

—— Tudományos Diákköri Dolgozat ——

**GALÁT MÁRK**

**POLI(VINIL-KLORID) LÁNCMENTI MÓDOSÍTÁSI  
REAKCIÓI**

TÉMAVEZETŐ: DR. IVÁN BÉLA EGYETEMI MAGÁNTANÁR  
MTA, KÉMIAI KUTATÓINTÉZET  
POLIMER KÉMIAI ÉS ANYAGTUDOMÁNYI OSZTÁLY



—— Eötvös Loránd Tudományegyetem ——  
—— Természettudományi Kar ——  
— Budapest, 2010 —

## Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás .....	3.
1. Bevezető.....	4.
2. Irodalmi háttér.....	5.
2.1 Poli(vinil-klorid) /PVC/ .....	5.
2.2. Poli(etilén-glikol) /PEG/.....	5.
2.3. Click kémia .....	6.
2.3.1. A click kémia definíciója és fő jellemzői.....	6.
2.3.2. Diploáris cikloaddíciós click reakciók.....	8.
2.3.3. A click kémia és a polimerkémia kapcsolata .....	10.
2.3.4. Click reakciók PVC-vel .....	11.
2.4. Felületmódosítások PEG-gel .....	12.
3. Célkitűzések .....	14.
4. Kísérleti rész.....	15.
4.1 Felhasznált vegyszerek .....	15.
4.1.1. Vegyszerek eredete .....	15.
4.1.2. Vegyszerek tisztítása.....	15.
4.2. Receptek.....	16.
4.2.1. PVC azidálása .....	16.
4.2.2. PVC azidálása Yagci szerint.....	16.
4.2.3. PVC azidáltsági fokának vizsgálata.....	17.
4.2.4. PVC azidálási reakció időfüggésének vizsgálata.....	18.
4.2.5. Monofunkciós PEG (metoxi-PEG, mPEG) propargilálása.....	18.
4.2.6. PVC ojtása PEG-gel .....	19.
4.2.7. PVC ojtása PEG-gel II. ....	20.
4.3. Vizsgálati módszerek.....	20.
4.3.1. NMR.....	20.
4.3.2. Gélpermeációs kromatográfia (GPC).....	21.
5. Eredmények és értékelésük .....	23.
5.1. PVC azidálási kísérletek.....	23.
5.2. PEG propargilálások.....	28.
5.3. PVC-PEG kapcsolat.....	29.
6. Összefoglalás .....	30.
6.1 Összefoglalás .....	30.
6.2. Summary.....	30.
7. Irodalomjegyzék.....	32.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetemet fejezem ki Dr. Iván Béla egyetemi magántanárnak, tudományos osztályvezetőnek, hogy lehetővé tette és útmutatásával segítette munkámat. Hálás vagyok továbbá Szarka Györgyinek, amiért folyamatosan figyelemmel kísérte és előremozdította a kutatást, továbbá Illés Gergelynek, Kasza Györgynek, Soltész Amáliának, Szabó Ákosnak, Szanka Istvánnak és Verebélyi Klárának hasznos elméleti és gyakorlati tanácsaikért.

## 1. Bevezetés

A makromolekuláris kémia napjainkban rendkívül gyorsan fejlődő ága a kémiai tudományoknak. Bár maguk a makromolekulák ősidőktől fogva léteznek a természetben és igen fontos alkotói (polipeptidek és nukleinsavak nélkül maga az élet sem létezne), ráadásul az ember is régóta használja őket (pl. gyanták, kaucsuk), a velük foglalkozó tudományág nagyon fiatal.

Noha már a XIX. század közepe óta ismeretesek nem csupán természetes, de mesterséges polimerek is (nitrocellulóz, poliészter stb.), ezek makromolekula jellegét egészen a múlt század első feléig nem ismerték fel. Elsőként Hermann Staudinger vetette fel az 1920-as évek végén, hogy makromolekulák és polimerek létezhetnek, de elméletét még évekig vitatták [1].

Az ipar ezzel szemben - bár nem voltak tisztában ezek polimer mivoltával - már évtizedekkel Staudinger előtt elkezdett műanyagokkal foglalkozni, elég a celluloidra vagy a műgumira gondolni. 1950-re szinte minden, ma hétköznapiak számító műanyag gyártástechnológiája ismert volt. Manapság már úgyszólván végtelen változatosságot tapasztalhatunk a műanyagok terén, a legkülönbélebb termékeket állítják elő mesterséges makromolekulákból élelmiszeradalékoktól kezdve ruhákon és használati tárgyakon keresztül egészen repülőgép- és űrhajó-alkatrészekig.

Érdemes kitérni röviden arra, hogy mi a különbség a makromolekula, polimer és a műanyag között. Staudinger nyomán makromolekulának nevezünk minden olyan molekulát, amely legalább 1000 atomból áll [2]. Ezek egyik fajtája az ismétlődő egységekből álló ún. polimerek, melyek a modern – és Staudingerétől valamelyest eltérő – definíció szerint legalább 10 monomeregységet tartalmaznak. A műanyagok szintetikus polimer alapú készítmények, ám nem egyenlők azokkal. Ezek ugyanis egy sor adalékanyagot, pl. térfogatnövelőt, stabilizátorokat, színezékeket és egyéb összetevőt is tartalmaznak az alap polimer(ek)en kívül, hogy céljuknak a lehető legjobban megfeleljenek.

Manapság a makromolekuláris kémia és általában a kémia legfontosabb feladatai közé tartozik új, biokompatibilis sajátosságokkal bíró anyagok kifejlesztése. A fejlődő orvostudomány, genetika és biotechnológia egyre jobb és jobb testbarát anyagokat igényel, a kémikusok pedig készek megfelelni ennek az elvárásnak.

A dolgozatban egy testbarát műanyag kifejlesztését célzó kutatás első lépéseit foglalom össze, röviden áttekintve annak irodalmi előzményeit és az elvégzett kísérleteit, azok eredményeit, illetve a levont következtetéseket.

## **2. Irodalmi háttér**

### **2.1. Poli(vinil-klorid) (PVC)**

A PVC egyike a legismertebb és legnagyobb mennyiségben gyártott műanyagoknak. Vinil-klorid gyökös polimerizációjával állítják elő, az eljárás jellege lehet szuszpenziós vagy emulziós, de tömbpolimerizáció is. Termomechanikai jellegét tekintve amorf, termoplasztikus (hőre lágyuló) polimer. Bár a tiszta anyag üvegesedési hőmérséklete 80 °C, különféle adalékanyagokkal ezt rendszerint szobahőmérséklet alá viszik, hogy nagyrugalmas állapotú műanyagot kapjanak [1]. Oldható tetrahydrofuranban és dimetil-formamidban, vízben, metanolban és hexánban oldhatatlan.

A PVC kémiai módosítására számos lehetőség kínálkozik, ezek jobbra az oldalláncot (jelen esetben a klóratomokat) érintik, ritkábban a láncban előforduló hibákat (pl. kettős kötések). Jellemző a könnyen továbbalakítható csoportok, pl. azid, propargil és hasonló felvitele [4].

A kemény PVC legjellemzőbb felhasználási területe az építőipar: padlóburkolatokat, csöveket és profilokat készítenek belőle. A módosítatlan polimert (uPVC, vagy rigid PVC) Nyugaton szerkezeti anyagként is használja az építőipar, főképp festett fafelületek imitálására, továbbá ajtó- és ablakkeretek készítésére. Az emulziós módszerrel előállított PVC-t ezzel szemben lágyítják, majd műbőröket állítanak elő belőle kenési technikával (talp, táska, stb.) [3].

Jelentősek a PVC gyógyászati alkalmazásai is, mivel a vértranszfúziós tasakok és az infúziós csövek ebből készülnek. Sajnos a fenti gyógyászati eszközök komoly problémája, hogy nem testbarátak, lévén felületük hidrofób - a vörsejtek és vérlemezkék pedig rátapadnak a tasakok és csövek falára, így a vérkészítmény idővel tönkremegy [1].

### **2.2. Poli(etilén-glikol) (PEG)**

Ismert még poli(etilén-oxid) /PEO/, poli(oxi-etilén) /POE/ és a kereskedelmi forgalomban Carbowax néven is. Jellemzően PEG-nek nevezik a 20 000 Da-nál kisebb molekulatömegű polimert, az előlöttit PEO-nak. A POE bármilyen moláris tömegre alkalmazható. A legnagyobb tömegben előállított poliéter, melyet etilén-oxid gyűrűfelníylásos polimerizációjával állítanak elő. A PEG-ek folyadékok (kb. 6-800 Da  $M_n$ -ig), vagy alacsony

olvadáspontú szilárd anyagok. Oldhatóak vízben, metanolban, benzolban, diklórmetánban, tetrahidrofuránban, dimetil-formamidban. Dietil-éter és hexán nem oldja őket [5].

A PEG-ek és PEO-k kémiai módosítása elsősorban a láncvégeken történik, így bármely PEG talán legfontosabb tulajdonsága a funkcionalitása. Egy bifunkciós, telekelikus PEG elsősorban (ko)térháló kialakítására alkalmas, míg egy monofunkciós polimer ojtásos reakciókra. A legtöbb hasonló módosítás alkin-, azid- és allilcsoport, esetleg valamilyen halogén felvitelét tűzi ki célul – ezeket lehet ugyanis a legkönnyebben tovább alakítani igényeink szerint. Jó példa erre a propargilálás [6], mely mono- és bifunkciós PEG-gel is elvégezhető, s amely reakció jelen munkában igen fontos szerephez jut.

Számos klinikai, élelmiszeripari és kozmetikai alkalmazással bír a PEG. Ennek oka alacsony toxicitása és testbarát tulajdonságai. Sok kézkrém, fogkrém, szemcsepp tartalmazza és néhány élelmiszer. A gyógyászatban olyan felületek burkolására használják, melyek közvetlenül érintkeznek a test belsejével (protézisek, stb.). Melatoninnal együtt alkalmas balesetben megsérült idegek jó hatásfokkal történő regenerálására is [5].

