



(51) МПК
C07C 67/10 (2006.01)
A61K 6/083 (2006.01)
C09J 4/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07C 67/10 (2018.08); A61K 6/083 (2018.08); C09J 4/00 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2018117529, 11.05.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 11.05.2018

Дата регистрации:
 21.02.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 11.05.2018

(45) Опубликовано: 21.02.2019 Бюл. № 6

Адрес для переписки:

308015, Белгородская обл., г. Белгород, ул.
 Победа, 85, НИУ "БелГУ", Токтаревой Т.М.

(72) Автор(ы):

Метелев Антон Васильевич (RU),
 Симаков Сергей Вадимович (RU),
 Рубан Людмила Леонидовна (RU),
 Бузов Андрей Анатольевич (RU),
 Чуев Владимир Петрович (RU),
 Казакова Валентина Сергеевна (RU),
 Фадеева Дарья Александровна (RU),
 Рындина Татьяна Владимировна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
 "БЕЛФАРМАМЕД" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: M.FARANANI, R.L.BOWEN et al.,
 The effect of catalyst structure on the synthesis
 of a dental restorative monomer, *Journal Dental
 Research*, V.70 (1):67-71. 1991. RU 2574457 C2,
 10.02.2016. US 4551522 A, 05.11.1985. US
 6127451 A, 03.10.2000.

(54) Способ получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты

(57) Реферат:

Изобретение относится к органической химии и может быть использовано для производства стоматологических адгезивных систем. Смешивают 1 моль диангида пиромеллитовой кислоты и 2 моля 2-гидроксиэтилметакрилата, 0,2 моля третичного амина и 0,01 моля 4-метоксифенола. Подогретую массу выдерживают при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Проводят однократную перекристаллизацию путем растворения диметакрилата пиромеллитовой кислоты в 130 мл метанола и

добавления по каплям дистиллированной воды к подогретому до 65°C раствору до помутнения с последующей выдержкой в течение 24 ч при комнатной температуре. Осадок фильтруют, промывают на фильтре смесью изопропанол: дистиллированная вода в соотношении 1:1 и сушат полученный продукт до постоянной массы. Обеспечивается получение химически чистого диметакрилата пиромеллитовой кислоты, а также улучшение адгезии пломбирочных материалов к твердым тканям зубов. 2 ил., 1 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 67/10 (2006.01)
A61K 6/083 (2006.01)
C09J 4/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 67/10 (2018.08); A61K 6/083 (2018.08); C09J 4/00 (2018.08)(21)(22) Application: **2018117529, 11.05.2018**(24) Effective date for property rights:
11.05.2018Registration date:
21.02.2019

Priority:

(22) Date of filing: **11.05.2018**(45) Date of publication: **21.02.2019** Bull. № 6

Mail address:

**308015, Belgorodskaya obl., g. Belgorod, ul.
Pobeda, 85, NIU "BelGU", Toktarevoj T.M.**

(72) Inventor(s):

**Metelev Anton Vasilevich (RU),
Simakov Anton Vasilevich (RU),
Ruban Lyudmila Anatolevna (RU),
Buzov Andrej Anatolevich (RU),
Chuev Vladimir Petrovich (RU),
Kakzakova Valentina Sergeevna (RU),
Fadeeva Darya Aleksandrovna (RU),
Ryndina Tatyana Vladimirovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennostyu
"BELFARMAMED" (RU)**(54) **METHOD OF OBTAINING PYROMELLITE ACID DIMETACRYLATE**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry and can be used for the production of dental adhesive systems. 1 mole of pyromellitic acid dianhydride and 2 mole of 2-hydroxyethyl methacrylate, 0.2 mole of tertiary amine and 0.01 mole of 4-methoxyphenol are mixed. Heated mass is kept under constant stirring for 1 hour. A single recrystallization is carried out by dissolving pyromellitic acid dimethacrylate in 130 ml of methanol and adding

distilled water dropwise to the solution heated to 65 °C until cloudy, followed by aging for 24 hours at room temperature. Precipitate is filtered, washed on the filter with a mixture of isopropanol: distilled water in a ratio of 1:1 and dried the resulting product to constant weight.

EFFECT: it ensures obtaining chemically pure pyromellitic acid dimethacrylate, as well as improved adhesion of filling materials to hard dental tissues.

