acids as Bulk Chemicals from Renewable Biomass// *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*. – 2016. – V. 156. – P. 323-361. – DOI: 10.1007/10_2015_5009.
76. Z. Dai, H. Zhou, S. Zhang [et al.]. Current advance in biological production of malic acid using wild type and metabolic engineered strains// *Bioresource Technology*. – 2018. – V. 258. – P. 345-353.
77. Iyyappan J., Baskar G., Gnansounou E. Recent advances in microbial production of malic acid from renewable byproducts// *Rev Environ Sci Biotechnol*. – 2019. – V. 18. – P. 579-595. – DOI: 10.1007/s11157-019-09503-2.
78. Oswald F., Dorsam S., Veith N. [et al.]. Sequential Mixed Cultures: From Syngas to Malic Acid// *Frontiers in Microbiology*. – 2016. – V. 7. – DOI: 10.3389/fmicb.2016.00891.
79. Vivek N., Sindhu R., Madhavan A. [et al.]. Recent advances in the production of value added chemicals and lipids utilizing biodiesel industry generated crude glycerol as a substrate - Metabolic aspects, challenges and possibilities: An overview// *Bioresource technology*. – 2017. – V. 239. – P. 507-517. – DOI: 10.1016/j.biortech.2017.05.056.
80. Zambanini T., Tehrani H.H., Geiser E. [et al.]. Metabolic engineering of *Ustilago trichophora* TZ1 for improved malic acid production// *Metabolic*

- engineering communications. – 2017. – V. 4. – P. 12-21. – DOI: 10.1016/j.meteno.2017.01.002.
81. Stuart A., McCallum M.M., Fan D. [et al.]. Poly(vinyl chloride) plasticized with succinate esters: synthesis and characterization// Polymer Bulletin. – 2010. – V. 65. – P. 589-598. – DOI: 10.1007/s00289-010-0271-4.
82. Kastner J., Cooper D.G., Marić M. [et al.]. Aqueous leaching of di-2-ethylhexyl Phthalate and "green" plasticizers from Poly(vinyl chloride)// Sci Total Environ. – 2012. – V. 432. – P. 357-364. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.06.014.
83. Stuart A., LeCaptain D. J., Lee C. Y. [et al.]. Poly(vinyl chloride) plasticized with mixtures of succinate di-esters - Synthesis and characterization// European Polymer Journal. – 2013. – V. 49. – P. 2785-2791. – DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2013.06.023.
84. Меньщикова А.А., Филатова Е.В., Варламова Е.В. [и др.]. Получение пластификаторов на основе янтарной кислоты и спиртов 2-этилгексанола и циклогексанола// Успехи в химии и химической технологии. – 2017. – Т. XXXI. – № 12. – С. 66-68.
85. H. Song, S.Y. Lee. Production of succinic acid by bacterial fermentation// Enzyme and Microbial Technology. – 2006. – V. 39. – № 3. – P. 352-361. – DOI: 10.1016/j.enzmictec.2005.11.043.
86. C. Pateraki, M. Patsalou, A.Vlysidis [et al.]. Actinobacillus succinogenes: Advances on succinic acid production and prospects for development of integrated biorefineries// Biochemical Engineering Journal. – 2016. – V. 112. – P. 285-303. – DOI: 10.1016/j.bej.2016.04.005.
87. Reverdia: Технология Biosuccinium: сайт. – 2015. – URL: <https://www.reverdia.com/technology> (дата обращения: 14.02.2024).
88. Каверин В. В. Использование 1,4-бутандиола и его полупродуктов в фармацевтической химии и медицине // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 3-2. – С. 85-86.
89. Ким С. Бутандиол: от классики до биотехнологий// The Chemical Journal: электр. науч. журн. – 2014. – URL: <https://tcj.ru/wp->

content/uploads/2014/04/2014_3_42-45-butandioll.pdf (дата обращения: 14.02.2024).

90. What is Bio-BDO?// Bioplastics NEWS. – 2016. – URL: <https://bioplasticsnews.com/bio-bdo-bio-butanediol-novamont/> (дата обращения: 08.06.2021).

91. Тонконогов, Б.П., Попова К.А., Хурумова А.Ф. Перспективы применения сложных эфиров отечественного производства в качестве основ масел для авиационной техники // Труды Российского государственного университета нефти и газа имени И.М.Губкина. – 2015. – Т. 278. – № 1. – С. 109-120.