## 2.3. Click kémia

### 2.3.1. A click kémia definíciója és fő jellemzői

Mi is a click kémia? Egy olyan, a kombinatorikus- és zöldkémia alapuló kémiai filozófia [7], melynek alap gondolata az anyagok moduláris felépítését vizsgálja. K. Barry Sharpless professzort a természetben végbemenő bioszintézisek ihlették meg, melyek során egyszerűbb részegységekből (modulokból) enyhe körülmények között állnak elő bonyolultabb molekulák. 2001-ben publikált elmélete [8] ezen természetes folyamatok által ihletett szintézisek kifejlesztését tűzte ki célul, melyek legfontosabb előnyei a hagyományos szintetikus módszerekhez képest:

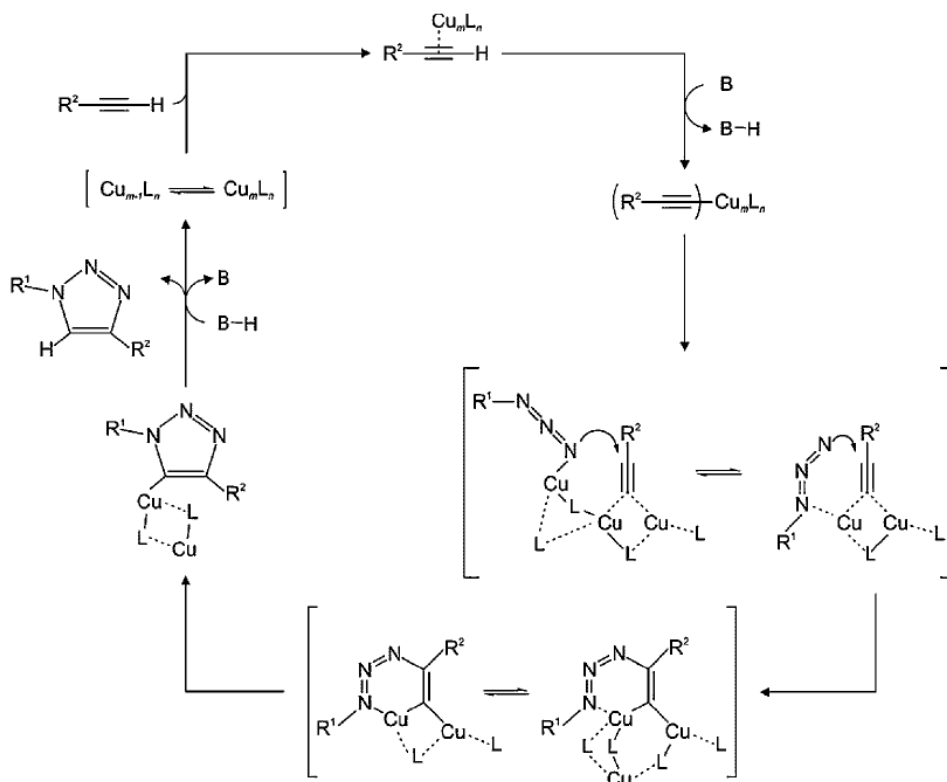
- széleskörű alkalmazhatóság
- magas kitermelés
- veszélytelen köztitermékek
- sztereospecifitás
- enyhe reakciókörülmények
- kész állapotban elérhető alapanyagok és reagensek
- oldószermentes közeg, vagy nem ártalmas oldószer (pl. víz)

- egyszerű tisztítás átkristályosítással vagy desztillációval, preparatív kromatográfia nem szükséges [9].
- stabil termékek
- nagy termodinamikai hajtóerő
- magas atomhatékonyság
- vízre és oxigénre nem érzékeny.

A click reakciók szabadentalpia-változása definíció szerint legalább  $-84$  kJ/mol. Manapság már jóval megengedőbb a tudományos élet és azokat a reakciókat is clicknek nevezik, amelyek ezen feltételek közül csupán néhányat teljesítenek.

Szinte bármilyen funkciós csoporttal működik, kivéve azokkal, amik önmagukkal reagálnak, vagy stabil komplexet képeznek réz(I)-gyel. A fő reagáló csoportok terminális azidok és alkinek, aktivált cianidok, de reakcióba vihetőek szabad tiolok (Staudinger reakció) és csavart, vagy elektronosan aktivált alkének. A réz(I) katalizátor mellett kísérleteztek Ru(II) katalizátorokkal, rézklaszterekkel és szubsztituált ciklooktinekkel is, melyeknek a gyűrűfeszültsége biztosítja a katalitikus hatást. Ez utóbbi, fémmentes katalizátor lehetővé teszi a reakció véghezvitelét fiziológiás körülmények között is. Folytak kísérletek Pd(II), Pt(II), Ni(II), Au(I) katalizátorokkal is, ám ezek katalitikus hatása elmaradt a fentiek mögött. A legtöbb ismert oldószerrel és kétfázisú rendszerrel jó eredményeket kaptak, akár csak kokatalitikus rendszerekkel, pl. aminokkal (triethylamin /TEA/, 2,2 bipyridin /bpy/), ammóniumsókkal, mono- és multivalens triazolokkal, illetve foszfinszármazékokkal. Részletesebb vizsgálat megállapította, hogy a ligandumoktól függő kinetikus hatás mutatkozik a katalizátoroknál, mégpedig a több ligandum gyorsítja a reakciót. Ezt egyfelől a réz(I)-acetilid képződésével magyarázták, másrészt azzal, hogy a ligandumok koordinációja visszaszorítja a réz oxidációját, jelenlétük egyúttal visszaszorítja a nem kívánt mellékreakciókat, pl. az alkinek összekapcsolódását, vagy a triazolok 5,5' dimerizációját. Ez utóbbi akkor jelentős, ha aminok helyett valamilyen karbonátot alkalmazunk bázisként [8].

Mikrohullámú besugárzás elősegíti a reakciók végbemenetelét, ám egyúttal az 1,4-addíciót és a mellékreakciókat is gyorsítja. A legismertebb click átalakulás, a Huisgen-cikloaddíció feltételezett mechanizmusát az **1. ábrán** láthatjuk.



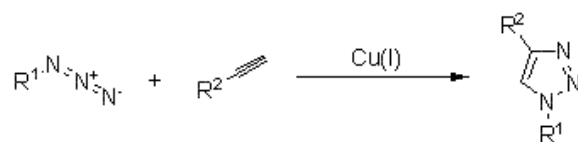
1. ábra: egy click reakció feltételezett mechanizmusa (az ábrán szereplő példa: Huisgen-cikloaddíció)

### 2.3.2. Dipoláris cikloaddíciós click reakciók

A click reakciók egyik fő típusa a tiszta fúziós folyamat[8], melynek során a keletkező molekula összegképlete megegyezik a modulok összegével, azaz az atomhatékonyság 100%. Két fő típusuk van: az egyikben protonátmenet megy végbe (pl. epoxid gyűrű felnyitása) és ennek megfelelően kifejezetten kedvező számára a vizes közeg, míg a másik fajta fúziós folyamat során egyetlen  $\sigma$ -kötés sem szakad fel és határfoka az oldószer anyagi minőségétől is kevésbé függ.

Az utóbbi reakció típusra a legfontosabb példa a Huisgen-féle 1,3 dipoláris cikloaddíció (más néven [2+3]-cikloaddíció, lásd **2. ábra**) terminális alkinek és azidok között [10]. Ezt az átalakulást méltán nevezhetjük iskolapéldának, amennyiben a click reakciók fent felsorolt sajátosságait tekintjük. Egyedül a többnyire robbanékony azidokkal kapcsolatos félelmek tehetnek arról, hogy ez a reakció típus nem kapta meg az őt megillető figyelmet a gyógyszerkémikusok részéről [9]. Az átalakulás során 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazol képződik.

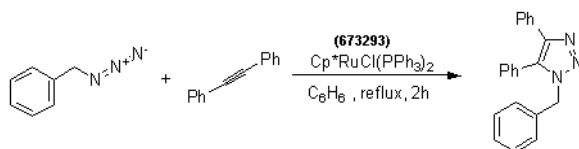




**2. ábra:** Huisgen-féle 1,3 dipoláris cikloaddíció

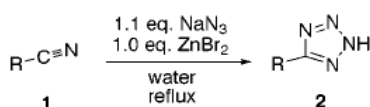
A reakciót réz(I) katalizálja, enyhe körülmények között is megbízhatóan működik, és sok esetben tisztítást sem igényel a termék [11]. Az azid és alkin végcsoportok biológiailag meglehetősen inerteek, ezért jól használhatóak meghatározott célhelyen történő szintézishez [12], illetve fehérjék szerkezetének aktivitás alapú feltérképezésében [13]. A triazol szerkezete hasonlít a természetben is előforduló ubikvitinhez, ám az amidoktól eltérően nem érzékeny a hasításra és szinte lehetetlen oxidálni vagy redukálni. A rézkatalizátor nanorészecskék formájában is beadagolható, mely esetben szintén egyszerűbben és hatékonyabban tisztítható terméket kapunk, ráadásul a katalizátort is újra fel lehet használni [14].

Sharpless és munkatársai nemrég felfedeztek egy ruténium(II)-katalizált cikloaddíciós reakciót is, melyek 1,5-diszubsztituált triazolokhoz vezetnek [15]. A számos kipróbált katalizátor közül leginkább a ruténium alapúak váltak be. A módszer előnye, hogy míg rézkatalizátorral csupán terminális alkinek vihetők reakcióba, ruténiummal láncköziek is. A **3. ábrán** egy ilyen Ru-katalizált reakciót láthatunk.



**3. ábra:** ruténiumkatalizált cikloaddíció

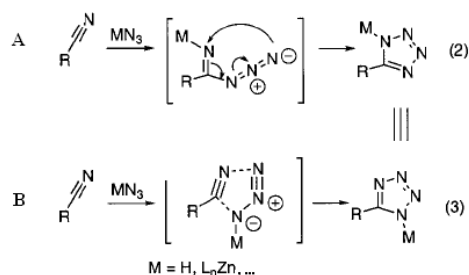
Az azid-alkin click reakció legfontosabb termékei 1,2,3-triazolok, tetrazolok és 1,2-oxazolok. Sharpless és munkatársai a tetrazolok szintézisét vizsgálták Na-aziddal és Zn-katalizátorral (**4. ábra**).



**4. ábra:** tetrazol szintézise nitrilekből

A Zn katalitikus szerepe bizonyosan nem csupán Lewis-savi sajátosságaiban rejlik, mivel más Lewis-savakat kevésbé találtak hatékony katalizátornak, a cink pontos szerepe azonban nem tisztázott. A reakciók esetében a kinetikai vizsgálatok kétféle mechanizmusra (kétlépcsős

és egylépcsős, lásd a **5. ábrán**) engednek következtetni, melyek sok esetben szimultán mennek végbe.