1 cl, 2 dwg, 1 ex

Способ получения относится к органической химии, а именно к способу получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты (в англоязычной литературе применяется аббревиатура "PMDM"), используемого для производства стоматологических адгезивных систем, которые улучшают адгезию пломбировочных материалов к твердым тканям

5

Известен способ получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты описанный в патенте US 4514527 апрель, 1985 [Rafael L.Bowen. Method for obtaining strong adhesive bonding of composites to dental enamel and other substrates]. В указанном патенте способ получения описан следующим образом: 1 моль диангирида пиромеллитовой кислоты и 2 моля 2-гидроксиэтилметакрилата смешивают в растворителе ксилоле и нагревают, с добавлением небольшого количества монометилового эфира гидрохинона как стабилизатора; далее при охлаждении и отстаивании, образуется кристаллический осадок. В результате фракционной кристаллизации получают две порции продукта. Температура плавления первой неочищенной порции 153°C, второй очищенной порции 163°C. Аналогичный способ описывается в патенте US4521550, июнь 1985 год, в патенте US4659751, апрель 1987 год, опубликованных также под авторством R.L.Bowen.

10

15

Недостатком аналогов является необходимость проведения дополнительной стадии по очистке полученной порции неочищенного диметакрилата пиромеллитовой кислоты.

Кроме того, в указанных источниках не приводится подробного описания способа и сведений о качественных и количественных характеристиках получаемого продукта.

20

За прототип выбран способ получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты, опубликованный в источнике [M.Faranahi и R.L.Bowen [M. Farahani, A.D. Johnston, R.L Bowen The effect of catalyst structure on the synthesis of a dental restorative monomer// Journal Dental Research V.70 (1):67-71. 1991], включающий поочередное внесение в емкость соответствующего объема 1 моля диангирида пиромеллитовой кислоты, 2 моля 2-гидроксиэтилметакрилата, 0.2 моля инертного растворителя триэтиламина, 0.01 моля 4-метоксифенола в качестве ингибитора преждевременной полимеризации полиэфирной смолы и 100 мл апротонного растворителя тетрагидрофурана, перемешивание с последующим нагреванием в течение одного часа. После этого для удаления тетрагидрофурана реакционную смесь разбавляют 500 мл диэтилового эфира. Не прореагировавший диангидрид пиромеллитовой кислоты превращается в пиромеллитовую кислоту и выпадает в осадок, который удаляют фильтруя через пористый стеклянный фильтр. Профильтрованный раствор для полного удаления органического растворителя тетрагидрофурана из реакционной массы перемещают в делительную воронку объемом 1000 мл и последовательно 3-хкратно промывают 150 миллилитрами 1М раствора соляной кислоты, затем 3-хкратно промывают дистиллированной водой, после чего 3-хкратно промывают насыщенным раствором хлорида натрия в количестве 150 мл. Обработанный таким образом раствор переносят в емкость соответствующего объема и концентрируют, продувая сухой воздух в течение 48 часов. Далее после концентрирования проводят трехкратную процедуру перекристаллизации, для чего полученный диметакрилат пиромеллитовой кислоты, растворяют в 130 мл метанола и к подогретому до 65°C раствору по каплям добавляют дистиллированную воду до помутнения и оставляют на 24 часа при комнатной температуре. Конечный продукт высушивают до постоянной массы.

25

30

35

40

Способ по прототипу имеет ряд недостатков: использование токсичного тетрагидрофурана в качестве апротонного растворителя, что требует по окончании процесса синтеза удаление тетрагидрофурана с применением легко воспламеняющегося диэтилового эфира, который к тому же является прекурсором (включён в Таблицу III

45

списка IV прекурсоров); 3-х кратная промывка 1М раствором соляной кислоты, затем 3-х кратная промывка дистиллированной водой и 3-х кратная промывка насыщенным раствором хлорида натрия, процедура концентрирования путем продувки сухим воздухом в течение 48 часов, а также 3-х кратное повторение процедуры

5 перекристаллизации. Все это в совокупности является причиной высокой трудоемкости процесса и больших временных и материальных затрат.

Задача изобретения направлена на устранение выявленных недостатков прототипа.

Технический результат – получение химически чистого диметакрилата пиромеллитовой кислоты при сокращении временных, материальных и трудовых затрат.

10 Результатом решения задачи является предложенный способ, который включает в себя смешивание 1 моля диангирида пиромеллитовой кислоты и 2 молей 2-гидроксиэтилметакрилата, 0.2 моля третичного амина и 0.01 моля 4-метоксифенола, выдерживание при постоянном перемешивании подогретой реакционной массы в течение 1 часа, перекристаллизацию путем растворения диметакрилата пиромеллитовой

15 кислоты в 130 мл метанола и добавления по каплям дистиллированной воды к подогретому до 65°C раствору до помутнения с выдержкой полученного раствора в течение 24 часов при комнатной температуре, фильтрацию и сушку полученного продукта до постоянной массы, в который внесены следующие новые признаки:

- в качестве растворителя диангирида пиромеллитовой кислоты используют

20 непосредственно реагент химической реакции, а именно 2-гидроксиэтилметакрилат, что позволяет исключить ряд этапов, включающих как подготовку органического растворителя тетрагидрофурана, так и длительную процедуру по его удалению из реакционной смеси;

- перекристаллизацию проводят однократно, что сокращает время, затрачиваемое

25 на очистку продукта с 72 часов до 24 часов.