92. Su H., Zhao Q., Wang Y. [et al.]. SnO nanoparticles on graphene oxide as an effective catalyst for synthesis of lubricating ester oils// Catalysis Communications. – 2022. – V. 162. – P. 106370.

93. Меньщикова А. А., Филатова Е. В., Варламова Е. В. [и др.]. Получение пластификаторов на основе янтарной кислоты и спиртов 2-этилгексанола и циклогексанола// Успехи в химии и химической технологии. – 2017. – V. 31. – № 12. – P. 66-68.

94. Сушкова С.В., Леванова С.В., Глазко И.Л. [и др.]. Кинетика этерификации лимонной кислоты в производстве триалкилцитратов// Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2017. – Т. 60. – № 2. – С. 74-78.

95. Park M., Choi I., Lee S. [et al.]. Renewable malic acid-based plasticizers for both PVC and PLA polymers// Journal of Industrial and Engineering Chemistry. – 2020. – V. 88. – P. 148-158.

96. Llanes L. C., Clasen S. H., Pires A. [et al.]. Mechanical and thermal properties of poly(lactic acid) plasticized with dibutyl maleate and fumarate isomers: Promising alternatives as biodegradable plasticizers// European Polymer Journal. – 2021. – V. 142. – P. 110112.

97. Yang R., Cao H., Li C. [et al.]. Super-tough poly(lactic acid) using a fully bio-based polyester containing malic acid via in-situ interfacial compatibilization//

Journal of Applied Polymer Science. – 2021. – V. 138. – № 47. – P. 51413. – DOI: 10.1002/app.51413.

98. Y. Sato, A. Takasu. Synthesis of L-Malic Acid Based Poly(ester-thioether)s via Thiol-Ene Click Polymerization and Their Biodegradability// *Chemistry Select.* – 2021. – V. 6. – P. 9503.

99. Patent CN 105884611 China, C07C67/08. Circular reaction water phase organic acid esterifying device and organic acid esterifying method thereof: № CN201610368028.XA: applic. 26.05.2016: publ. 28.12.2018/ Southwest University/ Z.Xiang; L.Xiaodong. – 8 pp.

100. Patent US7696136 United States, C10L1/191. Lubricant compositions containing hydroxy carboxylic acid and hydroxy polycarboxylic acid esters: № US10/979,529: applic. 01.11.2004: publ. 13.04.2010/ C. A. Migdal, R. G. Rowland. – 16 pp.

101. Yu P., Chen C., Li G. [et al.]. Active, Selective, and Recyclable $Zr(SO_4)_2/SiO_2$ and $Zr(SO_4)_2/Activated$ Carbon Solid Acid Catalysts for Esterification of Malic Acid to Dimethyl Malate// *Catalysts.* – 2020. – V. 10. – P. 384. – DOI: 10.3390/catal10040384.

102. Gernon M. D., Wu M., Buszta T. [et al.]. Environmental benefits of methanesulfonic acid// *Green Chemistry.* – 1999. – V. 1. – № 3. – P. 127-140. – DOI: 10.1039/a900157c.

103. Maquirriain M. A., Querini C. A., Pisarello M. L. Glycerine esterification with free fatty acids: Homogeneous catalysis// *Chemical Engineering Research and Design.* – 2021. – V. 171. – P. 86-99. – DOI: 10.1016/j.cherd.2021.04.018.

104. Patent US20090137825A1 United States, C07C29/149. Method of producing a carboxylic alkyl ester: № US12/295,996: applic. 04.04.2007: publ. 02.04.2013/ C. Bauduin, W. Fischer, R. Pinkos, E. Scholten. – 14 p.

105. Ledniowska K., Nosal-Kovalenko H., Janik W. [et al.]. Effective, Environmentally Friendly PVC Plasticizers Based on Succinic Acid// *Polymers.* – 2022. – V. 14. – № 7. – P. 1295. – DOI: 10.3390/polym14071295.