**5. ábra:** a tetrazolképződés két lehetséges mechanizmusa (A: kétlépcsős, B: egylépcsős)

### 2.3.3. A click kémia és a polimer kémia kapcsolata

Felmerülhet a kérdés, hogy miképp kapcsolódik össze a click kémia és a polimer kémia? A válasz meglehetősen kézenfekvő, ha vetünk egy pillantást a click reakciók tulajdonságaira: nagy atomhatékonyság, oldószerekre kevésbé érzékenyek, magas funkciós csoport-tolerancia, ráadásul homogén és heterogén rendszerekben is jól működnek. Mindezen tulajdonságok megoldást kínált számos helyzetre, a click reakciók ugyanis egy sor gyakori problémát megoldanak, mint pl.:

- a gyenge funkcionizációt blokk kopolimerek illetve dendrimerek esetében
- a fent említett, részben funkcionizált keverékek elválasztásának nehézségei
- nem teljes reakció a határfelületeken
- erélyes reakciókörülmények, melyek roncsolóan hatnak a termékekre (különösen a modern biokompatibilis polimerek egy részére).

A click kémia remekül kiegészít számos, az elmúlt évtizedekben felfedezett irányított polimerizációs reakciót [15], így ezek a kombinált technológiák felhasználhatósága már majdnem olyan széles körű, mint a klasszikus szerves szintéziséké. A dipoláris cikloaddíciós reakciók mellett felhasználtak Diels-Adler típusú click-reakciókat is polimerek, illetve felületek módosítására.

A lineáris polimerek click reakcióinak elsősorban azon vonatkozásai érdekesek, mikor a click reakciót valamilyen irányított polimerizációs technikával ötvözzük, pl. szabadgyökös polimerizációval. Az atomátadásos gyökös polimerizáció (ATRP) és a click kémia kapcsolatát vizsgálták pl. PS, PEO, poliakrilátok, vagy PAN előállítása [16] és módosítása során. Az eljárás bármilyen láncevégi vagy láncközi módosításra alkalmas.

Fontos eredmény a makrociklusos polimerek előállítása click reakciókkal, mely először polisztirol-származékokkal sikerült. Hasonló eljárással ciklikus poli(N-izopropil-akrilamid) /pNIPAAm/ előállítását is jelentették.

A nitroxid-közvetítette polimerizáció (NMP) egyik legfontosabb eredménye a polisztirol terminális alkinjére illesztett (PEG)-N<sub>3</sub> és a metil-metakrilát (MMA) ATRP reakciója, melynek során egy háromágú csillag alakú molekula keletkezett, minden ágában más polimerrel. Ilyen csillagpolimereket állítottak elő pl. Chan és munkatársai, tiol-én click reakció segítségével 2008-ban [17]. MALDI-TOF MS és szűk molekulatömeg-eloszlású standard segítségével kimutatták, hogy a keletkezett molekulák tömegeloszlása meglehetősen szűk.

Reverzibilis addíciós hasítós transzfer (RAFT) telekelikus polimerekhez vezet, pl. vinil-acetát esetében. RAFT eljárással blokk kopolimereket is állítottak elő, melyek szerkezetük folytán rendkívül fontos alkotóelemei az ún. intelligens anyagoknak [18]. A RAFT előnyei, hogy gyors és megfordítható, így vinil alapú monomerek ellenőrzött/élő körülmények között polimerizálhatók.

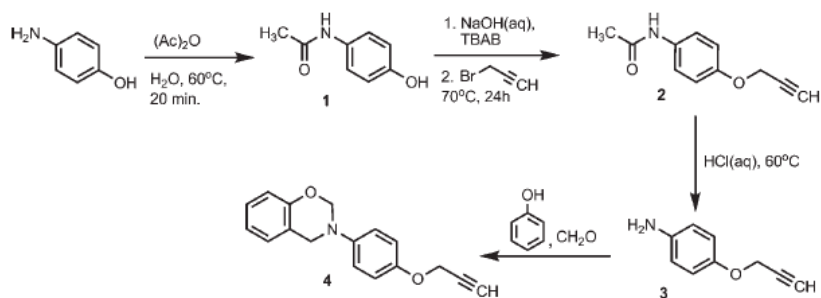
A gyűrűfelnnyílásos polimerizáció és metatézis polimerizáció (ROP, ROMP) remekül használható blokk-kopolimerek előállítására. Élő anionos és kationos polimerizációval is sikerült kapcsolni a click reakciókat, akár csak poliaddícióval és polikondenzációval [9].

#### *2.3.4. Click reakciók PVC-vel*

Poli(vinil-klorid)on eddig csupán néhány alkalommal végeztek click reakciót, elsőként egy török kutatócsoport: Yagci és munkatársai. Bár a PVC az egyik legszélesebb körben használt műanyag, számos probléma merül fel vele kapcsolatban, ezek közül az egyik legfontosabb termikus instabilitása. Ez a szabadgyökös polimerizáció során kialakuló szerkezeti hibákra vezethető vissza, pl. labilis terciér allil csoportokra és izotaktikus szakaszok klór ligandumaira. Korábban két kémiai módszert dolgoztak ki a hőstabilitás növelésére: az egyik a klórok helyettesítése erős nukleofil reagensek (pl. tiolok vagy tiolátok) segítségével, a másik módszer pedig az alacsony hőmérsékletű, élő gyökös polimerizációval történő előállítás. Az első metódus növeli a hőstabilitást, a második pedig szinte teljesen kiküszöböli a lágyuláspontot csökkentő szerkezeti hibák kialakulását. Egyéb lehetőségként felmerült a kopolimerizáció imidekkel, illetve a PVC utólagos klórozása. Természetesen a legelterjedtebb megoldás mindmáig különféle adalékanyagok, hőstabilizátorok hozzáadása a műanyaghoz.

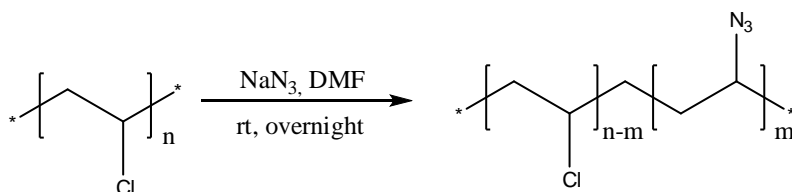
A benzoxazin mindenféle katalizátor nélkül, tisztán termikus úton polimerizálódik, az említett kutatócsoport pedig ezen polibenzoxazin oldalláncokat vitte fel 1,3-dipoláris cikloaddícióval PVC-molekulákra.

A reakció első lépésében az ábrán látható úton előállították a propargil-benzoxazin monomert, az egész reakciósorra nézve 34%-os kitermeléssel (**6. ábra**).



**6. ábra:** propargil-benzoxazin monomer előállítása

Ezzel párhuzamosan Na-azid segítségével módosították a PVC oldal"láncait" (lásd **7. ábra**), így azid funkciós csoporttal látták el a polimert.



**7. ábra:** a PVC kloridjainak szubsztitúciója aziddal

A propargil-benzoxazin propargilcsoportja és az azid oldalláncok 1,3-Huisgen-cikloaddíciós reakciójában kapcsolódik a polimerláncához, így hozva létre új polimert, illetve hő hatására a benzoxazin oldallánc a már említett gyűrűfelnyitási átalakuláson keresztül polimerizálódik, így keresztkötéseket hozhat létre és térhálós kopolimert alakít ki. A kész kopolimert NMR, FTIR, TGA, DSC módszerekkel vizsgálták [19].

## 2.4. Felületmódosítások PEG-gel

A PEG-et régóta használják kozmetikumok, festékek, gyógyszerek és élelmiszerek stabilizáló adalékanyagaként. Ennek oka kedvező sajátságaiában keresendő: víz és számos szerves oldószer is oldja, nem mérgező és széles molekulatömeg-tartományban elérhető. Sok szilárd anyag, pl. a PEG is fehérjét köt meg a felületén, mikor vérrel vagy testfolyadékkal kerül érintkezésbe [20]. A vér saját folyási és aladási mechanizmusa, a hemosztázis igen

érzékenyen reagál ezekre a szilárd anyagokra [21]. Szinte azonnal fehérjék és vérlemezkék tapadnak fel a szilárd anyag felületére és hamarosan a vörösvértestek is követik. Ez mind a szilárd anyagot, mind a vérkészítményt tönkretelheti.

Néhány szilárd anyagnak megvan az a különlegessége, hogy a vér és más testfolyadékok inerte rájuk nézve, azaz vérbe kerülésük nem jár a fenti fiziológiás válasszal [22]. Bár hosszabb távon itt is léphetnek fel komplikációk, ez jóval lassabb folyamat, mint nem testbarát anyagok esetén. Hogy egy adott vegyület testbarát lesz-e, azt jó pontossággal meg lehet tervezni, viszont a végső eredményt úgyis kizárólag a "trial and error" módszer, azaz az egyes anyagok kipróbálása során kapjuk meg. Az egyik ilyen, kísérletezéssel kapott anyag a polietilén-glikol, mely az egyik legkiválóbb ismert testbarát vegyület.

A PEG-gel való felületmódosításhoz rendszerint monometoxi-PEG-et használnak, préseléses technológiával [21]. A kész polimeren, illetve a módosítatlan anyagokon gyakran végeznek kísérleteket, mint pl. nedvesedésmérés, biokompatibilitási vizsgálatok (in vitro és in vivo vérkészítmény, vérplazma, véralvadási tesztek, stb.).

### 3. Célkitűzések

Mint a fentiekből is látható, a PEG egyike a legjobb ismert testbarát anyagoknak, s ilyen minőségében széles körű felhasználással rendelkezik. Számos előnyös tulajdonsága miatt került a látókörömbe ez az anyag.

Korántsem mondható el ugyanez a PVC-ről, mely - apoláris lévén - nem kompatibilis az élő szövetekkel. Mivel az infúziós csövek és vértranszfúziós tasakok túlnyomó része polivinil-klorid alapú, ezért ezekre a műanyagokra kicsapódnak egyes fehérjék, vérszuszpenziók és a vérplazma, a vérvizsgálatok minősége és felhasználhatósága pedig gyorsan és jelentősen csökken [5].

Jelen munka alapját azon ötlet szolgáltatja, hogy ha a PVC-re valamiképp sikerülne PEG-oldalláncokat felvinni, ez növelné a lánc hidrofilitását, így testbarátabbá tenné. Az oldallánc módosítására szolgáló módszerül egy ún. "click" kapcsolást választottunk, mely egy 1,3-dipoláris cikloaddíció.