- после перекристаллизации раствор фильтруют и перед сушкой полученный осадок диметакрилата пиромеллитовой кислоты промывают на фильтре смесью изопропанол-дистиллированная вода в соотношении 1:1, что позволяет за одну промывку очистить

30 готовый продукт от примесей, образующихся в процессе реакции.

Новизна и изобретательский уровень заявляемого способа заключается в том, что

35 в качестве растворителя диангирида пиромеллитовой кислоты использован непосредственно реагент 2-гидроксиэтилметакрилат, являющийся мономером для производства различного рода полимеров, что позволяет исключить необходимость использования органического растворителя тетрагидрофурана, т.е. исключить операции

40 по подготовке органического растворителя тетрагидрофурана путем очистки и высушивания, для чего задействуются перегонные аппараты и такие осушающие вещества как гидрооксид натрия, металлический натрий или кальций хлористый безводный; операции по удалению тетрагидрофурана из реакционной массы посредством применения диэтилового эфира и трехкратных промывок на делительных воронках

45 растворами соляной кислоты, дистиллированной воды и насыщенного раствора хлорида натрия, продувки для концентрирования полученного продукта сухим воздухом в течение 48 часов. Кроме того, сокращение временных затрат при получении химически чистого готового продукта обеспечивает возможность однократной перекристаллизации путем растворения диметакрилата пиромеллитовой кислоты в 130 мл метанола и добавления по каплям дистиллированной воды к подогретому до 65°C раствору до помутнения, выдержку полученного раствора в течение 24 часов при комнатной температуре. Последующая промывка осадка диметакрилата пиромеллитовой кислоты смесью изопропанол-дистиллированная вода в соотношении 1:1 позволяет практически

полностью за одну промывку очистить готовый продукт от примесей, образующихся в процессе реакции.

Способ характеризуется изображениями, представленными на фигурах.

5 Фиг. 1 ПМР-спектр диметакрилата пиромеллитовой кислоты, полученного по предложенному способу.

Фиг. 2. Хроматограмма диметакрилата пиромеллитовой кислоты, полученная на Хроматографе Hitachi Elite LaChrom со спектрофотометрическим детектором. Колонка: EC 150/3 Nucleodur C18 Pyramid 3µm. Подвижная фаза: Изократический режим, Ацетонитрил: Фосфатный буфер в соотношении 28:72 (об.) Температура колонки: 25°C, 10 Длина волны детектирования: 290 нм. Скорость потока: 0.4 мл/мин. Чистота продукта: 95%.

Пример конкретного осуществления предложенного способа получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты.

В качестве растворителя для проведения реакции используют 2 моля 2- 15 гидроксиэтилметакрилата, к которому при постоянном перемешивании добавляют 1 моль диангирида пиромеллитовой кислоты, 0.2 моля триэтиламина и 0.01 моля 4-метоксифенола в качестве ингибитора полимеризации. Реакционную массу подогревают и выдерживают при постоянном перемешивании в течение 1 часа. Далее проводят 20 однократную перекристаллизацию, для чего в реакционную смесь добавляют метанол в количестве 130 мл и оставляют при перемешивании до полного растворения, после чего добавляют к полученному раствору небольшие порции дистиллированной воды, до тех пор, пока раствор не начнет мутнеть, после чего раствор выдерживают в течение 24 часов при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отделяют посредством 25 фильтрования и для полного удаления от образовавшихся в процессе реакции примесей промывают на фильтре смесью изопропанол:дистиллированная вода в соотношении 1:1. Промытый осадок просушивают до постоянной массы. Температура плавления полученного продукта равна 160-163°C.

Соответствие полученного продукта качественным показателям диметакрилата пиромеллитовой кислоты подтверждают спектр ПМР (фиг.1) и хроматограмма 30 диметакрилата пиромеллитовой кислоты, полученного по предложенному способу (фиг.2).

Таким образом, поставленная задача и заявленный технический результат по получению химически чистого диметакрилата пиромеллитовой кислоты при сокращении 35 временных, материальных и трудовых затрат, достигнуты.