106. Pappu V. K. S., Kanyi V., Santhanakrishnan A. [et al.]. Butyric acid esterification kinetics over Amberlyst solid acid catalysts: The effect of alcohol carbon chain length// *Bioresource Technology*. – 2013. – V. 130. – P. 793-797. – DOI: 10.1016/j.biortech.2012.12.087.
107. Соболева Л.М., Филимонова Е.И., Бычков Б.Н. [и др.]. Этерификация жирных кислоты таллового масла на сульфокатионитных катализаторах// *Химическая технология сегодня*. – 2016. – № 6. – С. 13-17.
108. Akbay E. Ö., Altıokka M. R. Kinetics of esterification of acetic acid with n-amyl alcohol in the presence of Amberlyst-36// *Applied Catalysis A: General*. – 2011. – V. 396. – № 1-2. – P. 14-19. – DOI: 10.1016/j.apcata.2011.01.013.
109. Liu Y., Liu J., Yan H. [et al.]. Kinetic Study on Esterification of Acetic Acid with Isopropyl Alcohol Catalyzed by Ion Exchange Resin// *ACS Omega*. – 2019. – V. 4. – № 21. – P. 19462-19468. – DOI: 10.1021/acsomega.9b02994.
110. Sirsam R., Hansora D., Usmani G. A. A Mini-Review on Solid Acid Catalysts for Esterification Reactions// *Journal of The Institution of Engineers (India): Series E*. – 2016. – V. 97. – № 2. – P. 167-181. – DOI: 10.1007/s40034-016-0078-4.
111. Orjuela A., Yanez A. J., Santhanakrishnan A. [et al.]. Kinetics of mixed succinic acid/acetic acid esterification with Amberlyst 70 ion exchange resin as catalyst// *Chemical Engineering Journal*. – 2012. – V. 188. – P. 98-107. – DOI: 10.1016/j.cej.2012.01.103.
112. Kolah A. K., Asthana N. S., Vu D. T. [et al.]. Reaction Kinetics for the Heterogeneously Catalyzed Esterification of Succinic Acid with Ethanol// *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2008. – V. 47. – № 15. – P. 5313-5317. – DOI: 10.1021/ie0706616.
113. He L., Liu L., Huang Y. [et al.]. One-pot synthesis of dimethyl succinate from d-fructose using Amberlyst-70 catalyst// *Molecular Catalysis*. – 2021. – V. 508. – P. 111584. – DOI: 10.1016/j.mcat.2021.111584.
114. Технологии получения и применения метанола/Р.А. Кемалов, А.Ф. Кемалов. – Казань: Казан. ун-т, 2016. – 167 с.

115. Meunier N., Chauvy R., Mouhoubi S. [et al.]. Alternative production of methanol from industrial CO₂// Renewable Energy. – 2020. – V. 146. – P. 1192-1203. – DOI: 10.1016/j.renene.2019.07.010.
116. Yadav P., Athanassiadis D., Yacout D. M. M. [et al.]. Environmental Impact and Environmental Cost Assessment of Methanol Production from wood biomass// Environmental Pollution. – 2020. – V. 265A. – P. 114990. – DOI: 10.1016/j.envpol.2020.114990.
117. Santos R. O. dos Santos L. de S., Prata D. M. Simulation and optimization of a methanol synthesis process from different biogas sources// Journal of Cleaner Production. – 2018. – V. 186. – P. 821-830. – DOI: 10.1016/j.jclepro.2018.03.108.
118. Im-orb K., Phan A. N., Arpornwichanop A. Bio-methanol production from oil palm residues: A thermodynamic analysis// Energy Conversion and Management. – 2020. – V. 226. – P. 113493. – DOI: 10.1016/j.enconman.2020.113493.
119. Основы химии и технологии мономеров: Учеб. Пособие / Н.А. Платэ, Е.В.Сливинский. – М.: Наука: МАИК «Наука/Интерпериодика». – 2002. – 696 с.: ил.
120. Balat M., Balat H., Öz C. Progress in bioethanol processing// Progress in Energy and Combustion Science. – 2008. – V. 34. – № 5. – P. 551-573. – DOI: 10.1016/j.peecs.2007.11.001.
121. A. N. Sawarkar, N. Kirti, A. Tagade [et al.]. Bioethanol from various types of banana waste: A review. // Bioresource Technology Reports. – 2022. – V. 18. – P. 101092. – DOI: 10.1016/j.biteb.2022.101092.
122. E. M. Escamilla-Silva, G. A. Escamilla-García, F. Rocha-Arriaga [et al.]. Microbial bioethanol production from Agave tequilana leaves juice sugars: Process variable optimization and kinetic modeling // Bioresource Technology Reports. – 2024. – V. 25. – P. 101807. – DOI: 10.1016/j.biteb.2024.101807.
123. J. Ahmad, M. Faisal Siddiqui, L. Singh [et al.]. Chapter 10 - Algae a valuable biomass for bioethanol production // Algae Based Bioelectrochemical Systems for Carbon Sequestration, Carbon Storage, Bioremediation and Bioproduct Generation. – 2024. – V. 3. – P. 143-155. – DOI: 10.1016/B978-0-323-91023-1.00012-0.