A munka közben merült fel célként egy olyan módszer kidolgozása is, mely lehetővé teszi a PVC azidálási reakciójának, azidáltsági fokának kvantitatív meghatározását. Mivel a klorid és azidcsoport csúcsa gyakorlatilag azonos kémiai eltolódással bír az  $^1\text{H-NMR}$  spektrumban, ez a probléma is megoldásra vár.

Az így meghatározott azidáltsági foknak megfelelően elkészített PEG-gel ojtott blokk kopolimer biokompatibilitása feltehetően jobb a közönséges PVC-énél, ami javítaná az említett tasakok minőségét. A dolgozat ezen munka eddigi eredményeit hivatott összefoglalni.

Célom ugyanakkor kettős: egyrészt a már említett PVC-PEG ojtott blokk kopolimert elkészíteni, hogy azt később biokompatibilitási vizsgálatoknak vethessük alá, ezt a kapcsolást Sharpless-cikloaddícióval terveztem elvégezni.

## 4. Kísérleti rész

### **4.1. Alkalmazott vegyszerek**

#### *4.1.1. Vegyszerek eredete*

Az NMR-spektroszkópiához használt deuterált THF (tetrahydrofuran) és kloroform Euriso-top márkájú. A felhasznált metanol, hexán, toluol, dietil-éter és THF a Molar Chemicals gyártmánya. A PVC-minta ipari eredetű S5070, a BorsodChem NyRt. Gyártmánya. Az összes többi felhasznált vegyszer az Aldrichtól származik. A tárolásra nem érzékeny vegyszereket az átvett állapotukban használtam fel, az érzékenyeket (oldószer, CuBr) az alább ismertetett módon tisztítottam, a tényleges reakció indítása előtt legfeljebb néhány nappal. Az érzékeny anyagok tárolása hűtőben, nitrogén alatt történt.

#### *4.1.2. Vegyszerek tisztítása*

##### CuBr:

A tisztítani kívánt réz(I)-bromidot egy éjszakán át jégcetben kevertetjük, majd nitrogén átfúvatásával, túlnyomás alatt, üvegszűrőn leszűrjük. A szűrőn etanollal és dietil-éterrel kétszer-kétszer mossuk.

##### Dimetil-formamid:

Az oldószerhez kevés (500 ml-hez 3-4 spatulányi elegendő)  $\text{CaH}_2$ -et adunk és nitrogén atmoszféra alatt egy órán át kevertetjük. Ezután az oldószeret redős szűrőn az adólombikba szűrjük és nitrogén alatt, vákuumban ledesztilláljuk. Fp: nyomásfüggő

##### Tetrahydrofuran:

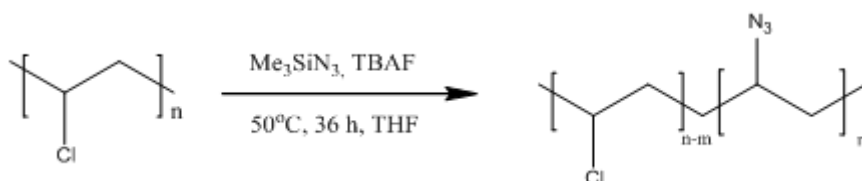
Az oldószer kevés mintájához vanádium-pentoxid kénsavas oldatát adjuk 1:1 arányban egy kémcsőben. Amennyiben az oldószer peroxidos, a próba megbarnul: ekkor egy éjszakán át CuCl-on állni hagyjuk a THF-et, majd a próbát megismételjük. Negatív teszt esetén a tisztítandó oldószerhez kevés (500 ml-hez 3-4 kanálnyi elegendő) KOH-ot adunk és nitrogén atmoszféra alatt fél órán át refluxoltatjuk. Fp: 60-65 °C

##### Toluol:

A toluolhoz literenként 1-2 g fémnátriumot és ezzel ekvivalens benzofenont adunk. Ezt addig refluxoltatjuk, míg halvány kék színű nem lesz, ezután légköri nyomáson átdestilláljuk. Fp: 105-110 °C

## 4.2. Receptek

### 4.2.1. PVC azidálása [23]



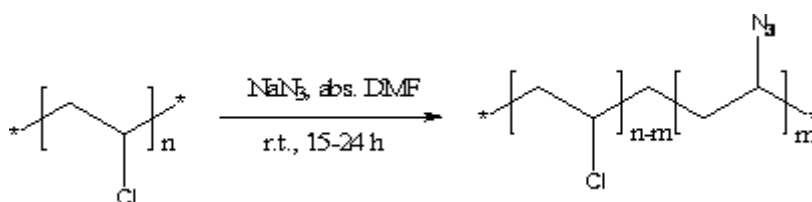
#### Bemérések:

Anyag	M	n/mmol	m	$\rho$	V
PVC	62,5 g/mol	160	10 g		
Me <sub>3</sub> SiN <sub>3</sub>	115 g/mol	160	18,4 g	0,832 g/ml	22,1 ml
TBAF	261 g/mol	160	41,76 g		
THF					500 ml

#### Eljárás:

10 g (0,16 mol) PVC-port egy 1 l-es gömblobikban 500 ml frissen desztillált THF-ben kitarító kevertetés vagy rázogatás mellett feloldunk. Az oldathoz fecskendővel 22,1 ml azido-trimetilszilánt mérünk és a lombikba 41,76 g tetrabutyl-ammónium-fluoridot szórunk. A reakcióelegyet 36 órán át 50 °C-on kevertetjük, majd hideg (0 °C-os) metanolban kicsapjuk. A kész polimert leszűrjük, szárítjuk, fénytől és hőtől védett helyen tároljuk.

### 4.2.2. PVC azidálása Yagci szerint [19]



#### Bemérések:

Anyag	M	n/mmol	m	$\rho$	V
PVC	62,5 g/mol	32	2 g		
NaN <sub>3</sub>	65 g/mol	32	2,08 g		
DMF					100 ml

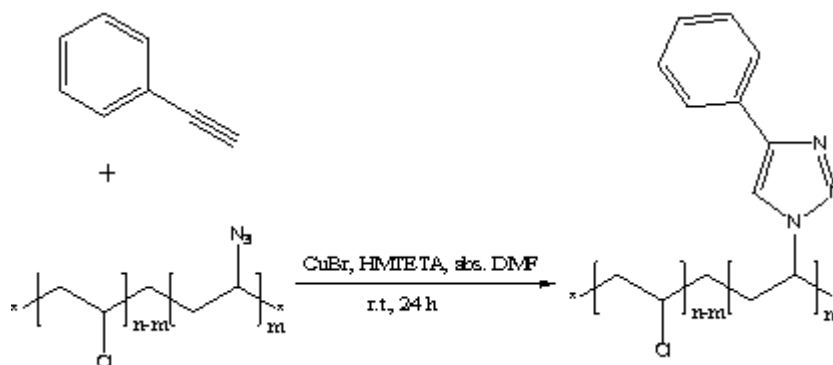
#### Eljárás:

A PVC-t bemérjük egy 250 ml-es gömblobikba és feloldjuk 100 ml száraz DMF-ben nitrogén alatt. Tölcséren keresztül az oldathoz adjuk a 2,08 g Na-azidot. Az elegyet nitrogén



alatt, szobahőfokon egy éjszakán át kevertetjük, majd a polimert főzőpohárba bemért, 200 ml 1:1 arányú vizes metanolba kicsapjuk, leszűrjük és vákuumban kiszárítjuk.

#### 4.2.3. PVC azidáltsági fokának vizsgálata[19]



#### Bemérés:

Anyag	M	n/mmol	m	$\rho$	V
PVC-azid	69 g/mol	5	345 mg		
Fenilacetilén	102,13 g/mol	5	510 mg	0,93 g/ml	0,55 ml
HMTETA	238 g/mol	3	715 mg	0,847 g/ml	0,85 ml
CuBr	143,5 g/mol	3	430 mg		
DMF					10 ml

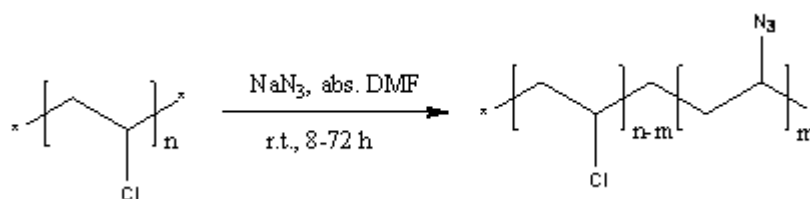
#### Eljárás:

50 ml-es lombikba bemérünk 15 ml száraz (desztillált) DMF-et, majd nitrogénáramot biztosítva, keverés közben (mágneses keverő) ebbe adagolunk

- 0,345 g részlegesen azidált PVC-t
- 0,255 g fenilacetilént
- 0,215 g réz-bromidot

szobahőfokon. Ezután a lombikra szeptumot helyezünk, végül 0,360 g HMTETA-t adagolunk a lombikba. A reakcióelegyet egy napig kevertetjük szobahőfokon nitrogén atmoszféra alatt. A rézsókat leszűrjük, a polimert pedig 200 ml metanolban kétszer kicsapjuk (két kicsapás között kevés kb. 10-15 ml deszt. THF-ben oldjuk), leszűrjük, majd vákuum alatt szárítjuk szobahőfokon súlyállandóságig. A kicsapás után oszlopkromatográfiát is végezhetünk neutrális alumínium-oxid + ujjnyi szilikagél oszlopon (nem feltétlenül szükséges, lásd az Eredmények részt).

#### 4.2.4. PVC azidálási reakció időfüggésének vizsgálata[19] (folyamatban)



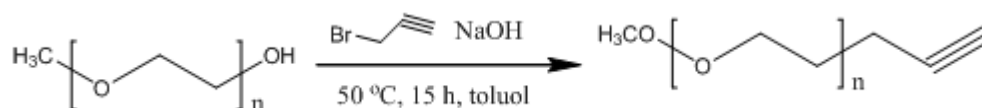
##### Bemérések:

Anyag	M	n/mmol	m	$\rho$	V
PVC	62,5 g/mol	320	20 g		
NaN <sub>3</sub>	65 g/mol	320	20,8 g		
DMF					1000 ml

##### Eljárás:

Egy 2 l-es gömblobkban a PVC-t feloldjuk 700 ml, az azidot pedig 300 ml száraz DMF-ben (ez utóbbit frissen oldjuk, ha a PVC feloldódott!), nitrogén alatt. Tölcséren keresztül lassan a PVC-hez öntjük az azidoldatot. Az elegyet szobahőfokon, nitrogén atmoszféra alatt mechanikus keverővel elkezdjük kevertetni, majd 200-200 ml mintát veszünk 4, 26, 44, 52, 72 óra után. Minden mintát úgy dolgozunk fel, hogy 2000 ml 1:1 arányú vizes metanolba kicsapjuk, leszűrjük és vákuumban kiszárítjuk. Az egyes minták azidáltsági fokát a 4.2.3 kísérlet szerint határozzuk meg.