(57) Формула изобретения

Способ получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты, включающий смешивание 1 моля диангирида пиромеллитовой кислоты и 2 молей 2- 40 гидроксиэтилметакрилата, 0,2 моля третичного амина и 0,01 моля 4-метоксифенола, выдерживание при постоянном перемешивании подогретой массы в течение 1 ч, перекристаллизацию путем растворения диметакрилата пиромеллитовой кислоты в 130 мл метанола и добавления по каплям дистиллированной воды к подогретому до 65°C раствору до помутнения, выдержку полученного раствора в течение 24 ч при 45 комнатной температуре, сушку полученного продукта до постоянной массы, отличающийся тем, что в качестве растворителя диангирида пиромеллитовой кислоты используют 2-гидроксиэтилметакрилат, после однократной перекристаллизации раствор фильтруют и перед сушкой полученный осадок диметакрилата пиромеллитовой кислоты промывают на фильтре смесью изопропанол:дистиллированная вода в соотношении

1:1.

5

10

15

20

25

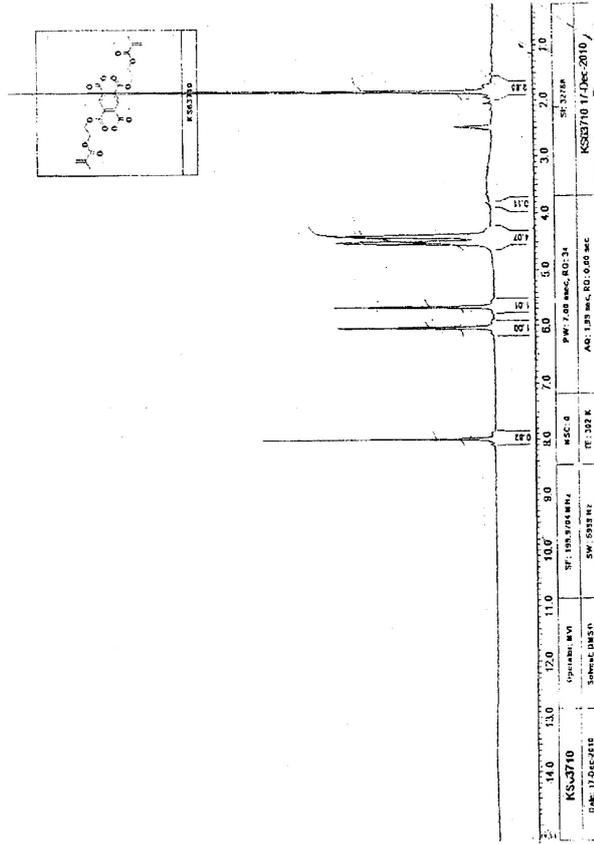
30

35

40

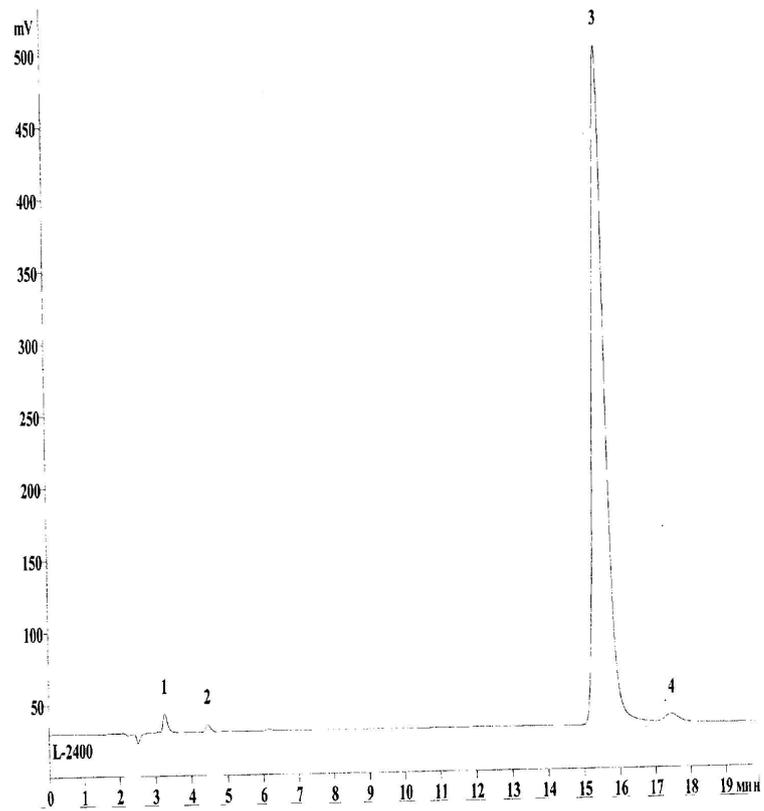
45

Способ получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты



Фиг.1

Способ получения диметакрилата пиромеллитовой кислоты



Фиг. 2