124. Jambo S. A., Abdulla R., Mohd Azhar S. H. [et al.]. A review on third generation bioethanol feedstock// *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. – 2016. – V. 65. – P. 756-769. – DOI: 10.1016/j.rser.2016.07.064.
125. Melikoglu M., Singh V., Leu S.-Y. [et al.]. Biochemical production of bioalcohols// *Handbook of Biofuels Production*. – 2016. – P. 237-258. – DOI: 10.1016/b978-0-08-100455-5.00009-6.
126. Atsumi S., Liao J.C. Metabolic engineering for advanced biofuels production from *Escherichia coli*// *Current Opinion in Biotechnology*. – 2008. – V. 19. – № 5. – P. 414-419.
127. Карпов С.А. Топливный биобутанол. Развитие технологии и перспективы российского производства// *Нефтепереработка и нефтехимия. Научно-технические достижения и передовой опыт*. – 2009. – № 1. – С. 35-39.
128. T. Pinto, X. Flores-Alsina, K.V. Gernaey [et al.]. Alone or together? A review on pure and mixed microbial cultures for butanol production// *Renewable and Sustainable Energy Reviews*. – 2021. – V. 147. – P. 111244. – DOI: 10.1016/j.rser.2021.111244.
129. M. Kumar, K. Gayen. Developments in biobutanol production: New insights// *Applied Energy*. – 2011. – V. 88. – № 6. – P. 1999-2012. – DOI: 10.1016/j.apenergy.2010.12.055.
130. I. Veza, M. F. Muhamad Said, Z. Abdul Latiff. Recent advances in butanol production by acetone-butanol-ethanol (ABE) fermentation// *Biomass and Bioenergy*. – 2021. – V. 144. – P. 105919. – DOI: 10.1016/j.biombioe.2020.105919.
131. Kolah A. K., Asthana N. S., Vu D. T. [et al.]. Reaction Kinetics for the Heterogeneously Catalyzed Esterification of Succinic Acid with Ethanol// *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2008. – V. 47. – № 15. – P. 5313-5317. – DOI: 10.1021/ie0706616.
132. Orjuela A., Kolah A., Hong X. [et al.]. Diethyl succinate synthesis by reactive distillation// *Separation and Purification Technology*. – 2012. – V. 88. – P. 151-162. – DOI: 10.1016/j.seppur.2011.11.033.

133. Mulay A., Rathod V. K. Kinetics of ultrasound-assisted esterification of maleic acid and butanol using heterogeneous catalyst// *International Journal of Chemical Kinetics*. – 2020. – V. 53. – № 1. – P. 84-94. – DOI: 10.1002/kin.21427.
134. Keurentjes J. T. F., Janssen G. H. R., Gorissen J. J. The esterification of tartaric acid with ethanol: Kinetics and shifting the equilibrium by means of pervaporation// *Chemical Engineering Science*. – 1994. – V. 49. – № 24. – P. 4681-4689. – DOI: 10.1016/s0009-2509(05)80051-x.
135. Yadav G., Thathagar M. Esterification of maleic acid with ethanol over cation-exchange resin catalysts// *Reactive and Functional Polymers*. – 2002. – V. 52. – № 2. – P. 99-110. – DOI: 10.1016/s1381-5148(02)00086-x.
136. Патент №1139725 СССР, С 07 С 143/28//А 61 К 31/095. Способ очистки п-толуолсульфокислоты: № 3491193/23-04: заяв. 08.09.1982: опубл. 15.02.1985/ Агейчева Я.Н., Мерзлякова Н.В., Шевцова И.Н. – 7 с.
137. Кузьмина Н.С. Изучение научных основ получения сложных эфиров яблочной кислоты: маг. дисс. – Самара, 2019. – 86 с.
138. ГОСТ 6341-75. Реактивы. Кислота янтарная. Технические условия. – Введ. 06.04.2015. М.: Издательство стандартов, 2015. – 11 с.
139. Международный стандарт ISO 1628-5. Plastics — Determination of the viscosity of polymers in dilute solution using capillary viscometers — Part 5: Thermoplastic polyester (TP) homopolymers and copolymers. – 05.03.1998. - International Standard.
140. ГОСТ ИСО 13781 – 2011 (ISO 13781:1997). Смолы и отформованные элементы на основе поли(L-лактида) для хирургических имплантатов. Исследование деградации методом *in vitro*. - Введ. 15.06.2011. - М.: Стандартиформ, 2011. – 12 с.
141. ГОСТ 32748-2014. Добавки пищевые. Яблочная кислота E296. Технические условия. – Введ. 01.01.2016. – М.: Стандартиформ, 2015. – 20 с.
142. J. Lilja, D.Yu. Murzin, T. Salmi [et al.]. Esterification of different acids over heterogeneous and homogeneous catalysts and correlation with the Taft equation// *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. – 2002. – V. 182. – P. 555–563.