#### 4.2.5. Monofunkciós PEG (metoxi-PEG, mPEG) propargilálása [6, 24]



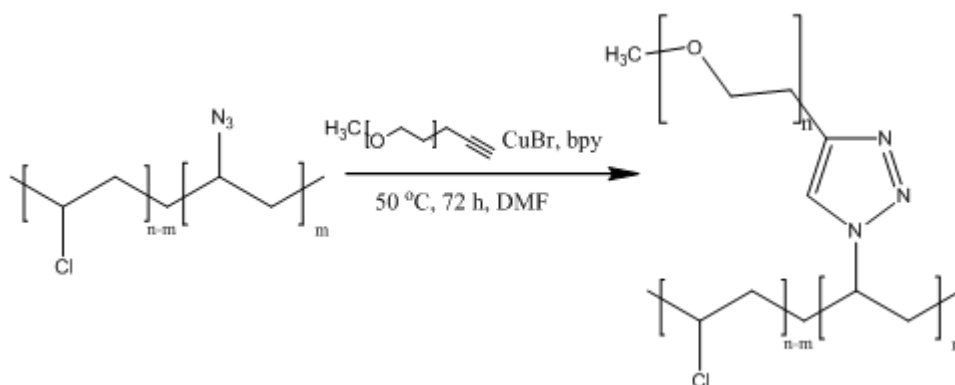
##### Bemérések:

Anyag	M/gmol <sup>-1</sup>	n/mmol	m v. V
mPEG-1100	1100	5	5,5 g
NaOH	40	75	3 g
Propargil-Br	119	75	8,4 ml
Toluol			100 ml
Anyag	M/gmol <sup>-1</sup>	n/mmol	m v. V
mPEG-5000	5000	1	5 g
NaOH	40	20	0,8 g
Propargil-Br	119	75	8,4 ml
Toluol			100 ml

##### Eljárás:

A mPEG-et egy 250 ml-es, száraz gömblobikban feloldjuk 100 ml, Na+benzofenonról desztillált toluolban és hozzáadjuk az NaOH-t. Nyomáskiegyenlítés csepegtetőtölcsérbe beletöltjük a propargil-bromidot (vagy annak max. 10-15 ml toluollal készült oldatát, ez főleg a nagyobb mPEG-eknél hasznos), majd a rá szerelt gázbevezető rendszer segítségével nitrogén alá helyezzük a rendszert. Ezután lassú becsepegtetés mellett a rendszert 50 °C-ra melegítjük és 15-24 órán át kevertetjük. Az elegy lehülése után a toluolos oldatot dekantáljuk (a maradék sötét kevés toluollal átmoshatjuk), majd a dekantált oldatot bepároljuk. A maradékot feloldjuk 50 ml desztillált vízben, NaCl-dal kisózzuk és 4x25 ml diklórmetánnal extraháljuk egy 250 ml-es rázó-tölcsérben. Az egyesített szerves fázist 3x10 ml vízzel mossuk, Mg-szulfáton egy éjszakán át szárítjuk, majd leszűrjük, bepároljuk 25 ml-re és 250-300 ml hideg dietil-éterbe kicsapjuk. Az étert dekantáljuk, a terméket vákuumban szárítjuk.

#### 4.2.6. PVC ojtása PEG-gel [19]



Bemérések (20% azidáltsági fokra számolva):

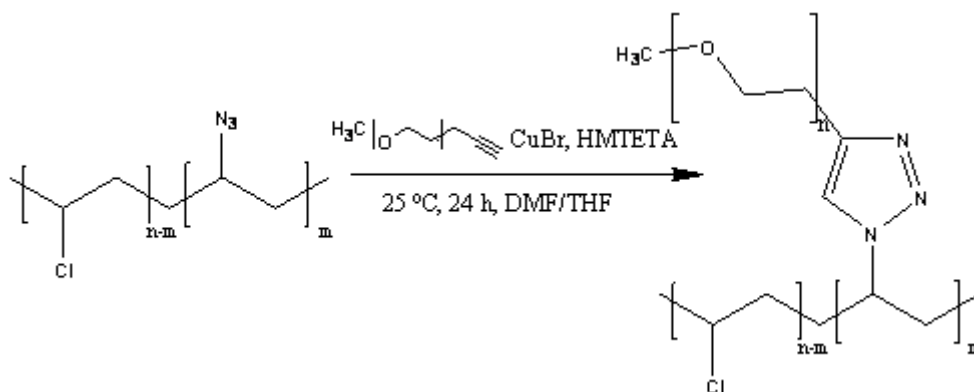
Anyag	M	n	m	ρ	V
PVC-azid	66 g/mol	7,73 mmol	500 mg		
PEG-CCH 400	400 g/mol	2,58 mmol	1240 mg		
2,2'-bipiridil	156,2 g/mol	5,15 mmol	800 mg		
CuBr	143,5 g/mol	2,58 mmol	460 mg		
DMF					13 ml
THF					13 ml

#### Eljárás

Nitrogén atmoszféra alatt, egy 100 ml-es gömblobikban feloldunk 0,5 g PVC-azidot és monofunkciós propargilált PEG-et, valamint 800 mg 2,2-bipiridilt feloldunk 20 ml absz. dimetil-formamidban, 460 mg réz(I)-bromidot pedig másik 20-25 ml-ben, szintén nitrogén

atmoszféra alatt. A CuBr-oldatot fecskendővel hozzáadjuk a szeptummal lezárt reakcióelegyhez és olajfürdőben, 50 °C-on 3 napon át kevertetjük. A rézsókat leszűrjük, majd a kész polimert 4-500 ml absz. metanolban kicsapjuk, vákuum alatt szárítjuk.

#### 4.2.7. PVC ojtása PEG-gel II.



50 ml-es lombikba bemérünk 10 ml száraz (desztillált) THF-et, majd nitrogénáramot biztosítva, keverés közben (mágneses keverő) ebbe adagolunk

0,530 g részlegesen azidált PVC-t

0,230 g réz-bromidot

szobahőfokon. Ezután 10 ml abszolút DMF-et adunk hozzá és a lombikra szeptumot helyezünk. Végül 1,760 g propargilált PEG és 0,380 g HMTETA 6 ml 1:1 THF-DMF elegyével készült oldatát adagoljuk a lombikba. A reakcióelegyet 24 órán át kevertetjük szobahőfokon nitrogén atmoszféra alatt. A rézsókat leszűrjük, a polimert pedig 200 ml hideg hexánban, majd 200 ml 1:1 vizes metanolban kétszer kicsapjuk (két kicsapás között kevés kb. 10-15 ml deszt. THF-ben oldjuk), leszűrjük, majd vákuum alatt szárítjuk szobahőfokon súlyállandóságig.

### 4.3. Vizsgálati módszerek

#### 4.3.1. NMR

A mágneses magrezonancia spektroszkópia immár évtizedek óta a legfontosabb szerkezetkutató és szerkezetigazoló módszer a szerves és biokémia területén. Működése során olyan atommagok rezonanciajelenségét használja fel, melyek megfelelő frekvenciájú rádióhullámok hatására mágneses rezonanciajelet adnak. Mivel az atommagok árnyékoltak

(van körülöttük elektronfelhő), ezért a rezonanciajelek el fognak tolni az árnyékolatlan atommaghoz képest, mégpedig az elektronszerkezet milyenségére jellemző mértékben. Kismértékben más lesz tehát pl. egy metilcsoport és egy karboxil protonjának a rezonanciafrekvenciája. Ezt a változást nevezzük kémiai eltolódásnak. Nilla értéknek egy olyan, megállapodás szerinti standardot tekintünk, amelynél kisebb  $\delta$  igen ritkán fordulnak elő és amelyet megfelelően gazdaságos gyártani. Ez a standard a tetrametil-szilán (TMS).

Az NMR nem igényel kalibrációt, viszont a spektrumok olykor meglehetősen bonyolult szerkezete miatt gyakorlatot és értelmező készséget igen. Bármilyen nem egész spinű magot lehetséges mérni oldat és/vagy szilárd fázisban, ám jelen kutatás céljainak az egydimenziós, oldatfázisú proton-NMR (mely mind közül messze a legelterjedtebb méréstípus) tökéletesen megfelel. A spektrumokat úgy vettük fel, hogy 20-25 mg mintát feloldottunk 800 ml deuterált oldószerben (PVC-tartalmú anyagoknál ez  $d_8$ -THF volt, PEG-eknél  $CDCl_3$ ). Ezután rutin spektrumokat vettünk fel (8 scan) 200 MHz-es Varian spektrométeren, mely minden esetben elegendőnek bizonyult és kiértékelhető spektrumokat kaptunk. Ezeket az ACDLabs NMR Viewer és NMR Processor programjai segítségével értékeltem ki.

#### 4.3.2. Gélpermeációs kromatográfia (GPC)

A gélpermeációs, más néven méretkizárásos kromatográfia a folyadékkromatográfiák egy speciális, makromolekulák vizsgálatára kifejlesztett típusa. Az ismert módszerek (pl. ultracentrifuga, SANS, stb.) közül ez a leggyorsabb és a legkényelmesebb, ha egy makromolekuláris anyag molekulatömeg-eloszlására vagyunk kíváncsiak. A többi módszertől eltérően a GPC kalibrációt igényel, ezért a kvantitatív meghatározáshoz szükséges valamilyen abszolút mérési módszer, pl. fényszórás vagy ozmometria. A detektor a többi kromatográfias módszerhez hasonlóan itt is koncentráció-arányos jelet ad, a legjellemzőbb detektortípusok a differenciál refraktométer, differenciál viszkoziméter, illetve az UV-abszorpciós detektor.