143. Кузьмина Н.С., Портнова С.В., Красных Е.Л. Этерификация яблочной кислоты на различных катализаторах// Тонкие химические технологии. –2020. – Т.15. – № 2. – С. 47-55. – DOI: 10.32362/2410-6593-2020-15-2-47-55.
144. Киреев В.В. Высокомолекулярные соединения: учебник для бакалавров. Серия: Бакалавр. Углубленный курс. – М.: Из-во Юрайт, 2013. – 603с.: ил.
145. Kajiyama T., Kobayashi H., Morisaku K. [et al.]. Determination of end-group structures and by-products of synthesis of poly(α,β -malic acid) by direct polycondensation// Polymer Degradation and Stability. – 2004. – V. 84. – № 1. – P. 151-157. – DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2003.10.005.
146. Hu X., Li Y., Gao Y. [et al.]. Renewable and Super-toughened Poly (butylene succinate) with Bio-based Elastomers: Preparation, Compatibility and Performances// European Polymer Journal. – 2019. – V. 116. – P. 438-444. –DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.03.057.
147. Kajiyama T., Kobayashi H., Morisaku K. [et al.]. Determination of end-group structures and by-products of synthesis of poly(α,β -malic acid) by direct polycondensation// Polymer Degradation and Stability. – 2004. – V. 84. – № 1. – P. 151-157. – DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2003.10.005.
148. Кузьмина Н.С., Портнова С.В., Красных Е.Л. Анализ структуры полиэфиров на основе яблочной кислоты и ее сложного эфира// Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». –2021. – Т. 64. – № 5. – С. 71-79. – DOI:10.6060/ivkkt.20216405.6358.
149. Петухов Б.В. Полиэфирные волокна. – М.: Издательство Химия, 1976. – 272 с.
150. P. Parcheta, J. Datta. Structure-rheology relationship of fully bio-based linear polyester polyols for polyurethanes - Synthesis and investigation// Polymer Testing. – 2018. – V. 67. – P. 110-121. – DOI: 10.1016/j.polymertesting.2018.02.022.
151. Кузьмина Н.С., Портнова С.В., Красных Е.Л. [и др.] Исследование структуры модифицированного полибутиленисукцината яблочной кислотой и её сложным эфиром// Высокомолекулярные соединения. Серия Б. – 2022. – Т.64. – № 5. – С. 343-351. – DOI: 10.31857/S2308113922700218.

152. Wang H., Liu K., Chen X., Wang M. Thermal properties and enzymatic degradation of PBS copolyesters containing dl-malic acid units // *Chemosphere*. – 2021. – V. 272. – P. 129543. – DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.129543.
153. Li G., Yao D., Zong M. Lipase-catalyzed synthesis of biodegradable copolymer containing malic acid units in solvent-free system// *European Polymer Journal*. – 2008. – V. 44. – № 4. – P. 1123-1129. – DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2008.01.027.
154. Патент № 2830749 Российская Федерация, МПК C08G 63/78 [и др.] Способ получения биоразлагаемых полиэфиров / Н.С. Ильичева, Е.Л. Красных, С.В. Портнова, А.Б. Соколов; ФГБОУ ВО СамГТУ. – 2024.