A GPC nem abszolút mérési módszer, a molekulatömeg többé-kevésbé pontos meghatározásához (a hiba nagyjából 10% az általunk használt készülék esetében, újabb eszközöké valamivel kisebb) kalibrációra van szükség. Ez lehet specifikus, ún. konvencionális kalibráció egy adott polimerre, ha rendelkezünk a szóban forgó anyag ismert moláris tömegű, szűk eloszlású mintájával. Amennyiben ez nem áll fenn, vagy többcélú felhasználást szeretnénk, úgy folyamodhatunk az ún. univerzális kalibrációhoz, mely min. 18 standard, szűk molekulatömeg-eloszlású polisztirol-mintára nézve kalibrálja a mérést, és az eluens

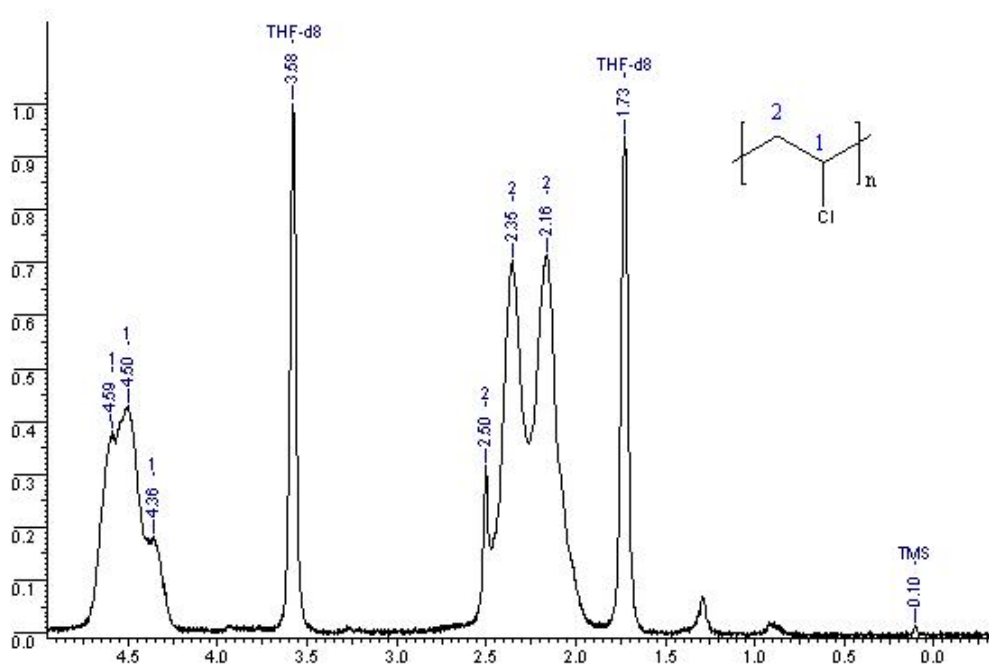
térfogata, illetve az átfolyó minta hidrodinamikai térfogata alapján állítja fel a kalibrációs görbét.

Az általunk használt berendezés három darab egymás után sorba kötött PLgel Mixed-C típusú oszlopból állt. Detektorként Viscotek Dual differenciál refraktométer, differenciál viszkoziméter kettős detektorrendszert használtunk. A minták kiértékelése univerzális kalibrációval történt TriSec szoftver alkalmazásával.

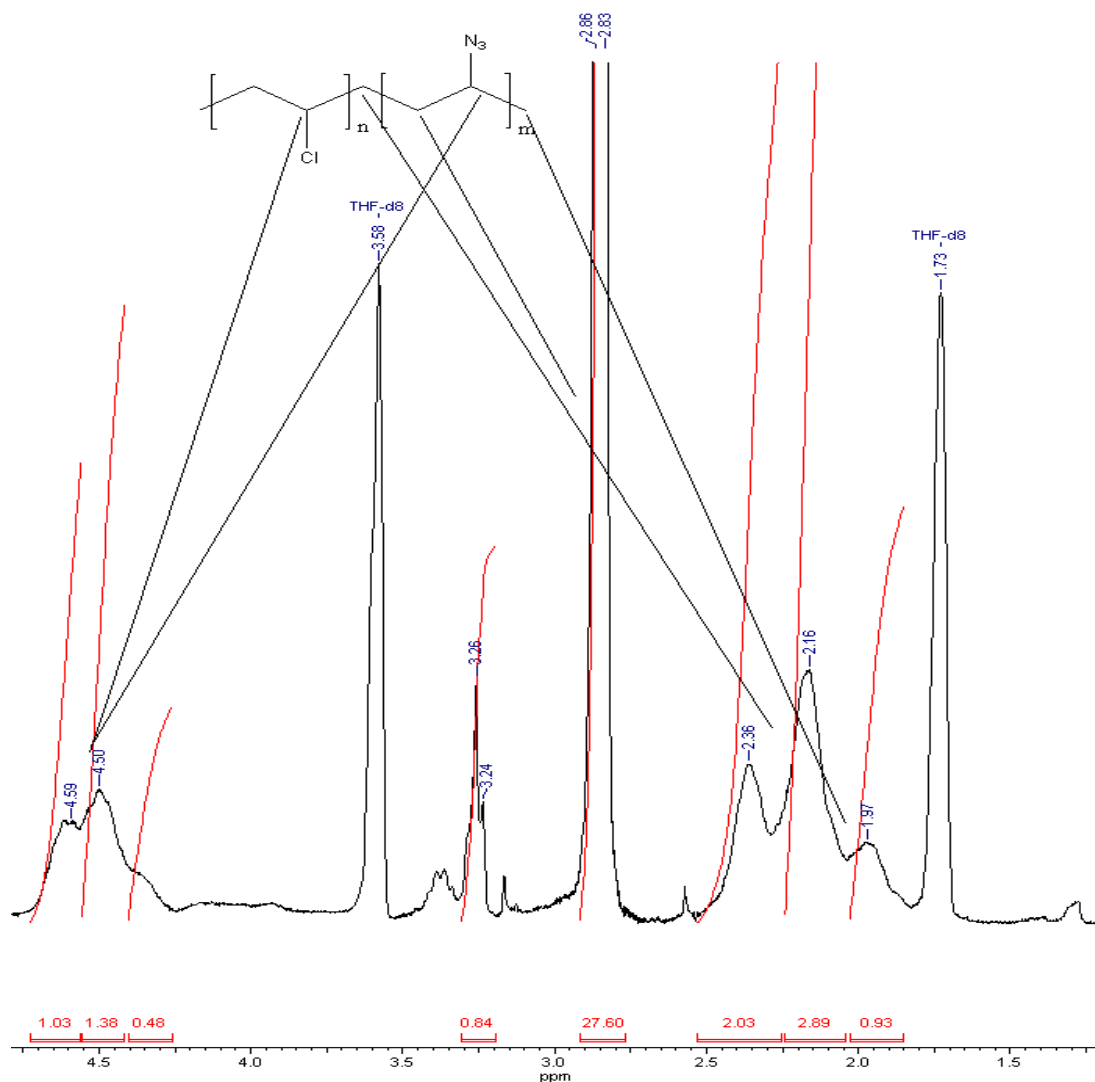
## 5. Eredmények és értékelésük

### 5.1. PVC azidálási kísérletek

Összesen három PVC-azidálási és két vizsgálati kísérletet végeztem. Az első azidálás trimetilszilil-aziddal, TBAF jelenlétében történt. A PVC több óra alatt oldódott fel a desztillált THF-ben, a reakcióidő lejárta után pedig a kicsapáskor fehér, nagy pelyhes csapadék vált ki, mely szárazon kreppapír-állagú volt. Amellett, hogy gazdaságtalanul sok vegyszert igényel a módszer, az sem bizonyított, hogy a későbbiekben használt Na-azidnál gyengébb trimetilszilil-azid egyáltalán megazidálta a PVC-t. Az NMR-spektrum nem bizonyult perdöntőnek. Ennek oka, hogy a klorid és az azid protonjele ugyanott, a 4,50 ppm körüli széles sávban jelentkezik. Így tehát nem lehet őket egymástól megkülönböztetni. A kísérlet során kapott termékkel további vizsgálatokat nem végeztünk.



8. ábra: a kiindulási PVC  $^1\text{H-NMR}$  spektruma

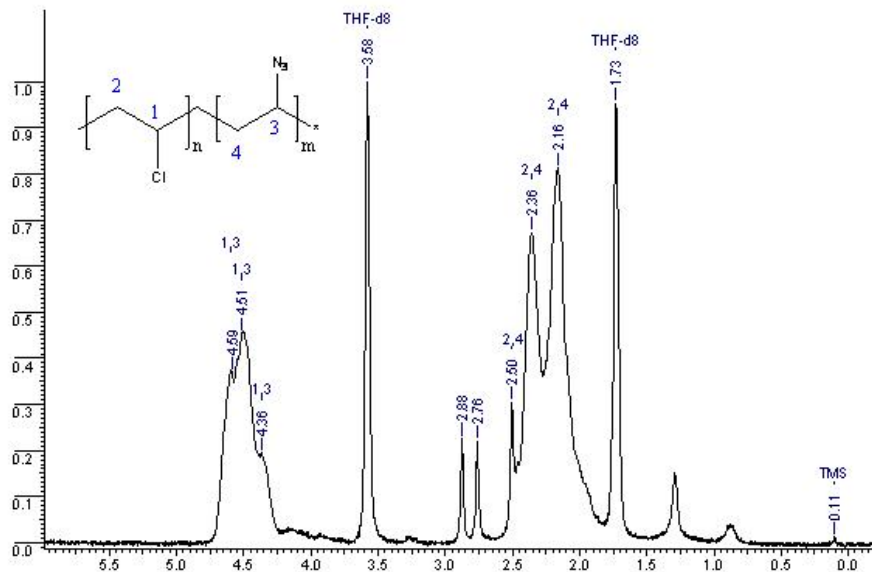


9. ábra: az első módszerrel azidált PVC  $^1\text{H-NMR}$  spektruma

A bemutatott NMR-spektrumokon nem látszott különbség a kiindulási (8. ábra) és a kapott (9. ábra) anyag között, eltekintve minimális mennyiségű szennyezéstől. Tehát az azidálás valószínűleg nem járt sikerrel, más eljárással próbálkoztunk.

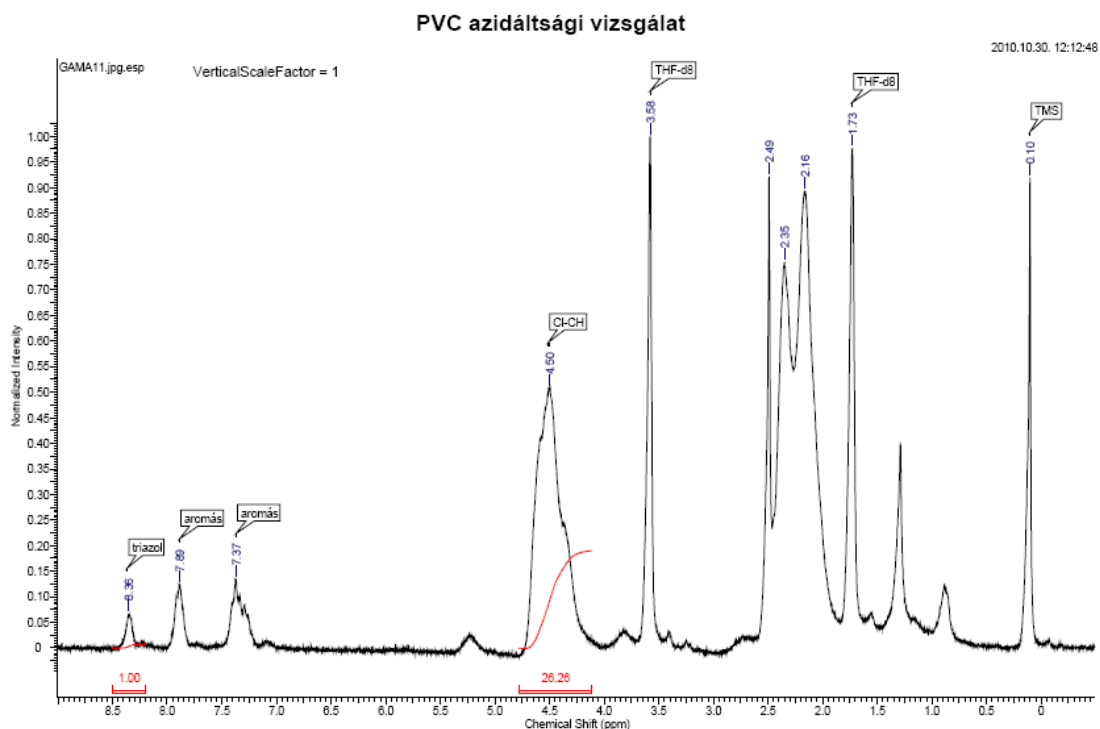
A második kísérlet már Yagci és munkatársai módszerével (DMF-ben, Na-aziddal, szobahőfokon) zajlott. A PVC szintén igen lassan oldódott fel, s itt is fehér, nagy pelyhes, szárazon kreppapírhoz hasonló polimert kaptunk. Mivel ez az NMR-spektrum (10. ábra) sem mutatott releváns eltérést a kiindulási PVC-től, mert sajnálatos módon a klórral és az aziddal szomszédos szénen található protonok csúcsa (széles sáv 4,5 ppm-nél) fedi egymást, más módszert kellett találnunk az azidáltsági fok megállapítására.





10. ábra: a Yagci-módszerrel [19] azidált PVC  $^1\text{H-NMR}$  spektruma

Olyan ligandumot kellett találnunk, amely az azid csoportokra biztosan kvantitatívan rákapcsolódik, és olyan tartományban ad NMR-jelet, amit az alap PVC spektrum nem fed le. Előbbi célnak megfelel bármilyen alkin funkciós csoporttal rendelkező vegyület (Huisgen-cikloaddíció), utóbbinak pedig egyebek mellett valamilyen aromás gyűrűvel rendelkező molekula.



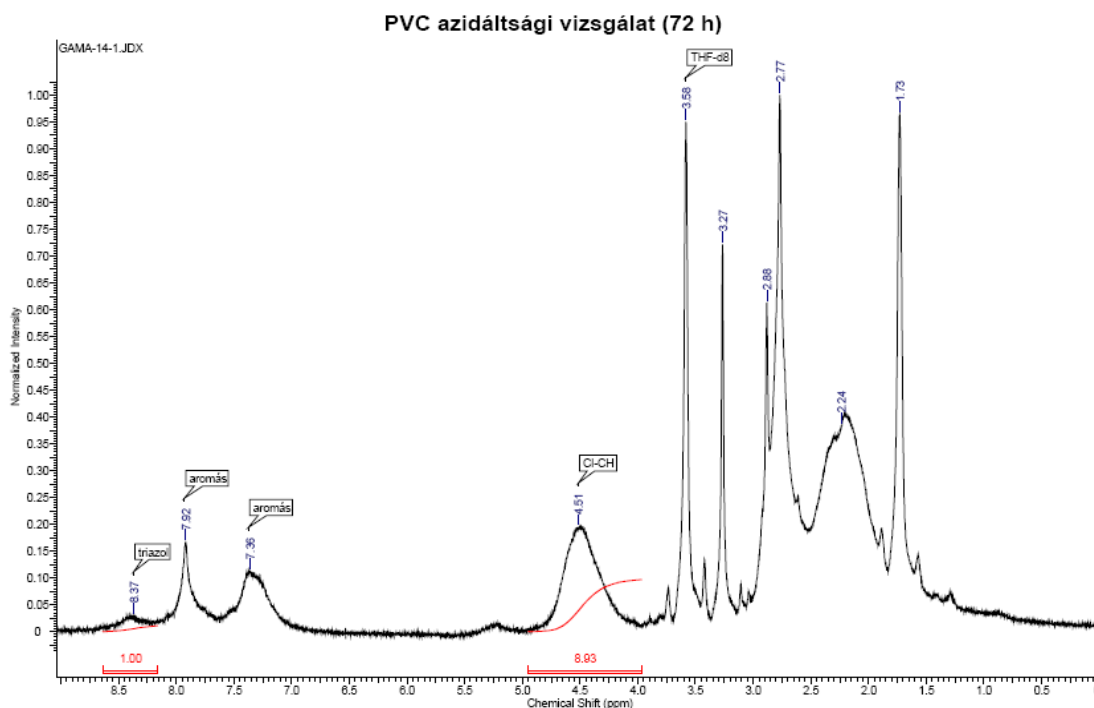
11. ábra: a fenilacetilénnel kapcsolt, részben azidált PVC  $^1\text{H-NMR}$  spektruma

A két szempont ötvözésével esett a választás a fenilacetilénre, mivel aromás gyűrűt click-reakcióval kapcsol a PVC azidált oldalláncaira. Ezáltal lehetővé vált az azidáltsági fok kvantitatív vizsgálata, ráadásul némi gyakorlati tapasztalatszerzésre is mód nyílt a PVC click reakcióinak területén. További előnyös tulajdonság, hogy nem ad nagyszámú jelet, így a főlős, zavaró jelek nem jelennek,

A kapcsolást DMF-ben végeztem, rézzel és ékszerrel meg, kapcsolt terméket először vizes metanolba próbáltam meg kicsapni, ám oldatban maradt. Ezért rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároltam az anyagot, kevés THF-ben feloldottam és hideg hexánba csaptam ki. Ezt oszlopkromatográfia és még egy hexános kicsapás követte. A korábban élénk zöld színű anyag az oszlopozás után fehér, kreppapír-állagú lett. A termék NMR-spektruma a **11. ábrán** látható. A korábbi spektrumhoz képest három új csúcs jelenik meg itt, 7 és 9 ppm között. Ezek közül a 7,37 és 7,89 ppm-nél található csúcsokat mint aromás protonokat sikerült azonosítani (szakirodalom, míg a 8,35 ppm-es csúcs (továbbiakban: T) triazol jelenlétére utal [26]. Ennek alapján számoltuk ki az azidáltsági fokot is. Mivel a triazonon egyetlen proton található, ez a csúcs megadja az átalakult oldalláncok mennyiségét. Feltételezve, hogy a reakcióidő alatt minden azidcsoport továbbalakult, a 4,5 ppm körüli sávhoz (továbbiakban: C) immár kizárólag a klór melletti protonok járulnak hozzá. Tehát a két csúcs integráljából a

$$P_{\text{azid, \%}} = \frac{T}{T + C} \cdot 100$$

összefüggés alapján kiszámítható az azidáltsági fok, mely a 4.2.2. kísérletben kapott PVC-azid esetén ~3,7%-nak adódott.



**12. ábra:** a fenilacetilénnel kapcsolt, 72 óráig azidált PVC <sup>1</sup>H-NMR spektruma

A nagyobb méretű azidálási kísérlet során az öt vett minta mindegyikét feldolgoztam, az ötödiken pedig a fenti azidáltsági vizsgálatot is sikerült elvégezni. A vizsgálat eredménye a **12. ábrán** látható. A releváns integrálok értékéből következik, hogy az azidáltsági fok ~11,2 % körüli. Ez számottevően nagyobb, mint a másik, egy éjszakás reakcióidejű kísérlet értéke. Bár Yagciék a rövidebb időt ajánlották cikkükben, ez a jelek szerint inkább szól az időmegtakarításról, mint a reakció maximális hatékonyságáról. További vizsgálatok szükségesek a témában.

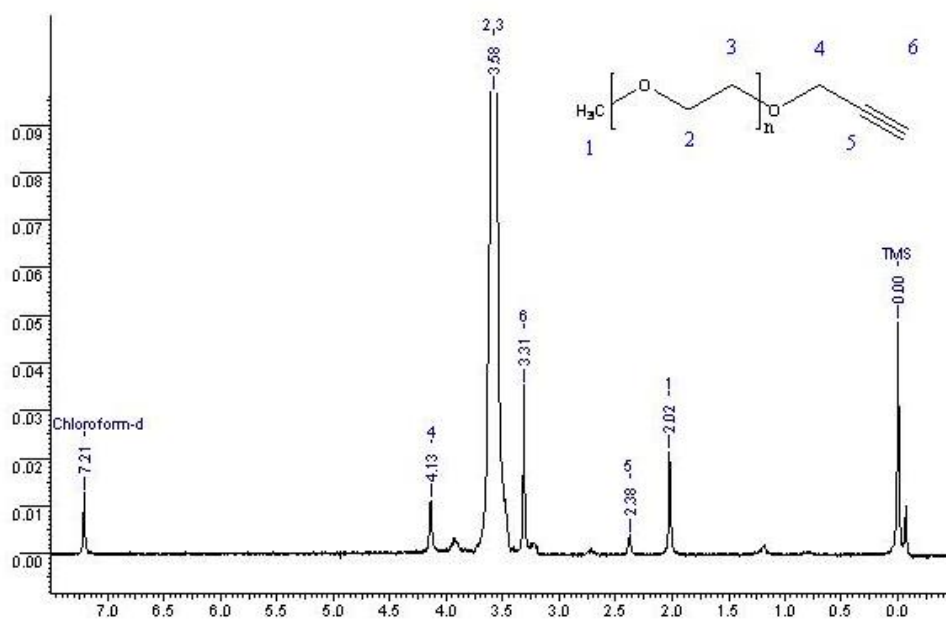
Ennél a reakciónál nem került sor a kapcsolt termékek oszlopkromatográfiás tisztítására, mivel a minta kizárólag analitikai célú. A kis mennyiségű maradék réz így nem jelent akkora zavaró hatást, hogy racionális legyen megszabadulni tőle. A minta így zöld lett, de az állaga kreppapír-szerű maradt.

Egy fontos adatról nem esett még szó, ez pedig a reakciók kitermelése. Maga a PVC azidálási reakció majdnem kvantitatív, a fenilacetilénés kapcsolás pedig közepesnek mondható kitermeléssel megy végbe. Analitikai célra (azidáltsági fok vizsgálata) véleményem szerint megfelel így is, de nagyobb mennyiségű előállításához még optimalizálásra lesz szükség. A kitermeléseket az alábbi táblázat tartalmazza. Az időfüggés vizsgálatánál a mintavétel pontatlansága (mérőhenger) miatt előfordulnak kisebb-nagyobb eltérések, de az átlagos kitermelés ott is 90% körüli az elméleti, 4 g-os partíciókra nézve.

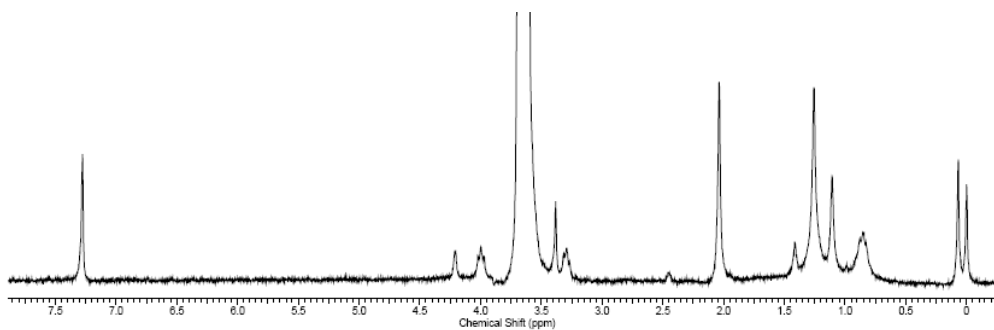
Reakció	Bemérés (g)	Várt tömeg (g)	Kapott minta (g)	Kitermelés
Azidálás (NaN <sub>3</sub> )	1,0006	1,1047	0,9941	89,0 %
Azidálás (4 h)	~4,0000	4,4160	3,9774	90,1 %
Azidálás (26 h)	~4,0000	4,4160	3,4636	78,4 %
Azidálás (44 h)	~4,0000	4,4160	4,6380	100,0 %
Azidálás (52 h)	~4,0000	4,4160	3,8404	87,0 %
Azidálás (72 h)	~4,0000	4,4160	3,9026	88,4 %
Fenilacetilén (NaN <sub>3</sub> )	0,3450	0,3450	0,1953	57,1 %
Fenilacetilén (72 h)	0,3450	0,3450	0,1010	29,3 %

## 5.2. PEG propargilálások

A laboratóriumban rendelkezésre álló 1100 és 5000 átlagos molekulatömegű metoxi-PEG minták propargilálására került sor. Mindkét anyag fehér, apró szemcsés polimer.



13. ábra: az 1100-as móltömegű PEG-CCH <sup>1</sup>H-NMR spektruma



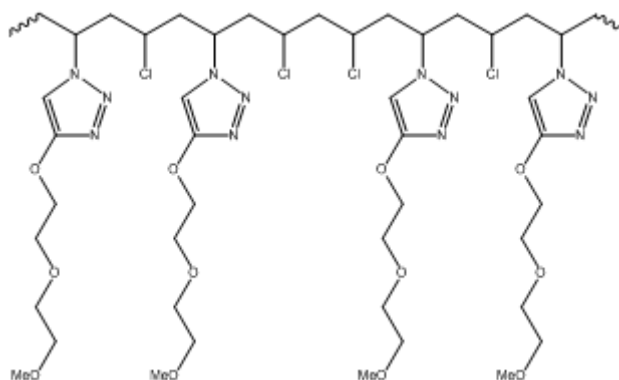
**14. ábra:** az 5000-es mólttömegű PEG-CCH  $^1\text{H-NMR}$  spektruma

Mindkét spektrumon látható a propargils csoport kapcsolódását jelző karakterisztikus csúcs 3,3 ppm-nél. Megfigyelhető az is, hogy a 3,58 ppm-nél található csúcs a vártnak megfelelően jóval nagyobb az 5000-es, mint az 1100-as PEG-nél. A kísérletek tehát sikeresnek mondhatóak, a kitermeléseket a lenti táblázatban láthatjuk.

Reakció	Bemérés (g)	Várt tömeg (g)	Kapott (g)	Kitermelés
mPEG-1100	5,5006	5,6006	2,9775	53,16 %
mPEG-5000	10,0058	10,0458	5,6023	55,77 %

### 5.3. PVC-PEG kapcsolás

A kezdetben sárgás színű reakcióelegy a reakció során megzöldült, a hexános kicsapás során olajos, sötétzöld anyag keletkezett, melynek térfogata jelentősen nagyobb a termék várt térfogatánál. Ez arra utal, hogy az így kapott anyag oldószer zárványokat tartalmaz. Vizes metanolba átcsapva az anyag feloldódik, ami hidrophil sajátságokra utal. A reakció tehát feltehetően sikeres, de a termék bepárlása, újbóli kicsapása és további vizsgálata még folyamatban van. A molekula tervezett szerkezetének egy részlete a **15. ábrán** látható.



**15. ábra:** a PVC-g-PEG szerkezete (részlet)

## **6. Összefoglalás**

### **6.1. Összefoglalás**

A dolgozatban bemutatott kutatás egy olyan új polimer előállítását célozza meg, mely egyesíti magában a PVC előnyös mechanikai és a PEG hidrophil, testbarát tulajdonságait. A megcélzott polimer előállításához egyfajta „click” reakciót, Huisgen-féle dipoláris cikloaddíciót kívánunk használni. Ehhez szükség van egy azid és egy alkin végcsoportos „alkotóelemre”.

A szintézissor első lépésében a PVC láncmenti klóratomjait cseréltük le részlegesen azidcsoportokra segítségével, majd ennek azidáltsági fokát egy új, korábban nem alkalmazott módszerrel kvantitatíve meghatároztuk. Elkezdtük továbbá az azidálás konverziójának időfüggés-vizsgálatát. Második lépésben kétféle monofunkciós PEG-et készítettünk elő a kapcsolásra egy propargilálási reakcióval.

A harmadik lépés, mely jelenleg is folyamatban van, az azidáltsági vizsgálati reakció tapasztalatait felhasználva a PVC-PEG ojtott kopolimer előállítását célozza meg. Amennyiben a reakció sikeres, szerkezeti, termoanalitikai és mechanikai vizsgálatok következnek annak eldöntésére, hogy a kapott termék milyen tulajdonságokkal rendelkezik és későbbi gyógyászati, vagy másféle felhasználásra alkalmas-e.

### **6.2. Summary**

Our research summarized in this study aims at the preparation of a new polymer, which unites PVC's beneficial mechanical and PEG's hydrophilic, biocompatible properties. For the preparation of the desired polymer, we used one of the „click” reactions, called Huisgen dipolar cycloaddition. For this, we need two „building blocks” containing an azide and an alkyne moiety.

In the first step of the synthetic route, we have substituted PVC's side chain chlorines with azide moieties, then measured its azidation degree with a novel method. Furthermore, we began the examination of the time-dependence of this reaction's conversion rate. In the second step, we prepared two kinds of monofunctional PEGs for clicking by a propargylation reaction.

The third step, work still in progress, is the click grafting of modified PVC and PEG, using the experience gained from azidation degree measurement reaction. If the method is

successful, structural, thermoanalytical and mechanical examinations will be scheduled to decide what properties the product has and whether it is suitable for later medical or other uses.

## 7. Irodalomjegyzék

- [1] Pukánszky Béla: Műanyagok 66. o. Műegyetemi Kiadó, Bp. 1991.
- [2] [en.wikipedia.org/wiki/Macromolecule](http://en.wikipedia.org/wiki/Macromolecule)
- [3] [en.wikipedia.org/wiki/PVC](http://en.wikipedia.org/wiki/PVC)
- [4] Moulay, S. *Prog. Polym. Sci.*, **2010** (35), 303-331.
- [5] [en.wikipedia.org/wiki/ Polyethylene\\_glycol](http://en.wikipedia.org/wiki/Polyethylene_glycol)
- [6] Binder, Sachsenhofer *Macromol. Rapid Commun.*, **2008** (29), 1097-1103.
- [7] [http://en.wikipedia.org/wiki/Click\\_chemistry](http://en.wikipedia.org/wiki/Click_chemistry)
- [8] Sharpless, Finn, Kolb *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40 (11), 2004-2021
- [9] Kolb et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- [10] Click chemistry: a "click" away from drug discovery, *Aldrich review*
- [11] (a) Rostovtsev, V. V. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596. (b) Tornøe, C. W. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
- [12] (a) Manetsch, R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12809. (b) Lewis, W. G. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1053.
- [13] Speers, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4686.
- [14] Alonso, F. et al. *Tetrahedron Lett.* **2009**, (50), 2358-2362.
- [15] Zhang, L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.
- [16] N. V. Tsarevsky, K. V. Bernaerts, B. Dufour, F. E. DuPrez, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2004**, 37, 9308.
- [17] Chan, Yu, Hoyle, *Chem. Commun.* **2008**, 4959–4961.
- [18] Quémener, Davis, Stenzel *Chem. Commun.*, **2006**, 5051–5053.
- [19] Kiskan, Demiray, Yagci, *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2008**, (46), 3512–3518.
- [20] É. Kiss, J. Samu, *Langmuir* **1996**, 12, 1651–1657.
- [21] É. Kiss et al., *Magyar kémiai folyóirat* **2001**, (107), 337-344.
- [22] É. Kiss, *MTA doktori értekezés tézisei.* **2007**, Budapest
- [23] (a) Matyjaszewski, Nakagawa, Gaynor *Macromol. Rapid. Commun.* **1997** (18), 1057-1066. (b) Vin van Camp szakdolgozata nyomán
- [24] Dimonie, Teodorescu, *Macromol. Rapid Commun.*, **1993** (14), 303-307.
- [25] Golas, Tsarevsky Sumerlin, Matyjaszewski, *Macromolecules.* 6451–6457 (39) **2006**.
- [26] [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=eng](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng)