

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

ILLÉS GERGELY

Új típusú amfifil polimer kotérhálók szintézise "click" kémiai kapcsolási reakcióval

Témavezetők:

Dr. Iván Béla egyetemi magántanár,
ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék
és MTA KK AKI, Polimer Kémiai és
Anyagtudományi Osztály

Szanka István tudományos segédmunkatárs
MTA KK AKI, Polimer Kémiai és Anyagtudományi
Osztály



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

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni témavezetőimnek, Dr. Iván Bélának a tudományos diákköri kutatásban való részvétel lehetőségét valamint kutatásaim során nyújtott támogatását, és Szanka Istvánnak szakmai útmutatását, jó tanácsait.

Köszönettel tartozom Szarka Györgyinek és Kasza Györgynek a gélpermeációs kromatográfiai mérésekért, Pollreisz Ferencnek a tömegspektroszkópiás mérésért, Dr. Medzihradskyné-Schweiger Hedvignek az elemanalízisekért, Szauer Juditnak a differenciális pásztázó kalorimetriás és tomogrametriás mérésekért, Wacha Andrásnak a kisszögű röntgen szórás vizsgálatokért, Mezey Péternek az UV-Vis spektroszkópiai vizsgálatokban nyújtott segítségért.

Köszönöm továbbá az ELTE TTK Kémiai Intézet Szerves Kémiai Tanszékének és az MTA Kémiai Kutatóközpont Anyag- és Környezetkémiai Intézet Polimer Kémiai és Anyagtudományi Osztályának, hogy munkám kutatási háttérét biztosították. Meg szeretném ezúton köszönni a Pázmány-Eötvös Természettudományi Információs Alapítvány támogatását is, amellyel lehetővé tette részvételemet a Magyar Kémikusok Egyesülete Vegyészkonferenciáján (Hajdúszoboszló, 2010. június 30 július 2.), ahol bemutathattam munkám eredményeit, és az ott lezajlott diskussziók igen jelentősen kihatottak az azóta végzett munkámra.

Rövidítések

AKTH	amfifil kotérháló
ATRP	atomátadásos gyökös polimerizáció (A tom T ransfer R adical P olymerization)
BA	<i>n</i> -butil-akrilát
BPY	2,2'-Bipiridil
CSBA ₉₈₀₀	9800-as számátlag molekulatömegű poli(butil-akrilát) csillag polimer
CSBA ₃₈₆₀₀	38600-as számátlag molekulatömegű poli(butil-akrilát) csillag polimer
CSBA ₉₈₀₀ -azid	9800-as számátlag molekulatömegű tetra azid poli(butil-akrilát) csillag polimer
CSBA ₃₈₆₀₀ -azid	38600-as számátlag molekulatömegű tetra azid poli(butilakrilát) csillag polimer
CSPS ₄₁₀₀	4100-as számátlag molekulatömegű poli(butil-akrilát) csillag polimer
CSPS ₄₉₀₀	4900-as számátlag molekulatömegű poli(butil-akrilát) csillag polimer
CSPS ₄₁₀₀ -azid	4100-as számátlag molekulatömegű tetra azid poli(butil-akrilát) csillag polimer
CSPS ₄₉₀₀ -azid	4900-as számátlag molekulatömegű tetra azid poli(butilakrilát) csillag polimer
DMF	dimetil-formamid
DSC	differentiális pásztázó kalorimetria
GPC	gélpermeációs kromatográfia
HMTETA	hexametil-trietilén tetramin
Me ₃ SiN ₃	azido-trimetil-szilán
MgSO ₄	magnézium-szulfát
MS	tömegspektroszkópia
NaOH	nátrium-hidroxid
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
PEG	poli(etilén-glikol)

PEG ₁₅₀₀	1500-as számátlag molekulatömegű poli(etilén-glikol)
PEG ₆₀₀₀	6000-res számátlag molekulatömegű poli(etilén-glikol)
PEG _{1500-alkin}	1500-as számátlag molekulatömegű propalgil telekelikus poli(etilén-glikol)
PEG _{6000-alkin}	6000-es számátlag molekulatömegű propalgil telekelikus poli(etilén-glikol)
PMDETA	pentametil-dietilén-triamin
PS	polisztirol
SAXS	kisszögű röntgenszórás
ST	sztírol
TBAF	tetrabutil-ammónium-fluorid
TBMPMM	1,1,1,1-tetrakis[2'-bróm-2'-metilpropioniloximetil]metán
TG	termogravimetria
THF	tetrahidrofur
UV-Vis	Ultraibolya-látható spektroszkópia
WAX	Nagyszögű röntgenszó

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	1
2. Irodalmi háttér.....	2
2.1. A kvázielő atomátadásos gyökös polimerizáció.....	2
2.2. Csillag polimerek előállítása kvázielő atomátadásos gyökös polimerizációval.....	4
2.3. "Click" kémia.....	5
2.4. Amfifil kotérhálók.....	7
3. Munkám célkitűzései.....	10
4. Kísérleti rész.....	11
4.1. Felhasznált anyagok.....	11
4.1.1. Felhasznált anyagok tulajdonságai.....	11
4.1.2. Felhasznált anyagok tisztítása.....	13
4.2. Polimerek szintézise.....	14
4.2.1. Az 1,1,1,1-tetrakis[2'-bróm-2'-metil-propioniloxi-metil]metán iniciátor szintézise.....	14
4.2.2. Csillag polimerek szintézise kvázielő atomátadásos gyökös polimerizációval.....	16
4.2.2.1. Poli(<i>n</i> -butil-akrilát) csillag polimerek szintézise.....	16
4.2.2.2. Polisztirol csillag polimerek szintézise.....	18
4.2.3. Csillag polimerek láncvégének módosítása szubsztitúciós reakcióval.....	20
4.2.4. Propargil telekelikus poli(etilén-glikol) előállítása.....	23
4.2.5. Új típusú amfifil polimer kotérhálók szintézise "click" kémiával.....	25
4.3. Analízis módszerek.....	30
4.3.1. Gélpermeációs kromatográfia.....	30
4.3.2. Mágneses magrezonancia.....	30
4.3.3. Tömegspektroszkópia.....	30
4.3.4. Differenciális pásztázó kalorimetria.....	31
4.3.5. Termogravimetria.....	31
4.3.6. Elemanalízis.....	31
4.3.7. Duzzadási fok meghatározása.....	32
4.3.8. Kisszögű röntgenszórás (Small-angle X-ray scattering, SAXS).....	32
4.3.9. Gyógyszer kibocsátás mérése ultraibolya-látható (UV-Vis) spektroszkópiával....	33
5. Eredmények.....	34
5.1. Az 1,1,1,1-tetrakis[2'-bróm-2'-metilpropioniloximetil]metán iniciátor szintézise.....	34
5.2. Csillag polimerek szintézise.....	36
5.2.1. Csillag <i>n</i> -butil-akrilát polimerek szintézise atomátadásos gyökös polimerizációval.....	36
5.2.2. Csillag polisztirol szintézise atomátadásos gyökös polimerizációval.....	38
5.3. Csillag polimerek láncvégének módosítása szubsztitúciós reakcióval.....	40
5.4. Poli(etilén-glikol) funkcionálizálása.....	42
5.5. Új típusú amfifil polimer kotérhálók szintézise "click" kapcsolási reakcióval.....	47
5.5.1. Kis- és nagyszögű röntgenszórás vizsgálat.....	48
5.5.2. Teofillin leadás vizsgálata UV-Vis spektroszkópiával.....	49
5.5.3. Differenciális pásztázó kalorimetriás és termogravimetriás vizsgálatok.....	50
5.5.4. A polimer kotérhálók duzzadása.....	53
5.5.5. Elemanalízis vizsgálat.....	54
6. Összefoglalás.....	55
7. Irodalomjegyzék.....	57

1. Bevezetés

A XX. század első felében forradalmi átalakulást eredményezett a szintetikus polimerek megjelenése. Baekland 1907-es polikondenzációs polimerre történt szabadalmának beadása után rohamos fejlődésnek indult a műanyagok elterjedése. A robbanásszerű fejlődéshez nagyban hozzájárult Hermann Staudinger német kémikus 1922-es felfedezése, miszerint számos szerves anyag például kaucsuk, nagyon hosszú molekulaláncokból makromolekulákból áll. Felfedezéséért 1953-ban Nobel-díjat kapott. A polimerek jelenléte gyakori környezetünkben, találkozunk velük a közlekedésben, az informatikában, a gyógyászatban, az elektrotechnikában, a nanotechnológiában, a biotechnológiában, a környezetvédelemben, az energiatermelésben, építőiparban és a hadiiparban is. Ezen széles körű felhasználás azt eredményezte, hogy 1950-től napjainkig 1 millióról 230 millió tonnára nőtt a világ éves műanyag termelése.

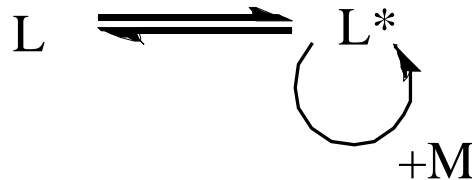
Az elmúlt években a polimer kotérhálók, ezen belül az amfifil kotérhálók (AKTH) iránti érdeklődés - hazai és nemzetközi viszonylatban - ugrásszerű növekedésnek indult. Az AKTH-k különleges fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkező anyagok, amelyek egymással nem elegyedő hidrofil és hidrofób láncok kovalens kötésű összekapcsolódásával jönnek létre. Amfifil jellegükből adódóan poláris és apoláris oldószerekben egyaránt jól duzzadnak, eközben mikroszerkezetüket megőrzik, és vannak köztük olyanok, amelyek környezeti hatásokra (hőmérséklet változás, pH változás, ionerősség változása) szerkezetüket reverzibilisen változtatják, azaz „intelligens” viselkedést mutatnak. Az AKTH-k nanotechnológiai alkalmazásokon kívül, szövetbarát tulajdonságuknak köszönhetően felhasználhatók implantátumok, szabályzott gyógyszerhordozók és szövetpótló anyagok előállítására is.

Munkám során előállított tetrafunkciós iniciátorhoz atomátadásos gyökös polimerizációval *n*-butil-akrilát és polisztirol monomer egységeket kapcsoltam, úgynevezett „core first” (a „mag először”) módszerrel. Ekkor különböző számátlag molekulatömegű négykarú csillag polimereket kaptam, amelyek bróm láncvégét szubsztitúciós reakcióval azid csoportra cseréltem. Ezt követően különböző számátlag molekulatömegű poli(etilén-glikol) láncvégmódosítása eredményeként propalgil telekelikus PEG-eket kaptam. Az azidált csillag polimereket Huisgen „click” kémiás eljárással összekapcsoltam propalgil telekelikus PEG-ekkel. A „click” kapcsolások eredményeként több eltérő szerkezetű AKTH-t kaptam. A témához fűződő hazai és nemzetközi irodalom alapos áttanulmányozása után kijelenthetjük, hogy eddig még senki nem állított elő ezzel a módszerrel amfifil polimer kotérhálót.

2. Irodalmi háttér

2.1. A kváziélő atomátadásos gyökös polimerizáció

A kváziélő polimerizációkban az iniciált lánc mindaddig növekszik, amíg monomer található a rendszerben. Kváziélő polimerizációk során láncátadás és irreverzibilis lánczáródás nem megy végbe. Reverzibilis láncátadási és lánczáródási lépés azonban végbemehet, mivel a terminálódott lánc (L) monomer (M) jelenlétében növekedésre képes lánccá (L*) alakulhat. A kváziélő polimerizáció mechanizmusa az **1. ábrán** látható.

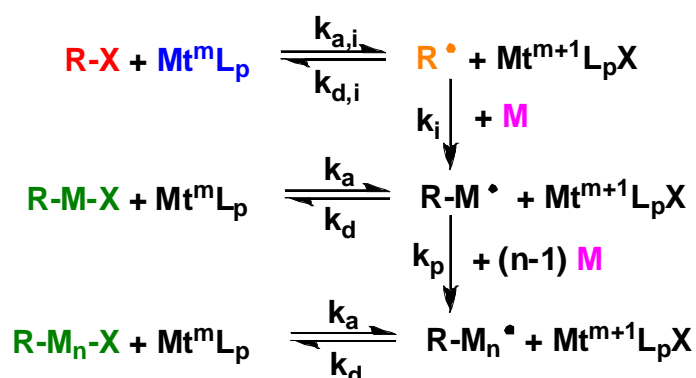


1. ábra: A kváziélő polimerizáció általános mechanizmusa.

Ha a láncnövekedés gyökös intermedieren keresztül megy végbe, gyökös polimerizációról beszélünk. A gyökös polimerizációnak négy elemi lépése van: iniciálás, láncnövekedés, lánczáródás, láncátadás. Az iniciálás során gyökök képződnek, melyek monomer molekulákhoz kapcsolódnak addíciós reakcióval. Láncnövekedéskor újabb monomer molekulákra addicionálódnak a gyökök, növelve a lánc hosszúságát. Lánczáródás során két gyök összekapcsolódásával növekedésre képtelen lánc jön létre. Láncátadáskor a növekedés képessége a láncvivő gyökről egy másik gyökre tevődik át, a lánc tovább növekszik egy másik gyökön keresztül.

A kváziélő polimerizációk és gyökös polimerizációk jellemzőit egyaránt hordozó polimerizációkat, kváziélő gyökös polimerizációnak nevezzük. A kváziélő gyökös polimerizációk egyik fajtája a kváziélő atomátadásos gyökös polimerizáció (ATRP = Atom Transfer _). Felfedezése a múlt század végére tehető [1,2], Wang, Matyjaszewski és Sawamoto nevéhez fűződik. Megjelenése után az egész világon hamar elterjedt és mai napig előszeretettel alkalmazzák [3]. Ennek oka a polimerizálható monomerek nagy száma és az alkalmazható reakciókörülmények széles skálája.

Atomátadásos gyökös polimerizáció esetén átmenetifém katalízis biztosítja az inaktív és aktív láncok közötti egyensúlyt. Az ATRP mechanizmusát az **2. ábra** szemlélteti. Ahol R-X az iniciátor molekula, X az iniciátorhoz kapcsolódó lehasítható halogénatom (Cl vagy Br), Mt^mL_p az átmenetifém-komplex, amelyben m az átmenetifém oxidációs száma, $R\cdot$ az iniciátorból keletkező aktív szabad gyök, M a telítetlen kettős kötással rendelkező monomer molekula, R-M-X a növekedésre képtelen polimer lánc, R-M \cdot pedig az aktív, növekedésre képes speciész.



2. ábra: A kvázielő atomátadásos gyökös polimerizáció (ATRP) mechanizmusa

Az ATRP első lépése a halogéntartalmú iniciátor és az átmenetifém-komplex redoxireakciója. Az első lépés során az iniciátor molekula homolízisekor leszakad a halogénatom és egy reaktív szabad gyök keletkezik. Az átmenetifém-komplex oxidációs száma egyel megnő, mert a leszakadt halogénatom hozzákapcsolódik. Eután a reaktív szabad gyök egy monomer molekulával reagál, majd az átmenetifém-komplexről a halogénatom visszakerül az aktív további növekedésre képes speciészre, miközben egy növekedésre képtelen halogénatommal terminált polimer lánc keletkezik. Ez a folyamat mindaddig folytatódik, amíg a monomer egységek el nem fogyanak. A monomer egységek elfogyása után, a lánc végén további növekedésre képes X halogénatomok találhatóak.

Általánosságban a kvázielő atomátadásos gyökös polimerizáció sebességét (R_p) legjobban a Matyjaszewski-féle kinetikai egyenlet, az **(1) egyenlet** írja le [4].

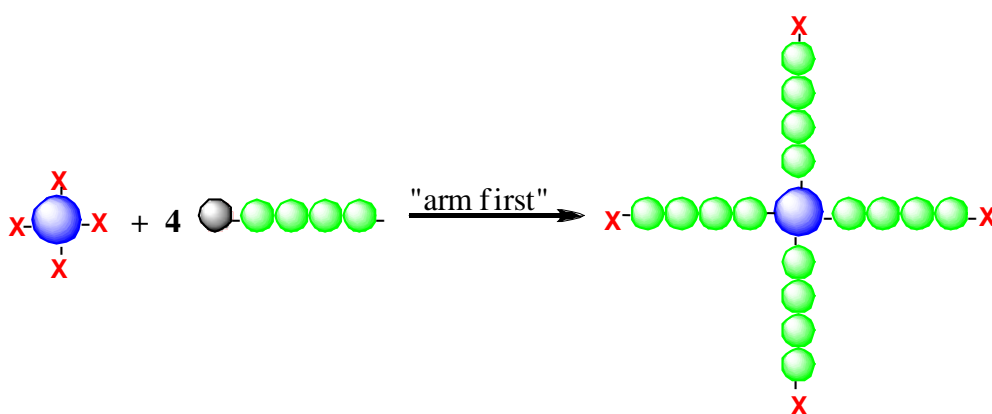
$$R_p = k_p \frac{k_a}{k_d} \cdot [R-X] \cdot [M] \cdot \frac{[Mt^mL_p]}{[Mt^{m+1}L_pX]} \quad (1)$$

Homogén fázis esetén a polimerizáció sebessége egyenesen arányos az iniciátor [R-X], a monomer [M] és az oxidált illetve redukált átmenetifém-komplexek arányával [Mt^mL_p], [Mt^{m+1}L_pX]. Ennek oka valószínűleg az, hogy az irreverzibilis lánczáródás kismértékben végbemegy.

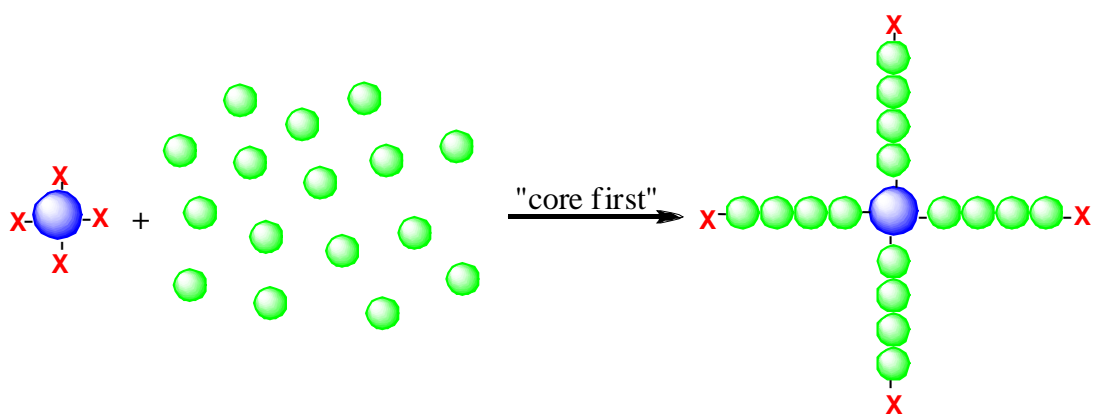
Az ATRP során különféle iniciátorokat alkalmazhatunk. Ezek lehetnek mono-, bi-, tri- illetve polifunkciósak is. Az ATRP-vel létrehozott polimerek esetén lehetőségünk van a polimer lánc végére funkciós csoport beépítésére [5] vagy a lánc végi halogén csoport lecserélésére [6,7]. Esetemben – mint később tárgyalni fogom – a láncvégi Br atomokat azid csoportokra cseréltem. Kváziélő atomátadásos gyökös polimerizáció során átmenetifém-halogenideket használnak katalizátorként, megfelelő komplexképzővel. Leggyakrabban réz-, rutérium-, nikkel-, vas-, molibdén-, ródium- és palládiumhalogenideket alkalmaznak [8-10].

2.2. Csillag polimerek előállítása kváziélő atomátadásos gyökös polimerizációval

Két lehetséges módszert ismerünk csillag polimer szintézisre atomátadásos gyökös polimerizációval. Az egyik az úgynevezett „arm first” módszer [11,12], melynél először a csillag polimer karjait állítjuk elő. Majd ezeket a karokat kapcsoljuk a maghoz **3. ábra**. A másik a „core first” módszer [13-15], amelynél először előállítjuk a csillag polimer magját képező iniciátort és ehez monomeregységeket kapcsolunk (**4. ábra**). Ezek az egymáshoz kapcsolódó monomeregységek alkotják a csillag polimer karjait, a karok hossza a monomer mennyiségétől függ. Mindkét módszerrel szűk molekulatömeg-eloszlású csillag polimereket kapunk, de a „core first” módszerrel szintetizált polimerek szerkezete jobban meghatározható. Ebből a megfontolásból, a négyágú csillag polimereket „core first” módszerrel állítottam elő.



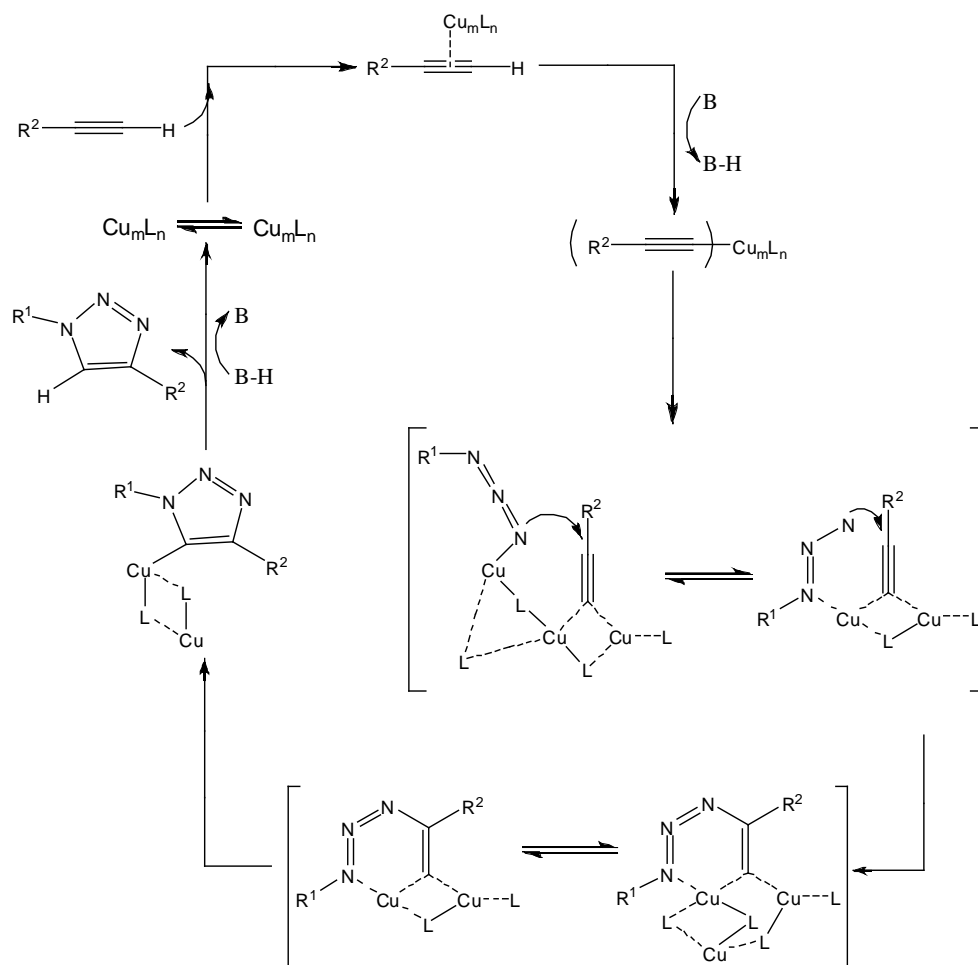
3. ábra: Az „arm first” módszer, a kész karok kapcsolódnak a maghoz.



4. ábra: A „core first” módszer, a maghoz monomeregységek kapcsolódnak.

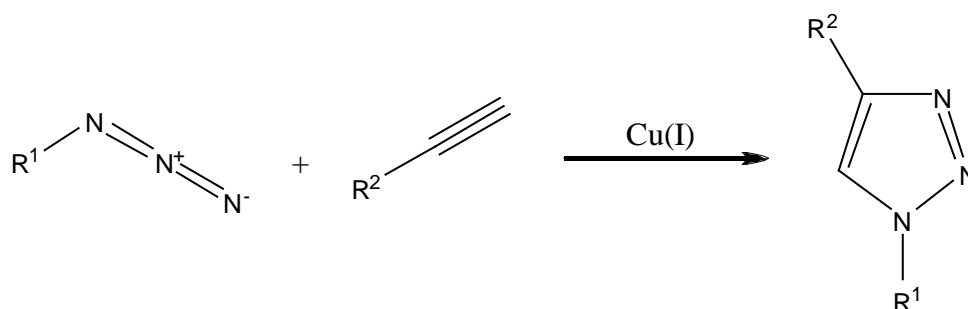
2.3. ”Click” kémia

A „click” kémia alapjait K. Barry Sharpless és munkatársai fektették le 2001-ben [16]. Munkájuk során abból indultak ki, hogy a gyógyszer- és biomolekulák nagy része több egyszerű molekulából épül fel. A ”click” kémia módszerével ezekből az egyszerű molekulákból moduláris felépítésű molekulák állíthatók elő. A ”click” reakciók legfontosabb előnyei az enyhe reakciókörülmények, a széles körű alkalmazhatóság, oxigénre, vízre nem érzékenyek, veszélytelen közti termékek képződése mellett nagy kitermeléssel stabil termékek keletkeznek, általában oldószermentes közegben vagy veszélytelen oldószerben zajlik a reakció. Előnyös tulajdonságai miatt a kémia számos területén használják, például a polimer kémiában, a gyógyszerkutatásban, különféle szintéziseknél. Az önmagukkal reagáló vagy Cu(I)-el komplexet képező funkciós csoportok nem kapcsolhatóak ”click” módszerrel. Az azidok, alkinok, alkének, cianidok és tiolok azonban könnyedén reagálnak. Az azidok és alkének közötti ”click” reakció mechanizmusa az **5. ábrán** látható.



5. ábra: Az azidok és alkinek közötti "click" reakció mechanizmusa.

Azokat a "click" reakciókat, amelyekben a keletkezett molekula összegképlete megegyezik a kiindulási molekulák összegképleteinek összegével tiszta fúziós folyamatoknak nevezzük. Ilyen fúziós folyamat például a Huisgen-féle 1,3-dipoláris cikloaddíció terminális azidok és alkinek között [17]. A Huisgen-féle cikloaddíció a **6. ábrán** látható. Mint a későbbiekben látjuk, azid és alkin végű polimerek reakcióját vizsgáltam Cu(I) katalizátor alkalmazásával.

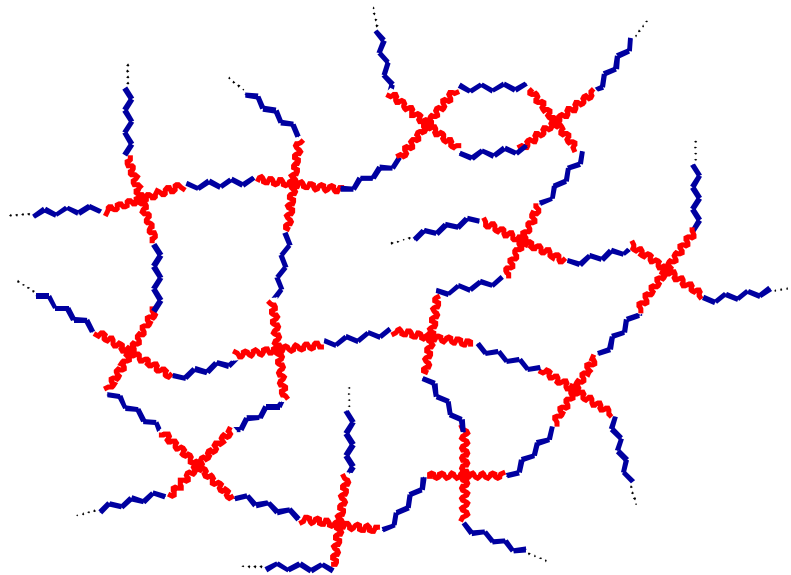


6. ábra: A Huisgen-féle 1,3 dipoláris cikloaddíció egyenlete.

2.4. Amfifil kotérhálók

Azokat a makromolekulákat nevezzük polimer térhálóknak [18], amelyek lineáris polimer láncait keresztkötő egységek kapcsolják össze, és ezeknek a kötéseknek köszönhetően olyan oldószerben sem oldódnak fel, amelyek a lineáris polimer láncot vagy a keresztkötő egységet jól oldják. Polimer térhálót előállíthatunk mono- és multifunkciós monomerek polimerizációjával vagy már meglévő polimerek és bi- vagy multifunkciós keresztkötők összekapcsolásával. Amennyiben eltérő tulajdonságú polimer láncok kovalens kötéssel kapcsolódnak össze, polimer kotérhálók jönnek létre.

A polimer kotérhálók speciális esetének tekinthetők az amfifil kotérhálók [19,20]. Szerkezeti felépítésüket megvizsgálva hidrofil és hidrofób egységek kapcsolódnak össze kovalens kötéssel. Az AKTH-k általános szerkezete a **7. ábrán** látható.



7. ábra: Az AKTH-k egy lehetséges szerkezeti felépítése négyágú csillag polimerekből

A fenti ábrán a kék színű vonalak a keresztkötő hidrofób egységeket, míg a piros vonalak a hidrofil polimer láncokat jelölik. Amfifil kotérhálóknak szerkezetükből adódóan az a jellegzetes tulajdonságuk van, hogy apoláris és poláris oldószerekben is képesek duzzadni. A duzzadás során megőrzik mikroszerkezetüket, megfelelő polimerek esetén „intelligens” viselkedést mutatnak és mindemellett biokompatibilisek is lehetnek. Ezeknek a tulajdonságoknak köszönhetően, hogy ilyen nagy figyelem irányul újabban az ilyen anyagok felé.

Az amfifil kotérhálóknak többféle előállítási módját ismerjük. Előállíthatunk AKTH-t egy bifunkciós makromolekula és kis molekulatömegű monomerek kopolimerizációjával [21,22], vagy monomerek és térhálósítószer élő polimerizációjával [23-25]. Amfifil kotérhálót hozhatunk létre úgy is, ha már meglévő, megfelelően funkcionált hidrofil, illetve hidrofób láncokat kapcsolunk össze lánc-lánc kapcsolással. Az előbb említett előállítási módszerek sikerességének feltétele, hogy a hidrofil és hidrofób egységek között megfelelő számú keresztkötés (minimum kettő) alakuljon ki, a térháló képződése során ne lépjen fel fázisszeparáció, és szükséges egy megfelelő oldószer, amelyben mindkét szegmens, a hidrofil illetve a hidrofób rész is jól oldódik. Amennyiben ezek a feltételek teljesülnek a térhálósításuk bármely módszerrel eredményes lesz.

Az amfifil kotérhálók hidrofób és hidrofil szegmensei kovalens kötéssel kapcsolódnak egymáshoz. Ebből adódik, hogy az ellentétes viselkedésű hidrofób illetve hidrofil szegmensek makroszkópikus fázisszeparációja nem történhet meg. Transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) [26,27], kisszögű röntgenszórásos (SAXS) [27,28], kisszögű neutronszerzéses (SANS) [26], valamint atomerő mikroszkópiás (AFM) [27,30] vizsgálatokkal bebizonyították, hogy a fázisszeparáció mégis jelen van, de nem a makroszkópikus, hanem a nanométeres tartományban. A fázisszeparáció nanométeres jelenléte bizonyítható még mágneses magrezonancia [28], differenciális pásztázó kalorimetria [29] és termogravimetriai [30] vizsgálatokkal is.

Az AKTH-k legfontosabb tulajdonsága az eltérő filicitásukból adódó képesség, miszerint apoláris és poláris oldószerekben egyaránt képesek duzzadni. Az eltérő filicitásuknak köszönhető, hogy duzzadáskor szakítószilárdságuk alig csökken. Ez azért van, mert csak az egyik szegmensük lesz szolvatált állapotban, a másik szegmensnek pedig duzzasztás közben nem csökkenhet a szakítószilárdsága, mivel nem kerül szolvatált állapotba. A szerkezeti változás a hidrofób láncok szolvatációjakor kisebb [31], tehát apoláros oldószerekben való duzzasztás esetén a szakítószilárdság kevésbé csökken, mint amikor poláros oldószerekben duzzasztunk. Másik előnyös tulajdonságuk a biokompatibilitásuk. Ez onnan ered, hogy a AKTH-k képesek a közeghez alkalmazkodni, gyors szerkezeti átalakulási képességüknek köszönhetően („intelligens viselkedés”) felületi feszültségüket csökkenteni. Az amfifil kotérhálók tulajdonságát nagyban befolyásolja az is, hogy milyen anyagokból, milyen oldószerben és milyen körülmények között állítjuk elő őket.

Az előző bekezdésben leírt tulajdonságaiknak köszönhetően az amfifil kotérhálók felhasználása igen széles körben terjedt el napjainkra. AKTH-kat felhasználhatunk napelemekben, nanoreaktorokban, különféle membránokhoz, biokompatibilitásuknak köszönhetően csont-, porc-, és ér pótló anyagként, szabályzott gyógyszerleadó anyagként és a nanotechnológia egyéb területein is.

3. Munkám célkitűzései

Napjainkra a polimer kémia iránti érdeklődés hazai és világviszonylatban egyaránt igen jelentős, és úgy tűnik, az idő előre haladásával még jelentősebb lesz. Ezt bizonyítja az a tény, hogy a világ éves műanyag termelése az elmúlt 60 évben 1-ről 230 millió tonnára nőtt. A termelés növekedésének velejárója, hogy folyamatosan újabb és újabb termékek jelennek meg a polimer kémia minden területéről, és a legváltozatosabb tulajdonságú új polimerek látnak napvilágot. A különféle polimer szerkezetek közül az egyik legnagyobb érdeklődést kiváltó csoport a láncvégi funkciós csoporttal rendelkező makromolekulák alkotják.

Munkám során a polimer kémia két ágával foglalkoztam és végezetül a két ágat kombináltam egymással. Egyik ág a csillag polimerek szintézise volt. Először egy tetrafunkciós iniciátort állítottam elő, majd ebből az iniciátorból kiindulva n-(butil-akrilát) és polisztirol monomerek segítségével különböző számátlag molekulatömegű csillag polimereket szintetizáltam kváziélő atomátadásos gyökös polimerizációval. A másik ág a polimer kémia viszonylag fiatalnak mondható ága, az amfifil polimer kotérhálók „click” kémiával történő előállítás volt. A két ágat oly módon párosítottam össze, hogy megfelelően funkcionált különböző számátlag molekulatömegű csillag polimereket szintén megfelelően funkcionált különböző számátlag molekulatömegű poli(etilén-glikol) szegmensekkel kapcsoltam térhálóvá. A csillag polimerek és PEG-ek különböző variációiból több, új típusú amfifil kotérhálót állítottam elő.

Az előállított iniciátort ^{13}C -NMR és ^1H -NMR, valamint tömegspektroszkópia (MS) vizsgálatoknak vettem alá. A makromolekulák molekulatömegét gélpermeációs kromatográfia (GPC) segítségével határoztam meg. Az AKTH-k szerkezetének jellemzésére elemanalízis, ^1H -NMR, differenciális pásztázó kalorimetria (DSC), termogravimetria (TG), kissetű röntgen (SAXS), gyógyszer leadási és duzzadási vizsgálatokat végeztem.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok

4.1.1. Felhasznált anyagok tulajdonságai

Az **1-6. táblázatokban**, a munkám során végrehajtott szintézisekhez, végcsoport módosításokhoz, térhálósításokhoz felhasznált anyagokat mutatom be, főbb tulajdonságaik feltüntetésével.

1. táblázat: Az iniciátor szintézishez felhasznált anyagok és tulajdonságaik.

Név	M (g/mol)	Tisztaság	Fp (°C)	Op (°C)	ρ (g/cm ³)	Gyártó
Pentaerithritol	136,15	$\geq 99\%$	276	253-258	-	Aldrich
α -Bróm-izobutilsav	167,01	98%	198-200	48	-	Aldrich
p-toluolszulfonsav	190,22	98,5%	-	103-106	-	Aldrich
Toluol	92,14	99,9%	110-111	-93	0,864	Aldrich

2. táblázat: A poli(butil-akrilát) csillag polimer szintézishez felhasznált anyagok és tulajdonságaik.

Név	M (g/mol)	Tisztaság	Fp (°C)	Op (°C)	ρ (g/cm ³)	Gyártó
L-aszkorbinsav	176,12	99+%	-	193	-	Aldrich
CuBr	143,45	98%	-	504	4,710	Aldrich
HMTETA	230,40	97%	-	-	0,847	Aldrich
TBMPMM	732,09	-	-	-	-	-
n-butil-akrilát	128,17	99+%	145	-	0,894	Fluka
Anizol	108,14	99%	154	-37	0,995	Aldrich

3. táblázat: A polisztirol csillag polimer szintézishez felhasznált anyagok és tulajdonságaik.

Név	M (g/mol)	Tisztaság	Fp (°C)	Op (°C)	ρ (g/cm ³)	Gyártó
CuBr	143,45	98%	-	504	4,710	Aldrich
BPY	156,19	99+%	273	70-73	-	Aldrich
TBMPMM	732,09	-	-	-	-	-
sztirol	128,17	99+%	145-146	-31	0,909	Aldrich
DMF	108,14	99%	153	-61	0,944	Aldrich

4. táblázat: A csillag polimer végcsoport módosításához felhasznált anyagok és tulajdonságaik.

Név	M (g/mol)	Tisztaság	Fp (°C)	Op (°C)	ρ (g/cm ³)	Gyártó
Me ₃ SiN ₃	115,21	95%	92-95	-	0,876	Aldrich
TBAF	261,47	-	-	-	0,903	Aldrich
THF	72,11	99%	65-67	-108	0,890	Spektrum 3D
CSBA ₉₈₀₀	9800	-	-	-	-	-
CSBA ₃₈₆₀₀	38600	-	-	-	-	-
CSPS ₄₁₀₀ -azid	4100	-	-	-	-	-
CSPS ₄₉₀₀ -azid	4900	-	-	-	-	-

5. táblázat: A PEG végcsoport módosításához felhasznált anyagok és tulajdonságaik.

Név	M (g/mol)	Tisztaság	Fp (°C)	Op (°C)	ρ (g/cm ³)	Gyártó
Propargil-bromid	118,96	80%	88-90	-	1,335	Aldrich
NaOH	40,01	99%	-	318	-	Reanal
PEG ₁₅₀₀	1500	-	-	-	-	Aldrich
PEG ₆₀₀₀	6000	-	-	-	-	Fluka
Toluol	92,14	99,9%	110-111	-93	0,864	Aldrich

6. táblázat: A térhálósításhoz felhasznált anyagok és tulajdonságaik.

Név	M (g/mol)	Tisztaság	Fp (°C)	Op (°C)	ρ (g/cm ³)	Gyártó
CSBA ₉₈₀₀ -azid	9800	-	-	-	-	-
CSBA ₃₈₆₀₀ -azid	38600	-	-	-	-	-
CSPS ₄₁₀₀ -azid	4100	-	-	-	-	-
CSPS ₄₉₀₀ -azid	4900	-	-	-	-	-
PEG ₁₅₀₀ -alkin	1500	-	-	-	-	-
PEG ₆₀₀₀ -alkin	6000	-	-	-	-	-
L-askorbinsav	176,12	99+%	-	193	-	Aldrich
PMDETA	173,3	99%	-	-	0,830	Aldrich
CuCl	98,99	99+%	-	430	4,14	Aldrich
Toluol	92,14	99,9%	110-111	-93	0,864	Aldrich

4.1.2. Felhasznált anyagok tisztítása

Toluol: A tisztítandó toluolt fém nátrium és benzofenon jelenlétében N_2 atmoszféra alatt 4 órán keresztül refluxáltam, majd desztilláltam. Desztilláció után N_2 atmoszféra alatt sötét helyen tároltam.

THF: A tisztítandó tetrahidrofuránt 24 órán keresztül lítiumalumínium-hidriden tartottam, majd pár óra refluxolás követően N_2 atmoszféra alatt desztilláltam. A desztillálást követően azonnal felhasználtam.

Butil-akrilát: A felhasználni kívánt butil-akrilátot 1 napon keresztül CaH_2 -en kevertetem, majd Ar atmoszférában vákuumdesztilláltam. Felhasználásig inert atmoszféra alatt tároltam.

CuBr és CuCl: Jégeccettel 1 napon át kevertetem, ezután N_2 atmoszféra alatt üvegszűrőn szűrtem, mostam háromszor abszolút etanollal, hatszor dietiléterrel. A mosást követően sötét helyen tároltam.

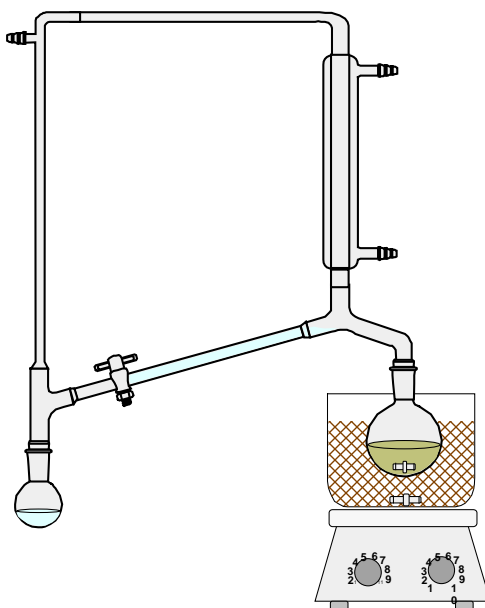
Sztirol: A polimerizációhoz használt sztirolt néhány órán keresztül kevertetem CaH_2 -en, majd Ar atmoszférában vákuumdesztilláltam.

DMF: Az oldószerként használt dimetilformamidet egy éjszakán át kevertetem CaH_2 -en, majd Ar atmoszférában vákuumdesztilláltam.

4.2. Polimerek szintézise

4.2.1. Az 1,1,1,1-tetrakis[2'-bróm-2'-metil-propioniloxi-metil]metán iniciátor szintézise

Munkám első lépéseként, négy darab funkciós csoportal rendelkező tetrafunkciós iniciátort, 1,1,1,1-tetrakis[2'-bróm-2'-metil propioniloxi metil] metánt, röviden TBMPMM-et állítottam elő észteresítési reakcióval. Az iniciátor szintézist, a **8. ábrán** látható készülékben végeztem.



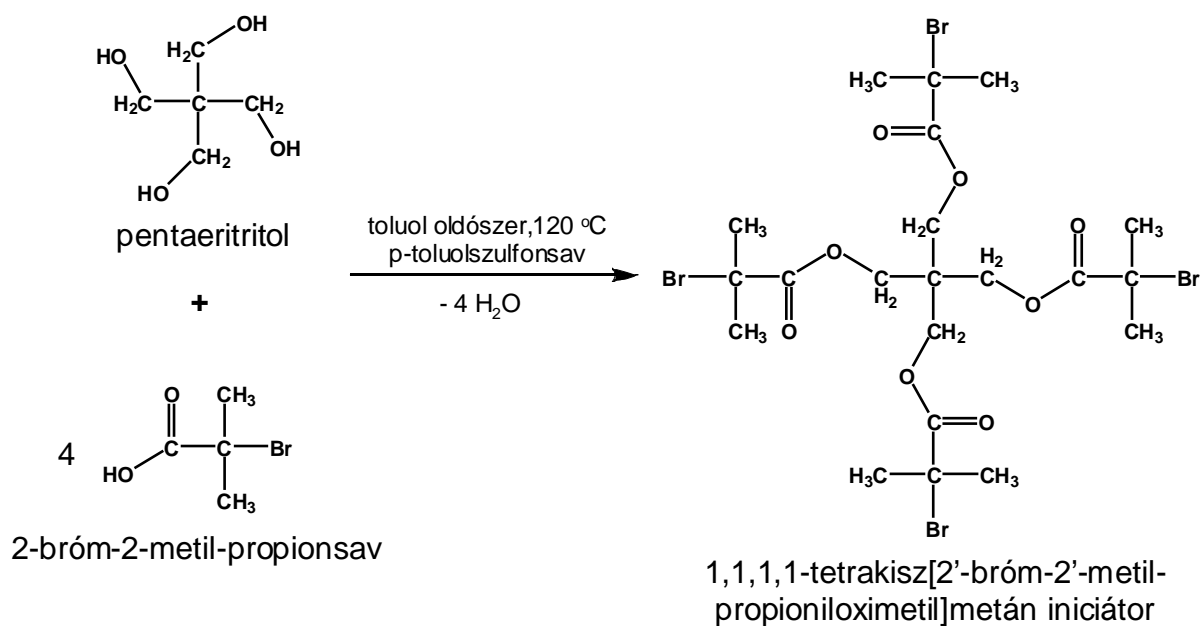
8. ábra: Desztilláló készülék.

Az összeszerelést követően a desztilláló készüléket N_2 gázzal öblítettem át, ezután egy 500 cm^3 -es lombikba a receptnek megfelelő arányban [32], pentaeritritolt, α -bróm-izobutylsavat, p-toluolszulfonsavat és 4.1.2. fejezetben leírtak alapján tisztított toluolt mértem be. Az azeotrópos desztilláció során Dean-Stark feltétet használtam, így az észteresítéskor keletkezett vizet könnyen el tudtam távolítani. A 3 napon keresztül $110\text{ }^\circ\text{C}$ -on zajló reakcióhoz a folyamatos kevertetést és a fűtést, fűthető mágneses keverővel míg a $15\text{ }^\circ\text{C}$ -os hűtővíz hőmérsékletét kriosztáttal biztosítottam. A felhasznált anyagok anyagmennyiség arányait és pontos tömegét a **7. táblázat tartalmazza**, a reakció egyenlet pedig a **9. ábrán** látható.

7. táblázat: A TBMPMM iniciátor szintézis során bemért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	Bemért tömeg / g
Pentaeritritol	5	6,8	6,77
2-bróm-2-metil-propionsav	25	42	42,40
p-toluolszulfonsav	1	2	2,03
Toluol (oldószer)	-	173	172,98

A reakció leállítását követően a TBMPMM-et először 5x60 cm³ 2 m/m%-os NaOH oldattal, majd 3x60 cm³ desztillált vízzel extraháltam. Ezt követően a felső toluolos fázist MgSO₄-on szárítottam egy éjszakán át. A víz megkötését követően a MgSO₄-ot redős szűrővel szűrtem, majd az oldószerként használt toluolt, rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam. Az így kapott halványsárga szilárd terméket 40 °C -os metanolban átkristályosítottam, a kivált fehér kristályokat szűrés után vákuumszárító szekrényben szárítottam.



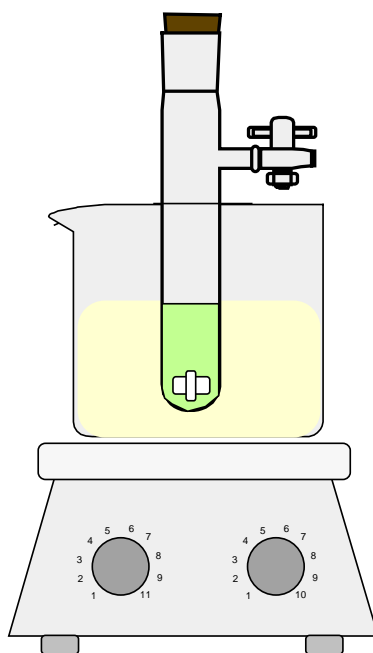
9. ábra: Az iniciátor szintézis reakcióegyenlete.

4.2.2. Csillag polimerek szintézise kvázielő atomátadásos gyökös polimerizációval

Csillag polimerek előállítására két módszert alkalmaztam, egyikben HMTETA komplexképzőt és anizol oldószert, a másikban DMF oldószert valamint bipiridil komplexképzőt használtam. Különbség még a két módszer között, hogy az anizolban lejátszódó polimerizációnál *n*-butil-akrilát monomert, míg a toluolban lejátszódónál polisztirolt alkalmaztam. Mindkét módszerrel két-két különböző számú átlag molekulatömegű négykarú csillag polimert szintetizáltam.

4.2.2.1. Poli(*n*-butil-akrilát) csillag polimerek szintézise

Az első módszerrel két különböző számú átlag molekulatömegű csillag polimert állítottam elő atomátadásos gyökös polimerizációval [33]. A készülék rajza az **10. ábrán** látható.



10. ábra: A poli(*n*-butil-akrilát) csillag polimer szintéziséhez használt készülék.

Schlenk edénybe bemértem az anizol oldószert, a TBMPMM iniciátort, a CuBr katalizátort, az L-aszkorbinsavat és a *n*-butil-akrilát monomert. A CuBr-ot és a BA-ot az előző fejezetben leírt módon tisztítottam (ld. 4.1.2. Felhasznált anyagok tisztítása). Bemérés után a reakcióedényt szeptummal lezártam és szárazjeges hűtéssel kifagyasztottam. A Schlenk edény csapján keresztül argon gázt vezettem a reakcióterbe, majd vákuummal leszívattam. Ezt az oxigénmentesítési műveletet 5-ször megismételtem. Végül a Schlenk edény csapjának

elzárása után, a szeptumon keresztül fecskendő segítségével beadagoltam a HMTETA komplexképzőt. Húsz órán át 40 °C-on, argon atmoszférában, folyamatos kevertetés mellett zajlott a reakció. A szintézisekhez felhasznált anyagok pontosan bemért mennyiségét a **8-9. táblázatok** tartalmazzák. A reakció mechanizmusát pedig a **11. ábra** szemlélteti.

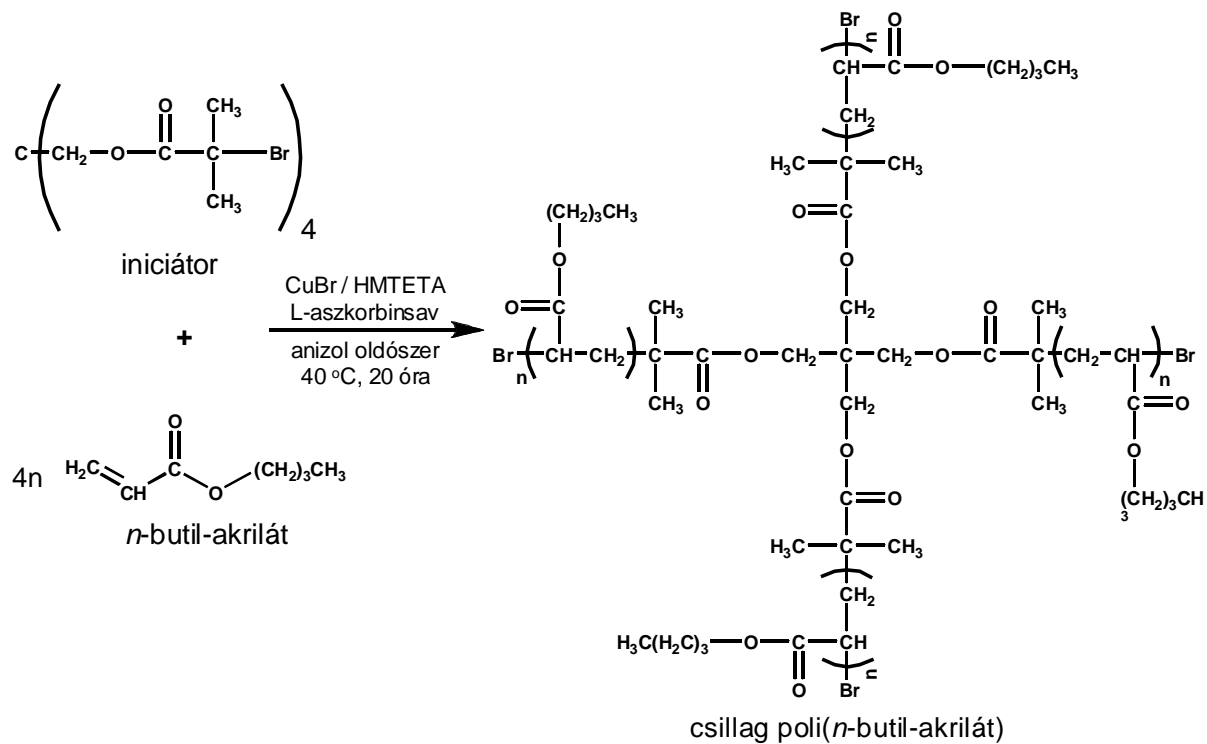
8. táblázat: A 9800-as számátlag molekulatömegű csillag polimer szintézise során bemért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	Bemért tömeg / g
L-aszorbinsav	6	2,1134	2,1510
CuBr	0,4	0,1148	0,1142
HMTETA	0,4	0,5530	0,5530
Iniciátor	1	1,4642	1,4658
n-butil-akrilát	33	8,5358	8,5523
Anizol	80	17,3303	17,3687

9. táblázat: A 38600-as számátlag molekulatömegű csillag polimer szintézise során bemért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	Bemért tömeg / g
L-aszorbinsav	6	0,4227	0,4224
CuBr	0,4	0,0229	0,0264
HMTETA	0,4	0,1106	0,1106
Iniciátor	1	0,2929	0,2926
n-butil-akrilát	190	9,7071	9,7218
Anizol	80	19,7084	19,7475

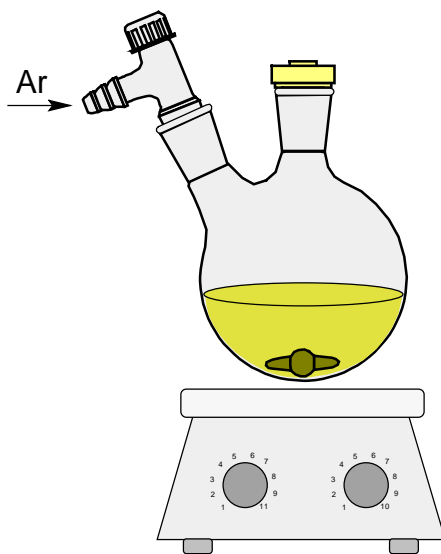
A reakció végeztével a csillag polimereket tisztítottam. Először a katalizátort, az elreagálatlan monomert és az L-aszorbinsavat távolítottam el egy neutrális alumínium-oxidot és kvarchomokot tartalmazó oszlop segítségével. Az oszlopot frissen tisztított THF-fel (ld. 4.2.1.) megnedvesíttem, majd átengedtem rajta a polimer anizolos oldatát, végül az oszlopot THF-fel átöblítettem. Ezután az anizol oldószert valamint az oszlopozáshoz használt THF-et rotációs vákuumleparlóval távolítottam el. A tiszta polimereket 50 °C-on, 24 órán át szárítószekrényben szárítottam, és felhasználásig hűtőben tároltam.



11. ábra: A csillag poli(*n*-butil-akrilát) szintézis reakcióegyenlete.

4.2.2.2. Polisztirol csillag polimerek szintézise

A másik módszerrel [34], egy 4100-as és egy 4900-as polisztirol csillag polimert szintetizáltam a 12. ábrán látható készülékben.



12. ábra: A polisztirol csillag polimer szintéziséhez alkalmazott készülék.

100 cm³-es oldalcsapos gömblobbikba bemértem a DMF oldószert, a TBMPMM iniciátort, sztírol monomert és a biperidil komplexképzőt. Bemérés után a reakcióedényt szeptummal lezártam és szárazjeges hűtéssel kifagyasztottam. A gömblobbik csapján keresztül argon gázt vezettem a reakciótérbe, majd vákuummal leszívattam, majd ismét argon és ismét vákuum 3-4-szer. Ezt az oxigénmentesítési műveletet 5-ször megismételtem, majd hozzáadtam a CuBr katalizátort és az előbb leírt módon ismét oxigénmentesítettem. A CuBr-ot és a sztírolt az előző fejezetben leírt módon tisztítottam (ld. 4.1.2. Felhasznált anyagok tisztítása). Mindkét esetben a reakció argon atmoszférában 100 °C-on ment, de a 4100-as számúlag molekulatömegű polimer esetében 1 órán át, a 4900-as esetében pedig 3 órán át zajlott a reakció. A polimerizációhoz felhasznált anyagok pontosan bemért mennyiségét a **10-11. táblázatok** tartalmazzák. A reakció egyenletét pedig a **13. ábrán** láthatjuk.

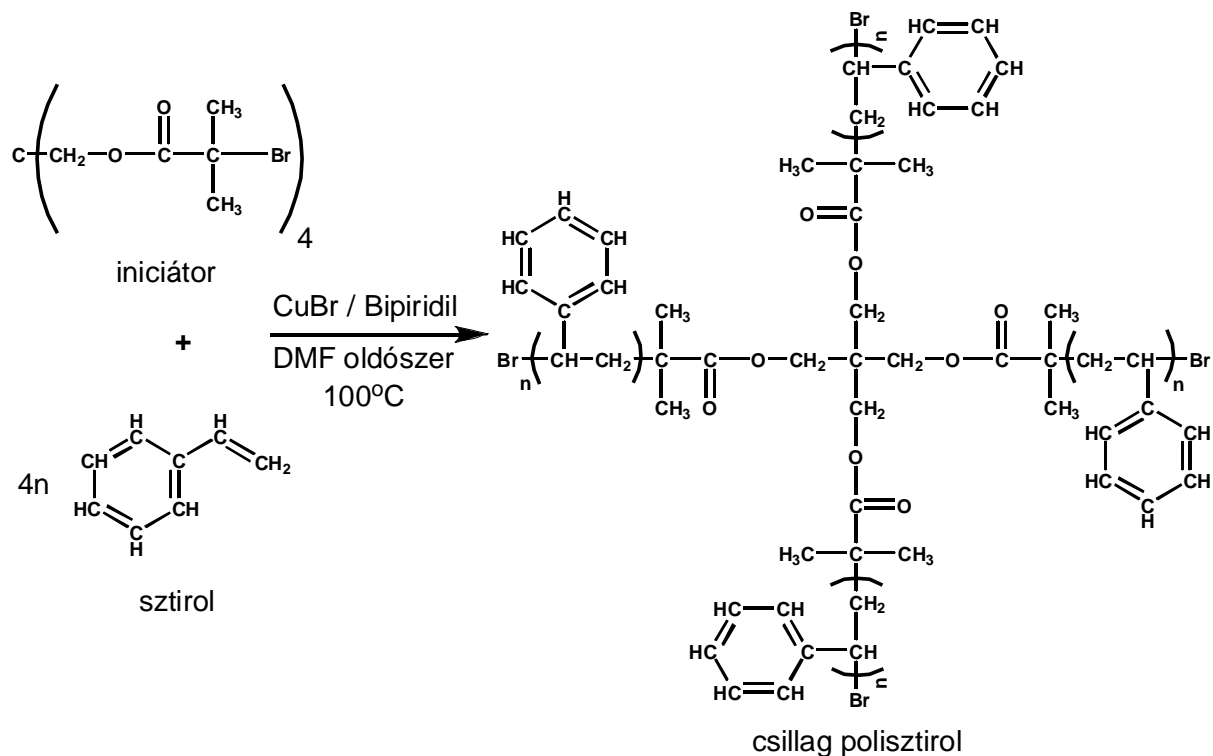
10. táblázat: A 4100-as számúlag molekulatömegű csillag polimer szintézise során bemért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	V/ml	Bemért mennyiségek
CuBr	1	0,4136	-	0,4371 g
Biperidil	2	0,9007	-	0,9220 g
TBMPMM	1	2,1108	-	2,1244 g
Sztírol	40	11,9773	-	12,0961 g
DMF	-	-	1,34	1,35 ml

11. táblázat: A 4900-as számúlag molekulatömegű csillag polimer szintézise során bemért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	V/ml	Bemért mennyiségek
CuBr	1	0,8272	-	0,8304 g
Biperidil	2	1,8014	-	1,7989 g
TBMPMM	1	4,2217	-	4,2014 g
Sztírol	40	23,9545	-	24,2167 g
DMF	-	-	2,67	2,7 ml

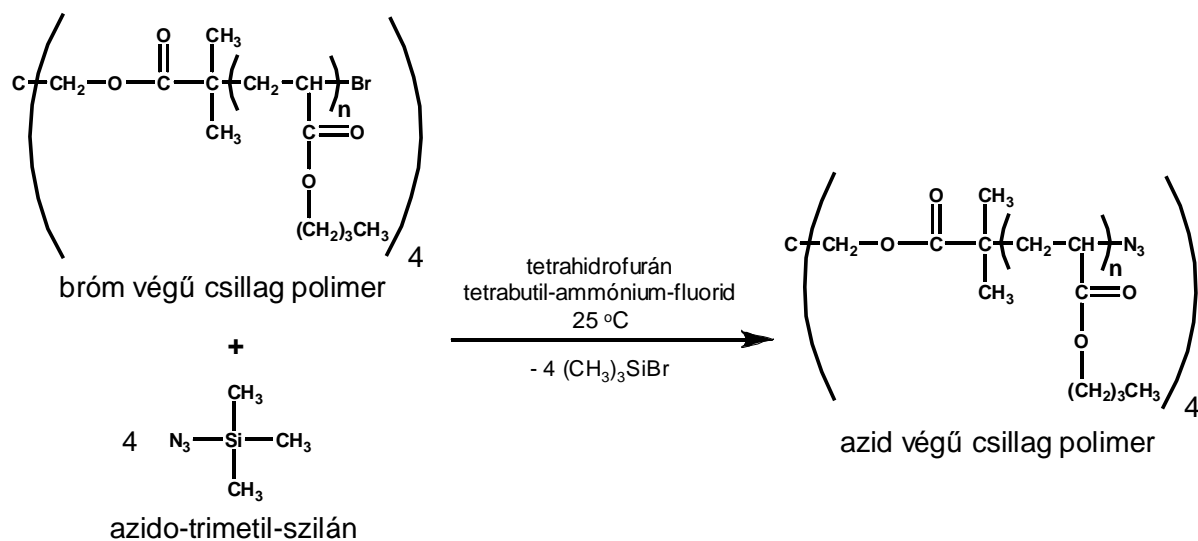
A kapott termékeket a 4.2.2.1. fejezetben leírtakkal teljesen megegyező módon tisztítottam, szárítottam és tároltam felhasználásig.



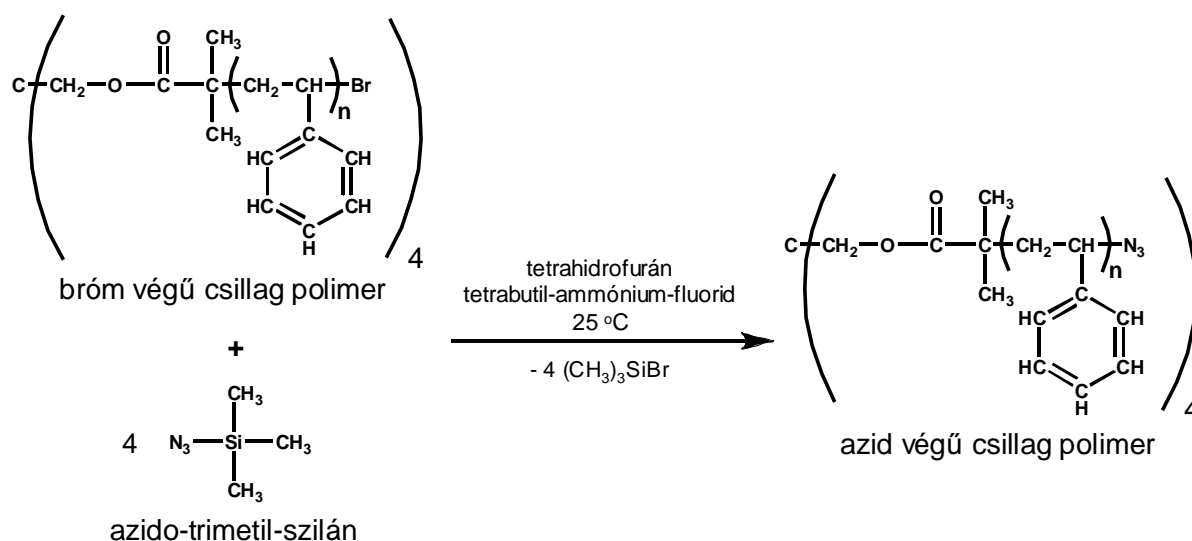
13. ábra: A csillag polisztirol szintézis reakcióegyenlete.

4.2.3. Csillag polimerek láncvégének módosítása szubsztitúciós reakcióval

A 4.2.2.1. és 4.2.2.2. alfejezetekben előállított négyágú csillag polimerek bróm láncvégét szubsztitúciós reakcióval azid csoportra cseréltem [33,35]. A szubsztitúciós reakciók egyenletei a 14-15. ábrán láthatóak.



14. ábra: Az poli(*n*-butil-akrilát) csillag polimer végcsoport módosításának reakcióegyenlete.



15. ábra: A polisztirol csillag polimer végcsoport módosításának reakcióegyenlete.

Gömblobbikba bemeétem a csillag polimereket, majd feloldottam frissen desztillált THF-ben öket. A feloldott csillag polimerekhez fecskendő segítségével a **12-15. táblázatban** megadott arányban Me_3SiN_3 -t, TBAF-et adagoltam. Az oldatot 24 órán keresztül, szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszféra alatt kevertetem. A reakció lezajlása után a módosított polimert tízszeres hideg metanolban kicsaptam, ezt követően vákuumszáritóban egy éjszakán át száritottam és felhasználásig hűtőben tároltam.

12. táblázat: A CSBA₉₈₀₀ végcsoport módosítása során bemeért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	V/ml	Bemeért mennyiségek
Me_3SiN_3	20	0,9137	1,043	1,10 ml
TBAF	20	-	7,945	8,00 ml
THF	479	13,82	15,54	15,50 ml
CSBA ₉₈₀₀	1	3,885	-	3,885 g

13. táblázat: A CSBA₃₈₆₀₀ végcsoport módosítása során bemeért anyagok.

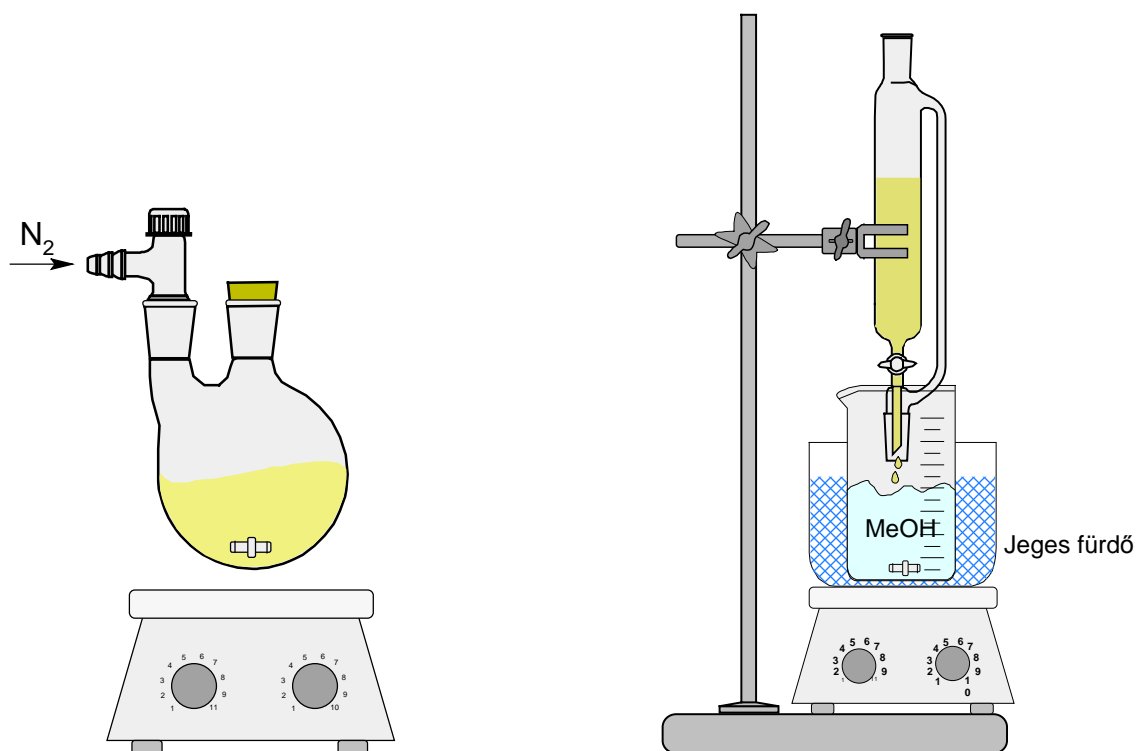
Név	Molarányok	Tömeg / g	V/ml	Bemeért mennyiségek
Me_3SiN_3	20	0,2392	0,2731	0,28 ml
TBAF	20	-	2,08	2,10 ml
THF	1978	14,26	16,04	16,00 ml
CSBA ₃₈₆₀₀	1	4,010	-	4,010 g

14. táblázat: A C₄SPS₄₁₀₀ végcsoport módosítása során bemért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	V/ml	Bemért mennyiségek
Me ₃ SiN ₃	20	0,2392	0,2731	0,28 ml
TBAF	20	-	2,08	2,10 ml
THF	1978	14,26	16,04	16,00 ml
C ₄ SPS ₄₁₀₀	1	4,010	-	4,010 g

15. táblázat: A C₄SPS₄₉₀₀ végcsoport módosítása során bemért anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	V/ml	Bemért mennyiségek
Me ₃ SiN ₃	20	0,2392	0,2731	0,28 ml
TBAF	20	-	2,08	2,10 ml
THF	1978	14,26	16,04	16,00 ml
C ₄ SPS ₄₉₀₀	1	4,010	-	4,010 g



16. ábra: A szubsztitúciós reakció (balra) és a metanolos kicsapás (jobbra) készülék ábrái.

4.2.4. Propargil telekelikus poli(etilén-glikol) előállítása

A kereskedelmi forgalomban kapható 1500 g/mol (PEG₁₅₀₀) és 6000 g/mol (PEG₆₀₀₀) molekulatömegű poli(etilén-glikol) végcsoportjait alkin funkciós csoportokra cseréltem. A reakció a **16. ábra** bal oldalán látható készülékben zajlott. Gömblombikba bemelegítettem a poli(etilén-glikol)-t és feloldottam toluolban, nátrium-hidroxidot adtam az oldathoz, majd fecskendő segítségével propargil-bromidot mértem be. Kevertetés mellett 50 °C-on, PEG₁₅₀₀ esetén 17,5 órán át, PEG₆₀₀₀ esetén pedig 24 órán át ment a reakció [36,37]. A végcsoport módosítás során bemelegített anyagokat az **16-17. táblázatok** tartalmazzák, a reakció egyenlete pedig a **17. ábrán** látható.

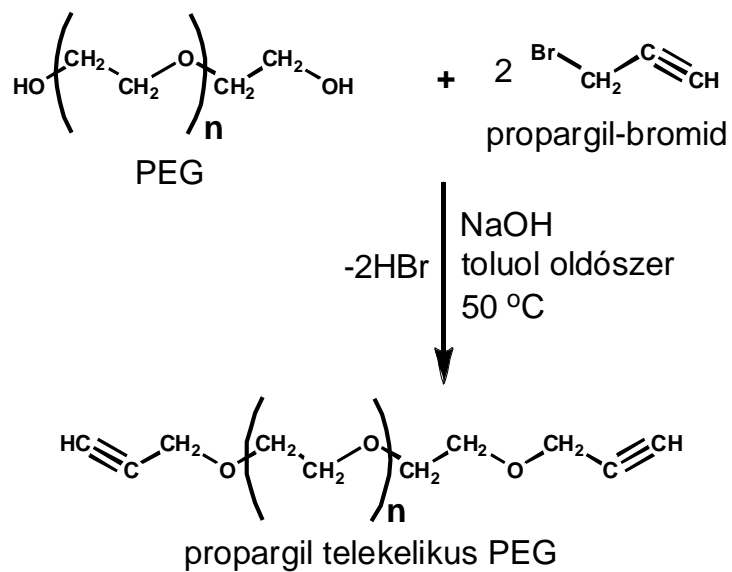
16. táblázat: A PEG₁₅₀₀ végcsoport módosítása során bemelegített anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	Térfogat / ml	Bemelegített mennyiségek
Propargil-bromid	20	7,9299	7,2	7,4ml
NaOH	20	2,6667	-	2,7g
PEG₁₅₀₀	1	5	-	5,0034g
Toluol (oldószer)	-	21,625	25	25ml

17. táblázat: A PEG₆₀₀₀ végcsoport módosítása során bemelegített anyagok.

Név	Molarányok	Tömeg / g	Térfogat / ml	Bemelegített mennyiségek
Propargil-bromid	20	1,9939	1,86	1,9ml
NaOH	20	0,6667	-	0,7g
PEG₆₀₀₀	1	5	-	5,0g
Toluol (oldószer)	-	21,625	25	25ml

A reakció lezajlása után rotációs vákuumbepárlóval eltávolítottam az oldószerként használt toluolt. Ezután az így kapott sűrűn folyó oldószermentes elegyet 50 cm³ desztillált vízben feloldottam, majd NaOH-al kiciszoltam. Extraháltam 4x25 cm³ CH₂Cl₂-vel, a CH₂Cl₂-es fázist összegyűjtöttem, és 2x10 cm³ desztillált vízzel mostam. MgSO₄-on szárítottam egy éjszakán át. A szárítószerről szűrtem, hideg dietiléterben kicsaptam, szárítószekrényben szárítottam. Felhasználásig hűtőben tároltam.



17. ábra: A PEG láncvégi módosításának reakcióegyenlete.

4.2.5. Új típusú amfifil polimer kotérhálók szintézise "click" kémiával

Az előző fejezetekben előállított azid végű csillag polimerek és propalgil telekelikus PEG-ek, „click” kapcsolási reakcióival [38], polimer kotérhálókat szintetizáltam.

Az *n*-butil-akrilát illetve sztírol monomert tartalmazó térhálók szintézisekor a bemért csillag polimert és PEG-et toluolban feloldottam. Ezt követően CuCl katalizátort és PMDETA komplexképzőt adtam az oldathoz, majd Pasteur-pipetta segítségével *n*-butil-akrilát tartalmú térháló esetén teflon csőmoldba, sztírolt tartalmazó térháló esetén üveg mintatartóba fecskendeztem a reakció elegyet. Az eltérő számátlag molekulatömegű csillag polimerek és PEG-ek kombinációival, illetve a reakció körülmények változtatásával különböző összetételű amfifil polimer kotérhálókat állítottam elő. A térhálósítások során bemért anyagokat illetve az aktuális reakció körülményeket **18-30. táblázatok** tartalmazzák.

18. táblázat: CSBA₉₈₀₀-azid és PEG₁₅₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₉₈₀₀ -azid	1	0,05	500	-	507mg
PEG ₁₅₀₀	2	0,1	150	-	151mg
L-aszkorbinsav	2	0,1	20	-	20mg
PMDETA	4	0,2	35	0,042	0,15ml
CuCl	4	0,2	20	-	20mg
Toluol	-	-	-	1	-
Reakciókörülmények	35 °C, 17 óra				

19. táblázat: CSBA₃₈₆₀₀-azid és PEG₁₅₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₃₈₆₀₀ -azid	1	0,013	500	-	507mg
PEG ₁₅₀₀	2	0,026	39	-	39mg
L-aszkorbinsav	0,2	0,0026	4,6	-	8,8mg
PMDETA	0,4	0,0052		0,011	0,022ml
CuCl	0,4	0,0052	5	-	5,3mg
Toluol	-	-	-	1	-
Reakciókörülmények	szobahőmérséklet, 51 óra				

20. táblázat: CSBA₉₈₀₀-azid és PEG₆₀₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₉₈₀₀ -azid	1	0,05	500	-	500mg
PEG ₆₀₀₀	2	0,102	612	-	612mg
L-aszkorbinsav	0,2	0,0102	1,8	-	7,4mg
PMDETA	0,4	0,0204	3,5	0,042	0,06ml
CuCl	0,4	0,0204	2	-	20mg
Toluol	-	-	-	2	-
Reakciókörülmények	szobahőmérséklet, 20 óra				

21. táblázat: CSBA₃₈₆₀₀-azid és PEG₆₀₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₃₈₆₀₀ -azid	1	0,013	500	-	507mg
PEG ₆₀₀₀	2	0,026	39	-	39mg
L-aszkorbinsav	0,2	0,0026	4,6	-	8,8mg
PMDETA	0,4	0,0052	-	0,011	0,022ml
CuCl	0,4	0,0052	5	-	5,3mg
Toluol	-	-	-	1	-
Reakciókörülmények	szobahőmérséklet, 20 óra				

22. táblázat: CSBA₉₈₀₀-azid és PEG₆₀₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₉₈₀₀ -azid	1	0,05	500	-	504mg
PEG ₆₀₀₀	2	0,1	612	-	618mg
L-aszkorbinsav	2	0,1	18	-	22mg
PMDETA	4	0,2	35	0,043	0,043ml
CuCl	4	0,2	20	-	21mg
Toluol	-	-	-	2	-
Reakciókörülmények	50 °C, 45 óra				

23. táblázat: CSBA₃₈₆₀₀-azid és PEG₆₀₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₃₈₆₀₀ -azid	1	0,013	500	-	505mg
PEG ₆₀₀₀	2	0,026	156	-	158mg
L-aszkorbinsav	2	0,026	4,6	-	4,8mg
PMDETA	4	0,052	9	0,011	0,012ml
CuCl	4	0,052	5,1	-	5,8mg
Toluol	-	-	-	2	-
Reakciókörülmények	50 °C, 48 óra				

24. táblázat: CSBA₃₈₆₀₀-azid és PEG₆₀₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₃₈₆₀₀ -azid	1	0,013	500	-	502mg
PEG ₆₀₀₀	2	0,026	156	-	159mg
PMDETA	4	0,052	9	0,011	0,012ml
CuCl	4	0,052	5,1	-	5,2mg
Toluol	-	-	-	2	-
Reakciókörülmények	50 °C, 8 nap				

25. táblázat: CSBA₉₈₀₀-azid és PEG₁₅₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₉₈₀₀ -azid	1	0,051	500	-	513 mg
PEG ₁₅₀₀	2	0,102	153	-	158 mg
Toluol	-	-	-	1	1 ml
Reakciókörülmények	25 °C, 5 nap; + 40 °C, 3 nap; + 80 °C, 3 nap				

26. táblázat: CSBA₃₈₆₀₀-azid és PEG₁₅₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSBA ₃₈₆₀₀ -azid	1	0,013	500	-	505
PEG ₁₅₀₀	2	0,026	39	-	40
Toluol	-	-	-	1	1 ml
Reakciókörülmények	25 °C, 5 nap; + 40 °C, 3 nap; + 80 °C, 3 nap				

27. táblázat: CSPS₄₁₀₀-azid és PEG₁₅₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
CSPS ₄₁₀₀ -azid	1	0,122	500	-	517 mg
PEG ₁₅₀₀	2	0,244	367	-	369 mg
PMDETA	0,4	0,049	8,5	0,0102	0,012 ml
CuCl	0,4	0,049	4,9	-	9 mg
Toluol	-	-	-	3	3 ml
Reakciókörülmények	40 °C, 25 óra				

28. táblázat: C₄SPS₄₁₀₀-azid és PEG₆₀₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
C ₄ SPS ₄₁₀₀ -azid	1	0,049	200	-	200 mg
PEG ₆₀₀₀	2	0,098	588	-	591 mg
PMDETA	0,4	0,0196	3,4	0,0041	0,006 ml
CuCl	0,4	0,0196	1,94	-	2,9 mg
Toluol	-	-	-	3	3 ml
Reakciókörülmények	40 °C, 25 óra; + 80 °C, 43 óra				

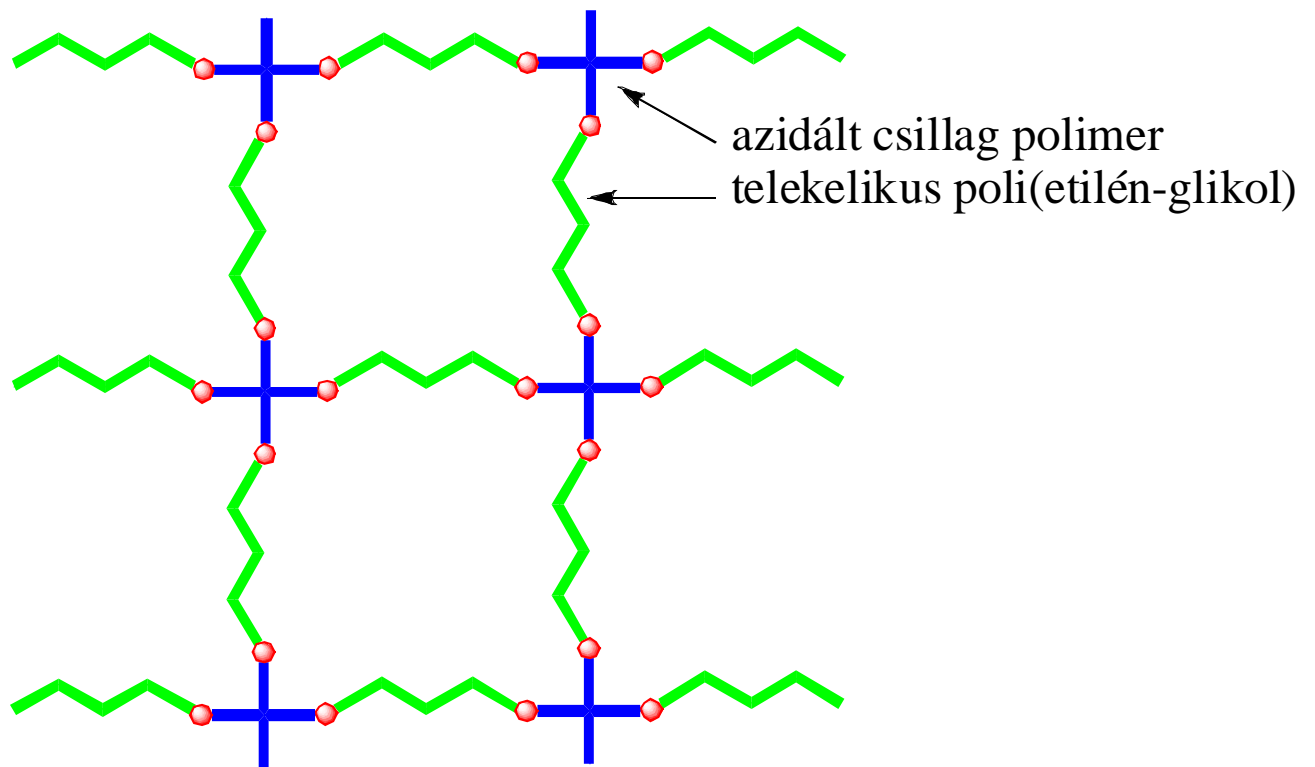
29. táblázat: C₄SPS₄₉₀₀-azid és PEG₁₅₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
C ₄ SPS ₄₉₀₀ -azid	1	0,102	500	-	504
PEG ₁₅₀₀	2	0,204	309	-	312
PMDETA	0,4	0,0408	7,2	0,0086	0,01
CuCl	0,4	0,0408	4,1	-	5,7
Toluol	-	-	-	3	3 ml
Reakciókörülmények	40 °C, 25 óra				

30. táblázat: C₄SPS₄₉₀₀-azid és PEG₆₀₀₀-alkin reakciója során bemért anyagok.

Név	Molarány	Mol / mmol	Tömeg / mg	Térfogat / ml	Bemért mennyiségek
C ₄ SPS ₄₉₀₀ -azid	1	0,0408	200	-	200
PEG ₆₀₀₀	2	0,0816	459	-	501
PMDETA	0,4	0,0163	2,82	0,0035	0,006
CuCl	0,4	0,0163	1,61	-	3,1
Toluol	-	-	-	3	3 ml
Reakciókörülmények	40 °C, 25 óra; + 80 °C, 43 óra				

A térhálósítás sikerességét minden esetben THF-ben való duzzasztással ellenőriztem, mivel a THF oldja a kotérhálót alkotó komponenseket, de nem oldja a kotérhálót. A kotérhálók tisztítását négy különböző oldószerben való duzzasztással végeztem el. Egy-egy éjszakán keresztül duzzasztottam a térhálókat THF-ben, DCM-ben, acetonban és metanolban. Ezzel a módszerrel eltávolítható a nem térhálósodott PEG és csillag polimer, valamint a katalizátorként használt réz is [39].



18. ábra: A „click” kapcsolással előállított kotérháló sematikus ábrája.

4.3. Analízis módszerek

4.3.1. Gélpermeációs kromatográfia

A gélpermeációs kromatográfiát (GPC) használják legelterjedtebben polimerek molekulatömegének és molekulatömeg-eloszlásának meghatározására. A mérés elve, hogy a vizsgálandó molekulát egy porózus a molekulával szemben affinitást nem mutató térhálós polimert tartalmazó oszlopon vezetjük át. A nagyobb méretű, azaz nagyobb hidrodinamikai térfogatú molekulák kevesebb pórusba képesek behatolni, ezért ezek fognak először eluálódni. A módszer hátránya, hogy relatív molekulatömeg meghatározáson alapuló kalibrációs eljárás, ahol szűk molekulatömeg-eloszlású meghatározott molekulatömegű standard-ek felhasználásával készített kalibrációs görbéből megkapjuk az elúciós térfogat-hidrodinamikai térfogat függvényt. Ez alapján számítható ki a molekulatömeg-eloszlás, és ebből pedig a számtlag (M_n) és tömeg szerinti (M_w) átlag molekulatömeg. Ezek hányadosa M_w / M_n a polidiszperzitás, ami megmutatja mennyire széles a molekulatömeg-eloszlás.

A GPC méréseket a 3 egymás után kapcsolt Varian gyártmányú μ -Styragél töltetet tartalmazó oszloprendszerrel (Mixed C) végeztem. A pórusok mérete 10^5 , 10^4 , 10^3 , 10^2 , 50, 10 nm, eluensként frissen desztillált 0,01 g/l antioxidánst tartalmazó tetrahidrofuránt használtam. Az elúció sebessége 1,0 ml/perc volt. Detektorként differenciál-refraktométert és differenciál-viszkozimétert használtam. Univerzális kalibrációs görbe segítségével határoztam meg a molekulatömeg-eloszlást. A Viscotec cég programjával végeztem a kromatogrammok kiértékelését.

4.3.2. Mágneses magrezonancia

A mágneses magrezonancia spektroszkópia (NMR) napjainkban igen széles körben alkalmazott szerkezet meghatározó módszer. Az ^1H -NMR illetve ^{13}C -NMR analízist a Varian cég által gyártott Varian Gemini-200 készülékkel szobahőmérsékleten végeztem. Proton-spektrum felvételekor 20-40 mg mintát oldottam fel kb. 0,6 ml denaturált kloroformban, szén-spektrum felvételekor pedig 40 mg-ot. A spektrumok kiértékelését az ACD SpecView nevű programjával végeztem.

4.3.3. Tömegspektroszkópia

A tömegspektrometria egy olyan nagyműszeres analitikai módszer, amely egyaránt alkalmas gáz halmazállapotú szerves és szervetlen anyagok minőségi és mennyiségi meghatározására. A mérés lépései: elpárologtatás, ionizáció/fragmentáció, iongyorsítás,

szétválasztás m/z (tömeg/töltés) értékek alapján, detektálás. Molekulatömeg, kémiai felépítés, funkciós csoportok meghatározására használható.

4.3.4. Differenciális pásztázó kalorimetria

A differenciális pásztázó kalorimetria (Differential Scanning Calorimetry, DSC) a szilárd anyagok első és másodrendű fázisátalakulás hőjének mérésére szolgáló módszer. Polimerek hőtani viselkedését tanulmányozó DSC készülékekben két különálló, külön fűthető mintatartó található. Egyikben a minta, másikban az inert kontrollminta van. A hőmérséklet szabályzó rendszer egyrészt két előre megadott pont között lineárisan változtatja a hőmérsékletet, másrészt figyeli a minta és referencia minta közti hőmérsékletváltozást. Ha a minta hőmérséklete a benne lejátszódó fizikai vagy kémiai folyamat hatására csökken vagy nő a referencia mintáéhoz képest, akkor addig fűti illetve hűti a mintát amíg azonos lesz a hőmérséklete. A minta által fölvetett vagy leadott energiamennyiség mérhető és ábrázolható a referencia anyag hőmérsékletének függvényében.

Olvadáskor endoterm csúcsot kapunk, ahol a csúcshőmérsékletet tekintjük az átmenet hőmérsékletének. Kristályosodáskor a felszabaduló hőt mérjük, ilyenkor is a csúcshőmérsékletét tekintjük a kristályosodás hőmérsékletének. Üvegesedéskor a hőkapacitás változik meg a hőmérséklet függvényében, itt az energia-hőmérséklet görbe meredekségének megváltozásánál van az üvegesedési hőmérséklet (T_g). Az üvegesedési hőmérséklet alatta a polimerek ridegek (üvegesek), fölöttük rugalmasak.

Az üvegesedési hőmérsékleteket METTLER 4000TA differenciális pásztázó kaloriméterrel, -120 és 100 °C között, nitrogén atmoszférában, 10 °C/perc fűtési sebességgel határoztam meg. A minták második fűtési ciklusát vettem figyelembe.

4.3.5. Termogravimetria

Termogravimetriás analízis (TGA) mérést METTLER TG50 készülékkel 35 és 750 °C között, nitrogén atmoszférában, 10 °C/perc fűtési sebességgel végeztem. A termogravimetriás mérés során a minták tömegváltozást mértem a hőmérséklet függvényében.

4.3.6. Elemanalízis

Az új típusú amfifil polimer kotérhálók szerkezeti összetételének meghatározása céljából, elemanalízis vizsgálatot végeztem. Heraeus CHN-O-RAPID készülékkel tiszta oxigén atmoszférában, CuO katalizátorral a kotérhálókat elégetve, hidrogén-, szén-, és nitrogéntartalmat határoztam meg. Az elemanalízis méréshez jól elporított minták szükségesek. A vizsgálandó

minták gumirugalmas vagy szilárd halmazállapotúak voltak, ezért a mintákat először folyékony nitrogénben megfagyasztottam. Majd két fémlap között kalapács addig ütöttem, amíg teljesen elporladtak.

4.3.7. Duzzadási fok meghatározása

A térhálós polimerek jellemző tulajdonsága a duzzadásuk. Az amfifil polimer kotérhálók poláris és apoláris oldószerekben egyaránt képesek duzzadni. A duzzasztási vizsgálatok során olyan oldószereket használtam, amelyek a kotérhálók egyik alkotóját jól oldották, tehát duzzasztották, a másikat viszont nem. Így esett a választásom egyrészt a vízre, amely a PEG jó oldószere, a BA-ot viszont nem oldja. Másrészt a hexánra ami a BA-ot jól oldja, viszont a PEG-et nem. Duzzadás közben az amfifil kotérhálók térfogat és tömegnövekedésen mentek át. A duzzadási fokot tömegmérés (gravimetria) alapján határoztam meg.

A duzzadáshoz a térhálókból azonos méretű darabokat vágtam le, pár napig levegőn, majd egy napon át vákuum alatt szárítottam őket. Száradás után tömegüket lemértem, és a megfelelő duzzasztószerbe tettem őket. Tömegüket 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 perc, 1, 2 nap és 1 hét után is megmértem. A száraz állapotbeli és duzzasztott tömegekből az alábbi egyenlet alapján számoltam a duzzadási fokot,

$$R = ((m_d - m_{sz}) / m_{sz}) \quad (2)$$

ahol m_{sz} a kotérháló száraz tömege, m_d a kotérháló duzzasztott tömege, R pedig a duzzadási foka. A duzzadási fokokat az idő függvényében ábrázoltam.

4.3.8. Kiszögű röntgenszórás (Small-angle X-ray scattering, SAXS)

A kiszögű röntgenszórás, egy olyan vizsgálati módszer mely a kolloidok szerkezeti jellemzőinek tanulmányozására alkalmas. A technika lényege, hogy egy fókuszált, párhuzamos röntgen nyálábot bocsátunk a mintára, aminek következtében a mintában lévő elektronsűrűség inhomogenitásokból eredő koherens szórási képet kapunk. Mivel a vizsgálati méret tartomány sokkal nagyobb, mint a legtöbbször mérésre használt röntgen sugárzás hullámhossza (1.54 Å, Cu), így ezzel a módszerrel az 1 és 1000 nm közötti tartomány jól vizsgálható egy szűk szög szórási tartományban. Ha a szórási tartománynak vagy más néven szórási képnek a kiértékelése során felhasználjuk a részecske méret és a szórási szög közötti

inverz összefüggést, akkor a mintában található részecskék méretük és alakjuk szerint megkülönböztethetők lesznek.

4.3.9. Gyógyszer kibocsátás mérése ultraibolya-látható (UV-Vis) spektroszkópiával

Ennek a módszernek a segítségével vizsgálhatjuk meg, hogy egy adott térháló milyen mennyiségű gyógyszer felvételére képes és adott körülmények között hogyan adja azt le.

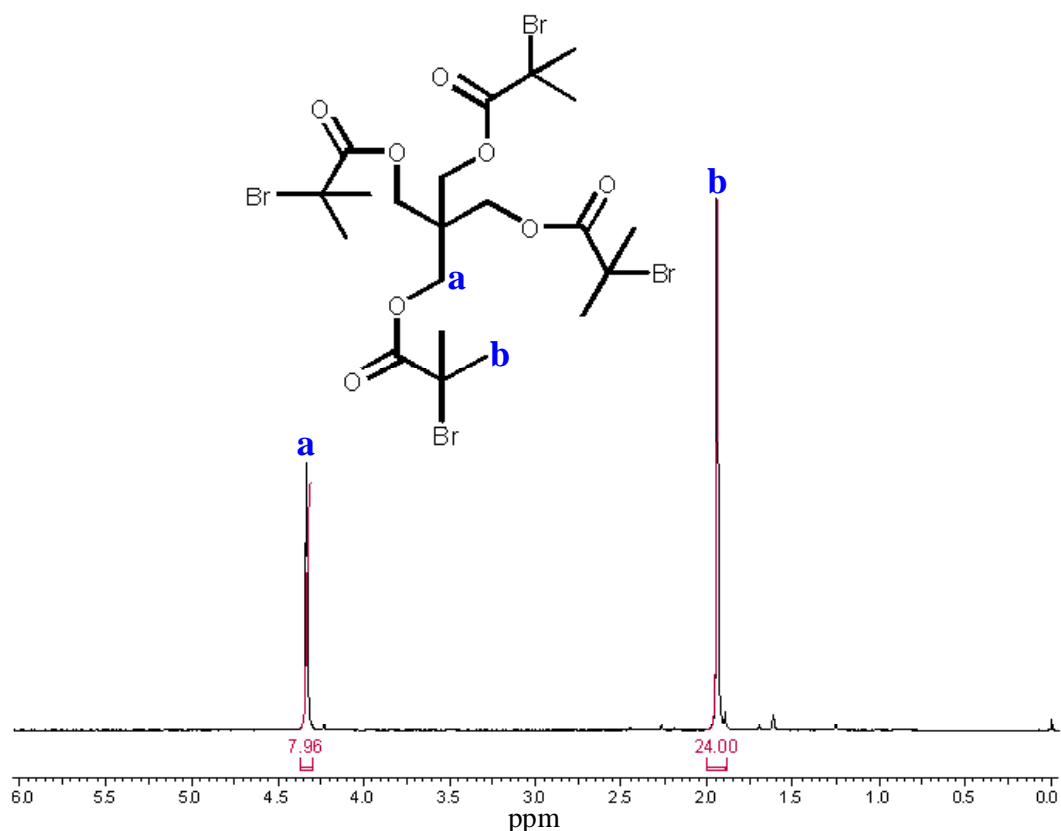
A 110 °C-on vákuumban szárított térhálók tömegét lemérjük, majd adott gyógyszer telített oldatába tesszük. A teljes duzzadást követően, a térhálót ismét vákuumban 110 °C-on szárítjuk és ismét megmérjük a tömegét. A felvett gyógyszer mennyiségét megkapjuk, ha a duzzadás utáni száraz térháló tömegéből kivonjuk a duzzadás előtti száraz térháló tömegét.

Amennyiben egy térháló gyógyszer leadását UV-látható (UV-Vis) spektroszkópiával kívánjuk követni, olyan gyógyszerrel kell duzzasztanunk, amely tartalmaz úgynevezett kromofor UV-aktív csoportokat. A duzzasztás után szárított térhálókat desztilláltvízbe helyezünk, és 274nm-en adott időközönként megmérjük az oldatok abszorbanciáját. Mivel az abszorbancia és a koncentráció egyenes arányosság szerint változik, a mért abszorbancia értékekből a koncentráció számolható. Vagyis meg tudjuk határozni adott időpontokban leadott gyógyszer mennyiségét.

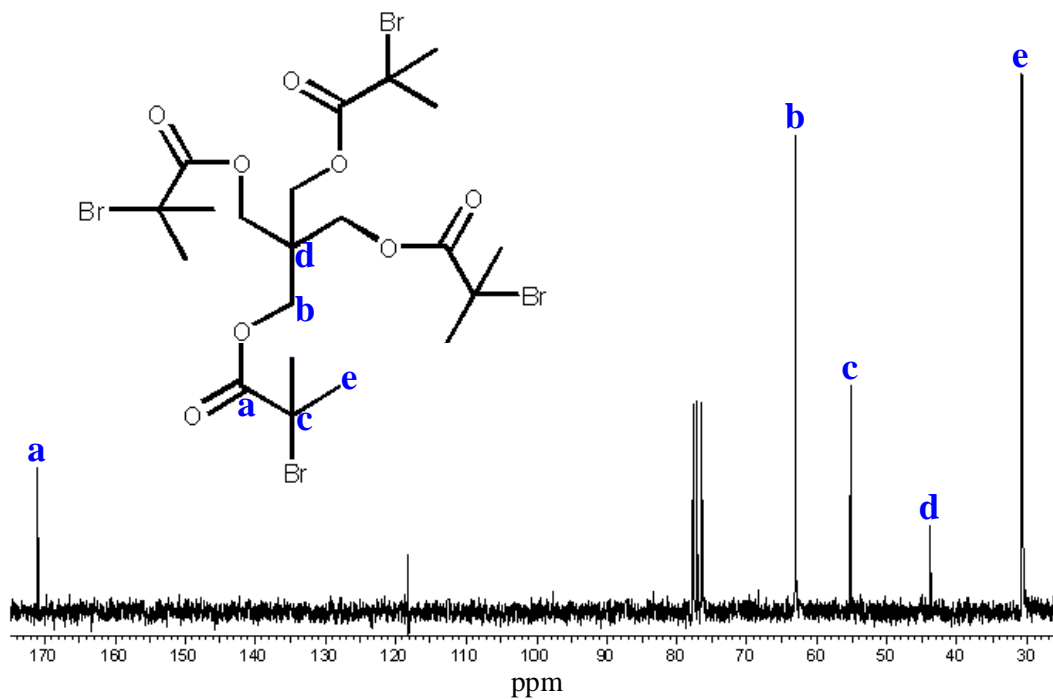
5. Eredmények

5.1. Az 1,1,1,1-tetrakis[2'-bróm-2'-metilpropioniloximetil]metán iniciátor szintézise

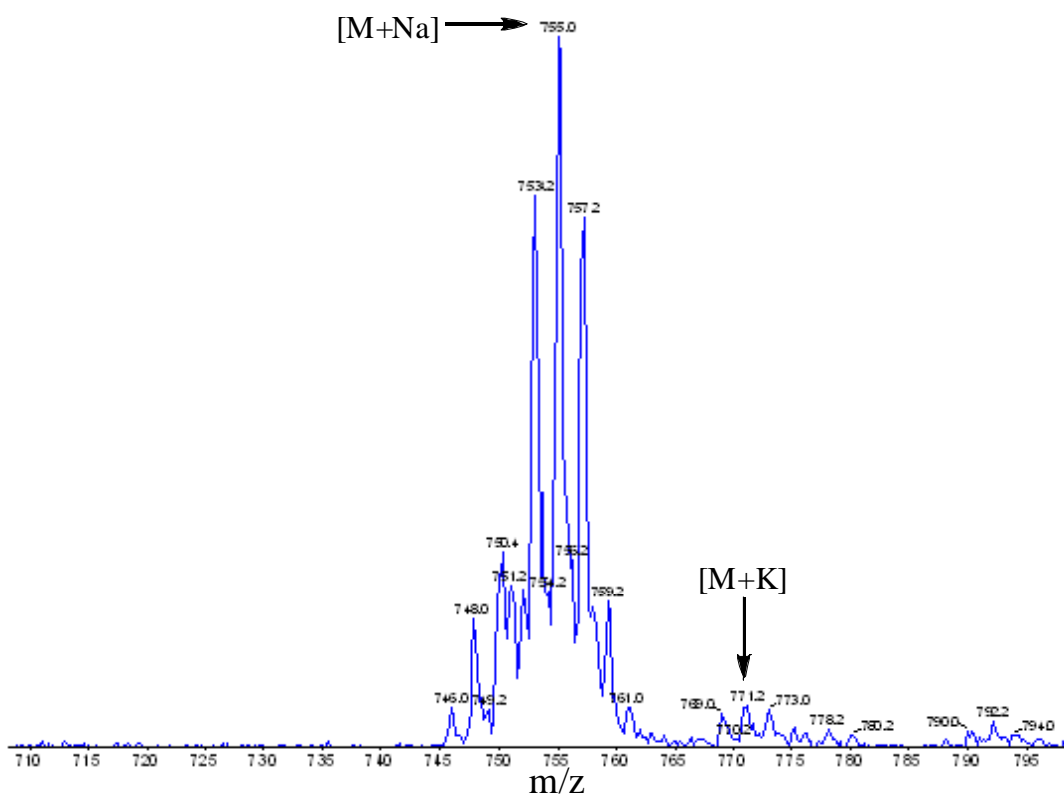
Munkámat a csillag polimerek magját képező tetrafunkciós iniciátor szintézisével kezdtem. A négyágú iniciátor szintézis nitrogén atmoszférában 120 °C-os hőmérsékleten, 3 nap folyamatos kevertetés mellett zajlott. A nyers termék tisztítása és szárítása után 14,32g fehér kristályos anyagot kaptam. A polimerizáció során 38,87%-os kitermelést értem el. A $^1\text{H-NMR}$ spektrumon (**19. ábra**) jól látható az észter kötéshez közeli hidrogének (**a**) jele 4,33 ppm-nél és a bróm atomhoz közeli metil hidrogének (**b**) jelei 1,94 ppm-nél. A $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum és a hozzá rendelt szerkezet a **20. ábrán** látható. Tömegspektroszkópiás mérés (**21. ábra**) alapján a tetrafunkciós iniciátor molekulatömege 732 m/z-nél jelentkezik. A fenti mérési eredmények a szintézis eredményességét tükrözik.



19. ábra: A tetrafunkciós iniciátor $^1\text{H-NMR}$ spektruma.



20. ábra: A tetrafunkciós iniciátor ^{13}C -NMR spektruma.



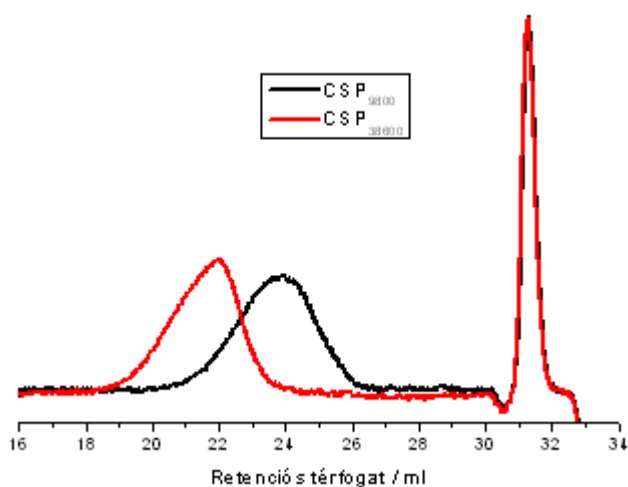
21. ábra: A tetrafunkciós iniciátor tömegspektruma.

5.2. Csillag polimerek szintézise

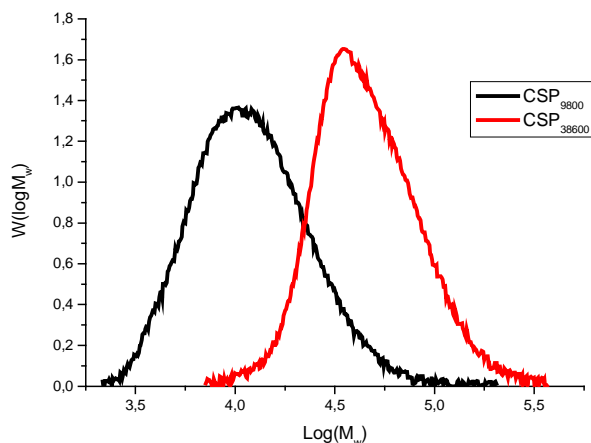
A csillag polimer szintézis első lépéseként az előzőekben (ld. 4.2.1.) előállított tetrafunkciós iniciátorra *n*-butil-akrilát és polisztirol monomer egységeket kapcsoltam atomátadásos gyökös polimerizációval. A „core first” módszerű polimer szintézis eredményeként négykarú csillag polimereket kaptam. Ezeket a makromolekulákat, azid és alkin végcsoportok „click” kémiai kapcsolásával térhálósítani akartam, ezért második lépésként a polimerek Br láncvégeit szubsztitúciós reakcióval azid csoportokra cseréltem.

5.2.1. Csillag *n*-butil-akrilát polimerek szintézise atomátadásos gyökös polimerizációval

Tervem egy 5000g/mol és 25000g/mol molekulatömegű csillag polimer előállítása volt. A polimerizáció után végzett gélpermeációs kromatográfiás analízis eredményeiből (**22. és 23. ábra**) kiderült, hogy a keletkezett szűk eloszlású makromolekulák számátlag molekulatömege eltért a tervezettől. Az egyiké 5000 helyett 9800 a másiké pedig 25000 helyett 38600 lett. A GPC vizsgálat során mért adatokat, a számolt kitermelést, a polimerizációfokokat és a minták színét a **31. táblázatban** foglaltam össze.



22. ábra: Az ATRP-vel előállított poli(*n*-butil-akrilát) csillag polimerek GPC kromatogramja.

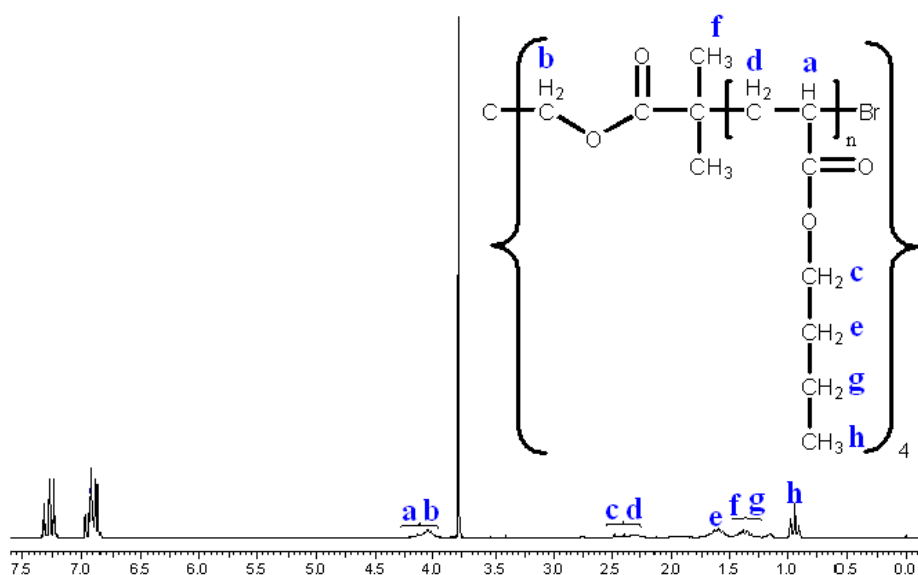


23. ábra: Az ATRP-vel előállított poli(*n*-butil-akrilát) csillag polimerek molekulatömeg-eloszlási görbéje.

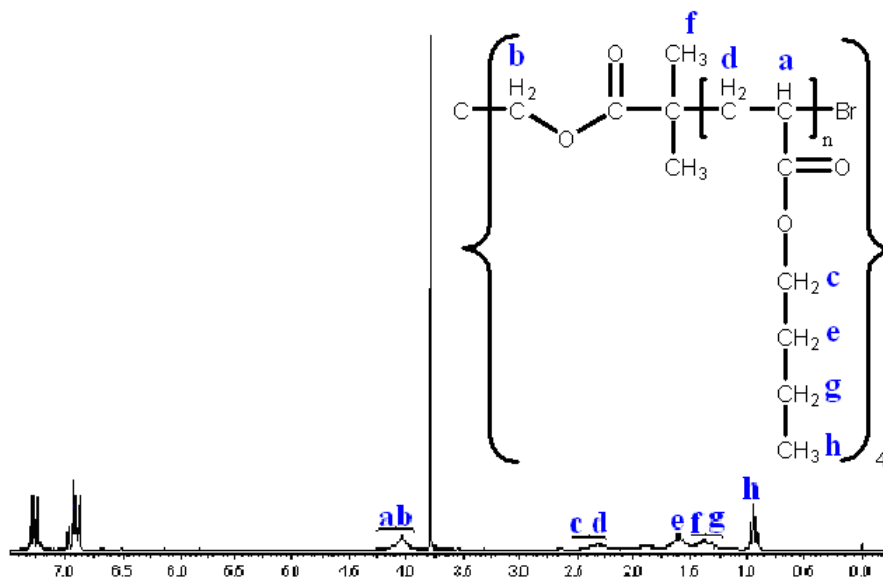
31. táblázat: Az ATRP-vel szintetizált csillag polimerek adatai.

Minta	M _n (g/mol)	M _w (g/mol)	M _w / M _n	Kitermelés (%)	Polimerizá- ciófok
CSBA ₉₈₀₀	9800	15400	1,57	78	18
CSBA ₃₈₆₀₀	38600	55000	1,42	80	74

A szintézist követően készített ¹H-NMR felvételeken (**24. és 25. ábrák**), jól láthatóak a csillag polimerek metil- (**f, h**), metilén- (**b, c, d, e, g**) protonjai és a bróm mellett (**a**) metin proton. A GPC és ¹H-NMR vizsgálatok eredményei, bizonyítják az ATRP-és csillag polimer szintézis sikerességét.



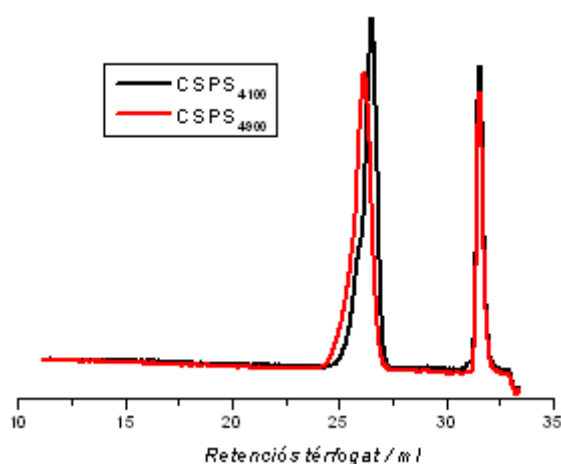
24. ábra: A 9800-as számátlag molekulatömegű csillag polimer ¹H-NMR spektruma.



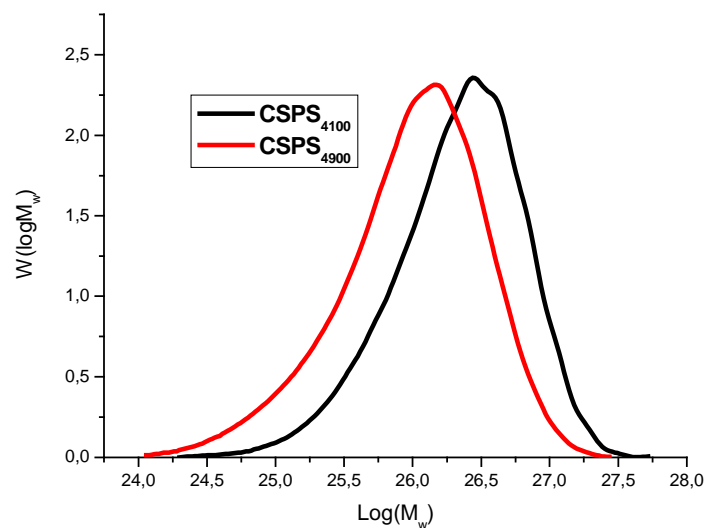
25. ábra: A 38600-as számátlag molekulatömegű csillag polimer $^1\text{H-NMR}$ spektruma.

5.2.2. Csillag polisztirol szintézise atomátadásos gyökös polimerizációval

Célom két eltérő molekulatömegű csillag polisztirol előállítás volt. A gélpermeáció (26. és 27. ábra) és $^1\text{H-NMR}$ (28. és 29. ábra) vizsgálatok eredményéből jól látszik, hogy sikeresen szintetizáltam egy 4100-as és egy 4900-as számátlag molekulatömegű, szűk molekulatömeg-eloszlású csillag polimert. A GPC analízis során kapott értékeket, a kitermelést, a minták színét valamint a polimerizációfokot a 32.táblázat tartalmazza.



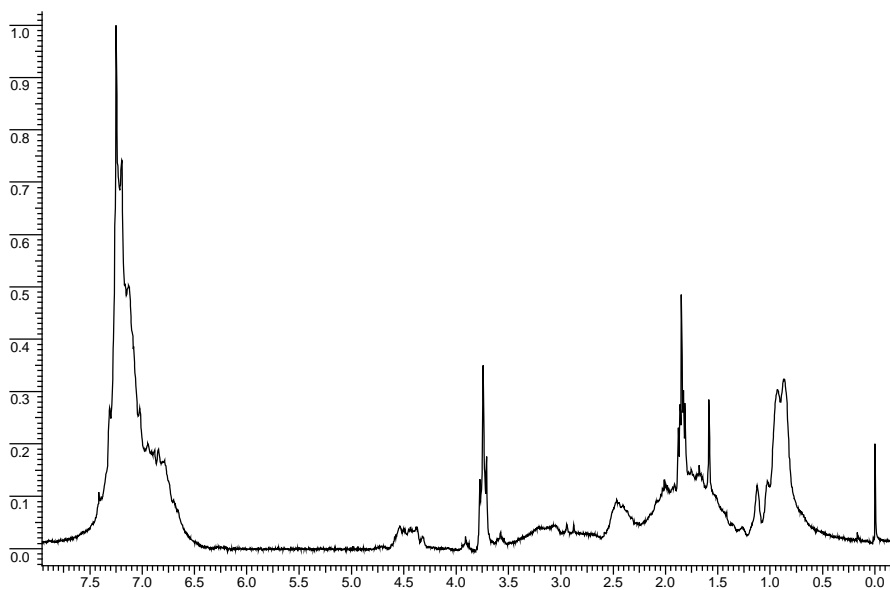
26. ábra: Az ATRP-vel előállított polisztirol csillag polimerek GPC kromatogramja.



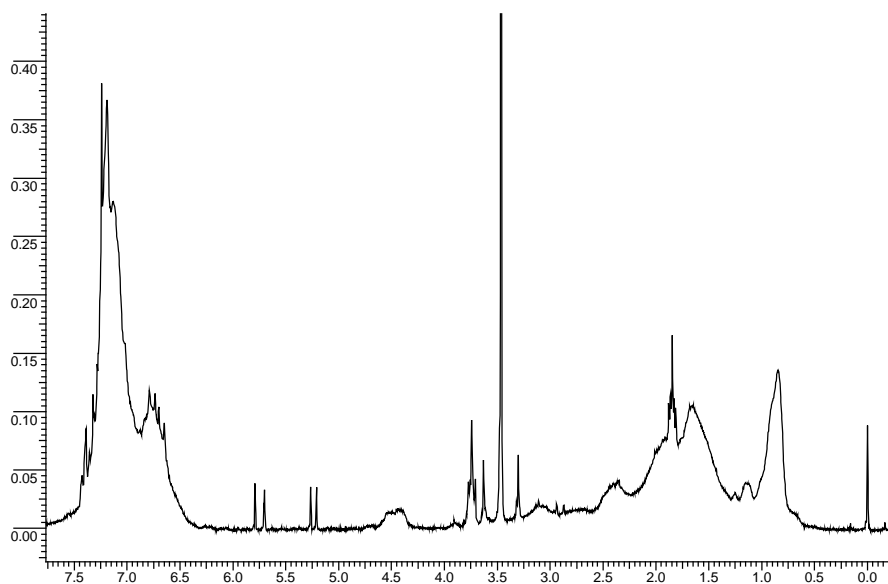
27. ábra: Az ATRP-vel előállított csillag polisztirol molekulatömeg-eloszlási görbéje.

32. táblázat: Az ATRP-vel szintetizált csillag polisztirol adatai.

Minta	M _n (g/mol)	M _w (g/mol)	M _w / M _n	Kitermelés (%)	Polimerizá- ciófok
CSPA ₄₁₀₀	4100	4600	1,13	57	32
CSPA ₄₉₀₀	4900	5600	1,15	64	40



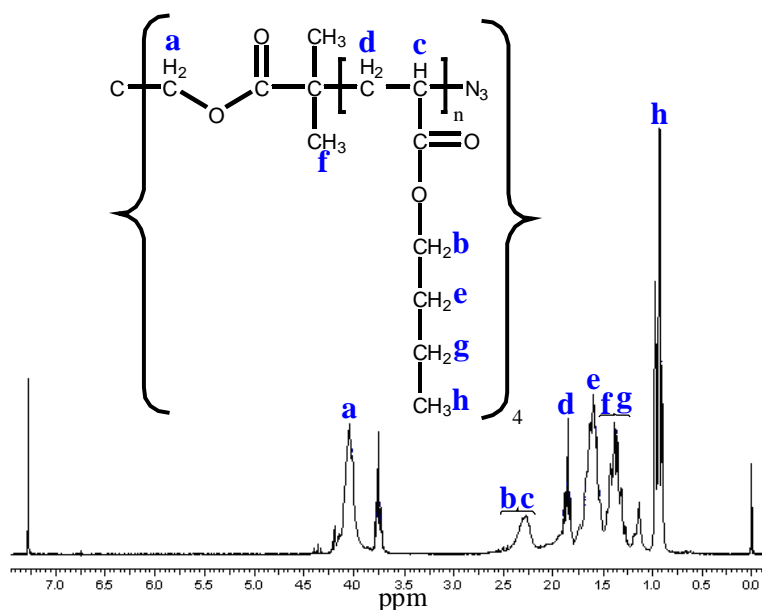
28. ábra: A 4100-as számátlag molekulatömegű csillag polimer ¹H-NMR spektruma.



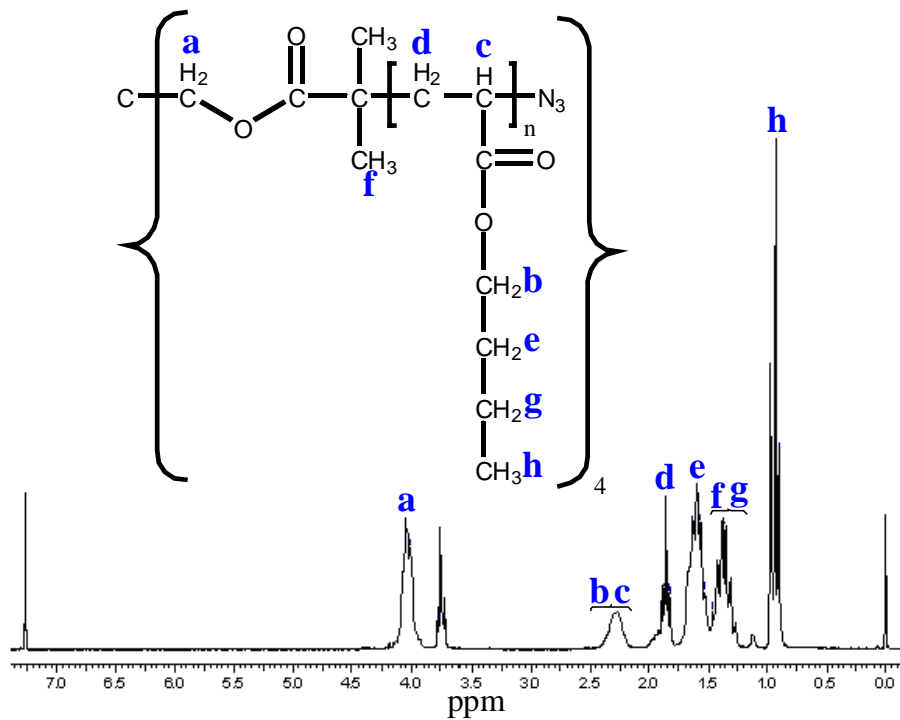
29. ábra: A 4900-as számátlag molekulatömegű csillag polimer ^1H -NMR spektruma.

5.3. Csillag polimerek láncvégének módosítása szubsztitúciós reakcióval

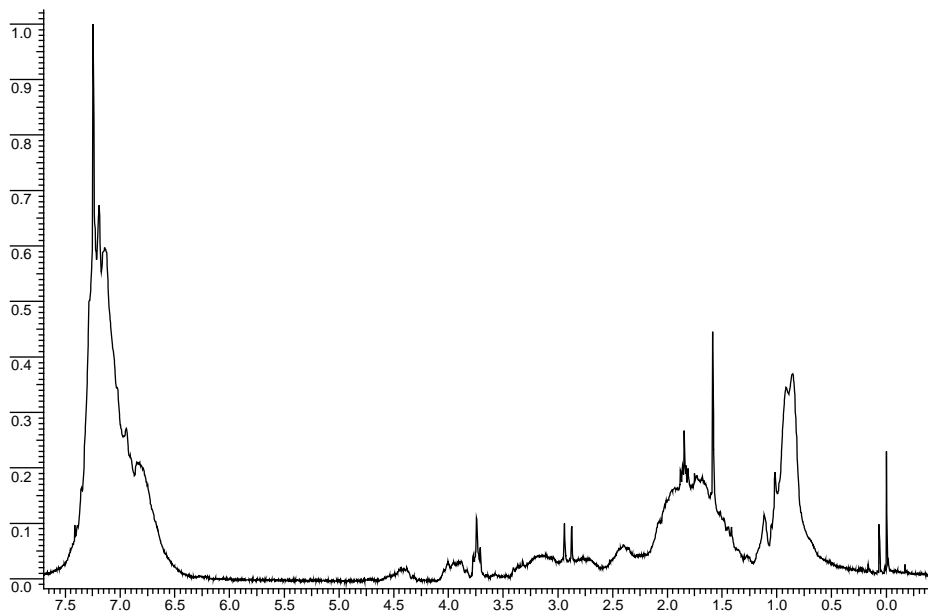
A csillag polimerek Br láncvégét szubsztitúciós reakcióval azid csoportokra cseréltem, a 4.2.3. alfejezet alapján. A ^1H -NMR spektrumokon (30-33. ábra) egyaránt láthatóak a metil- (h, f), metilén- (a, b, d, e, g) és az azid csoport melletti metin-protonok (c) jelei. Ezekből az eredményekből arra következtettem, hogy a sikeres láncvég módosítás során stabil azid végcsoportok keletkeztek.



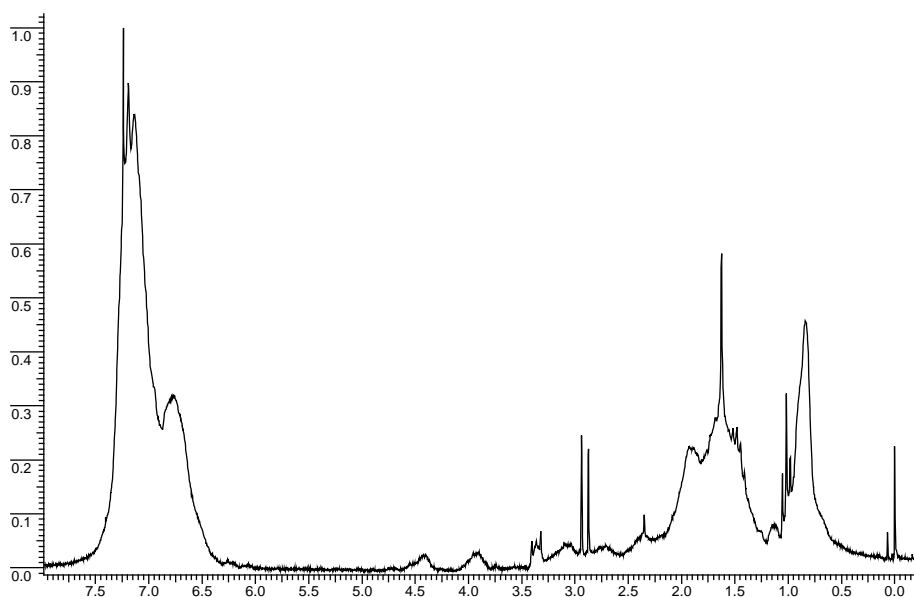
30. ábra: A 9800-as számátlag molekulatömegű azidált poli(*n*-butil-akrilát) csillag polimer ^1H -NMR spektruma



31. ábra: A 38600-as számátlag molekulatömegű azidált poli(*n*-butil-akrilát) csillag polimer ¹H-NMR spektruma



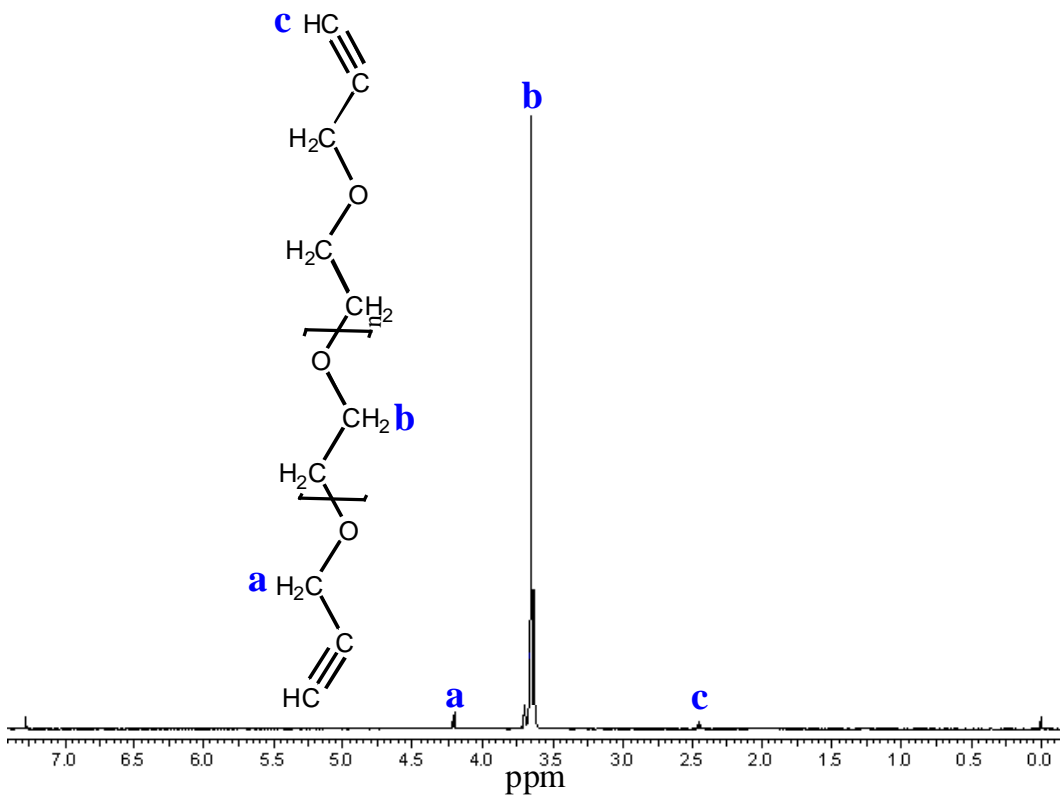
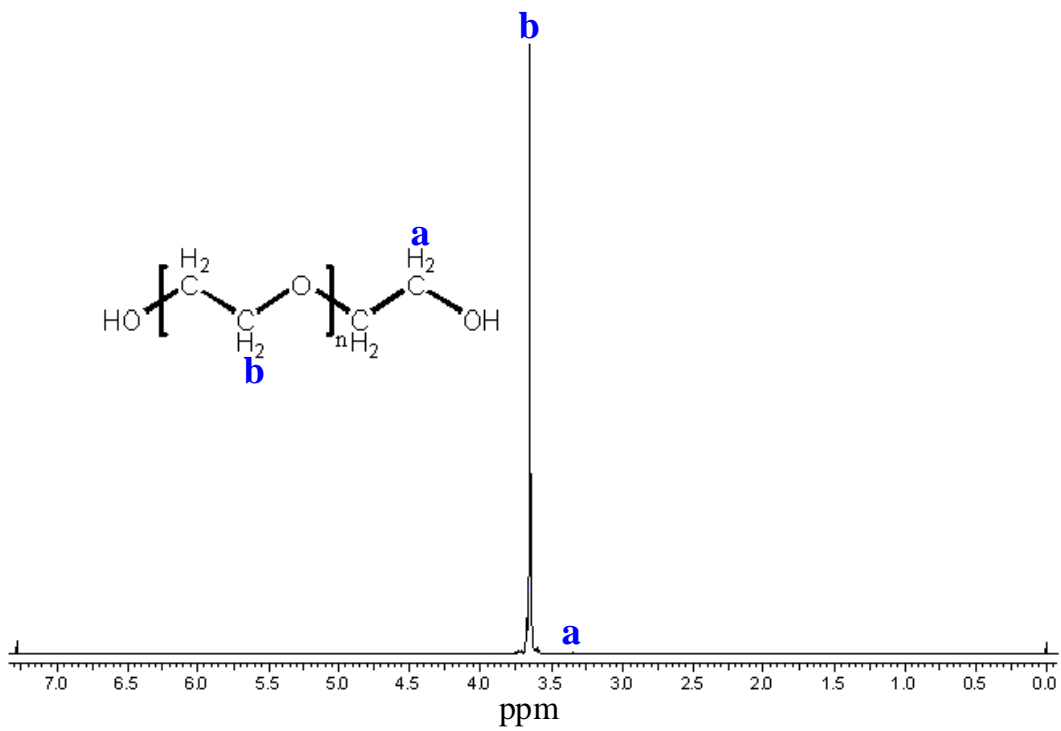
32. ábra: A 4100-as számátlag molekulatömegű azidált polisztirol csillag polimer ¹H-NMR spektruma



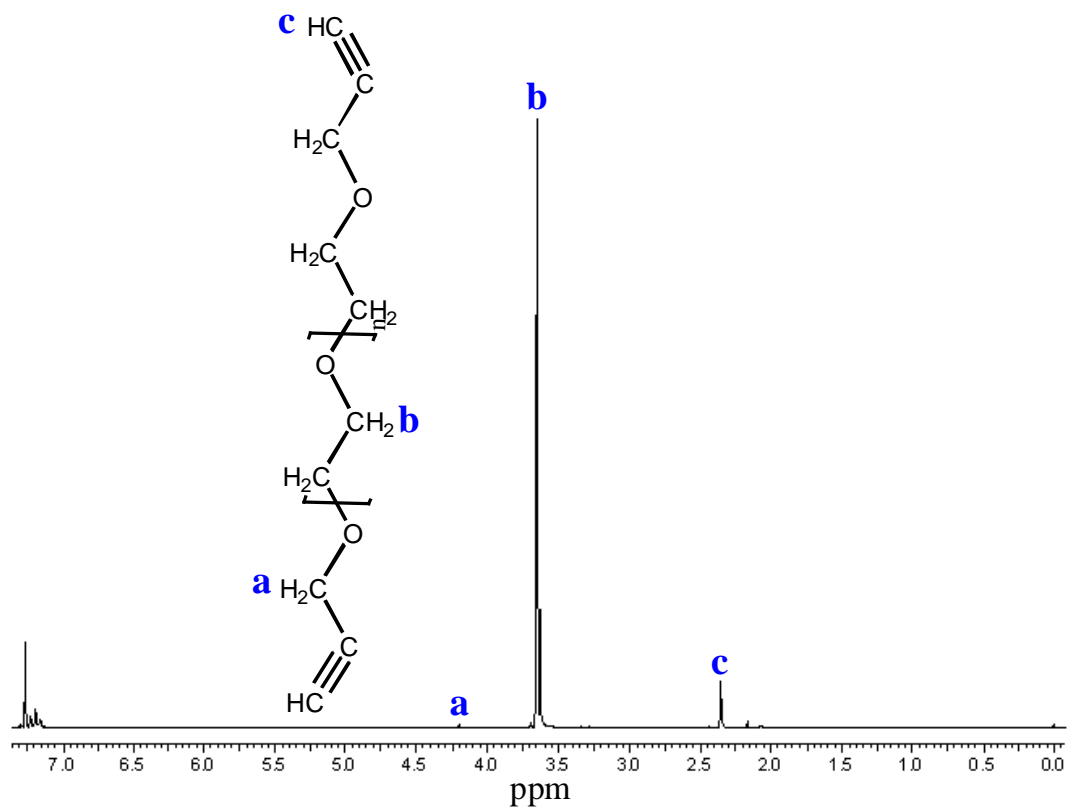
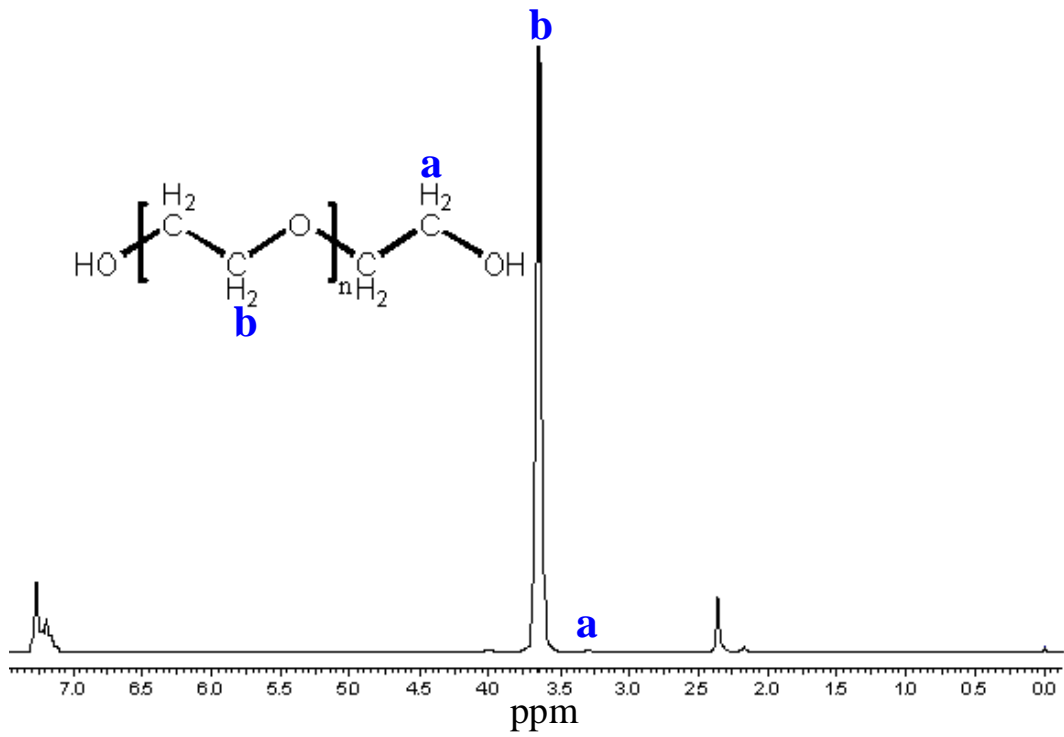
33. ábra: A 4900-as számátlag molekulatömegű azidált polisztírol csillag polimer $^1\text{H-NMR}$ spektruma

5.4. Poli(etilén-glikol) funkcionálizálása

Bifunkciós PEG₁₅₀₀ ($M_n=1500$) és PEG₆₀₀₀ ($M_n=6000$) láncvégi OH csoportjának módosításával, telekelikus bialkin végcsoportú PEG-eket állítottam elő (ld. 4.2.4. alfejezet). Mindkét esetben fehér viaszos anyag keletkezett. PEG₁₅₀₀ tisztítása során extrahálási hibát (nem vártam meg a két fázis teljes szétválását) vétettem, ezért a kitermelésem 51 %-os lett. PEG₆₀₀₀ esetében kiküszöböltem az előzőekben leírt hibát, így kitermelésem 67 %-ra emelkedett. Az alkin végcsoportok kialakulását $^1\text{H-NMR}$ -rel vizsgáltam. Mindkét PEG esetén a spektrumokból (**34. és 35. ábra**) jól látszik, hogy megjelenik az alkin végcsoportra jellemző metilén-proton (**a**) és metin-proton (**c**) jele. Ebből következtethetünk a bialkin végcsoport kialakulására.

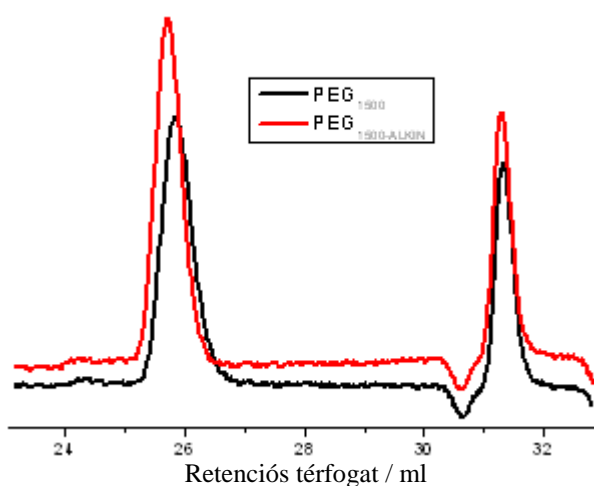


34. ábra: A PEG₁₅₀₀ (felül) és a PEG_{1500_alkin} (alul) ¹H-NMR spektruma.

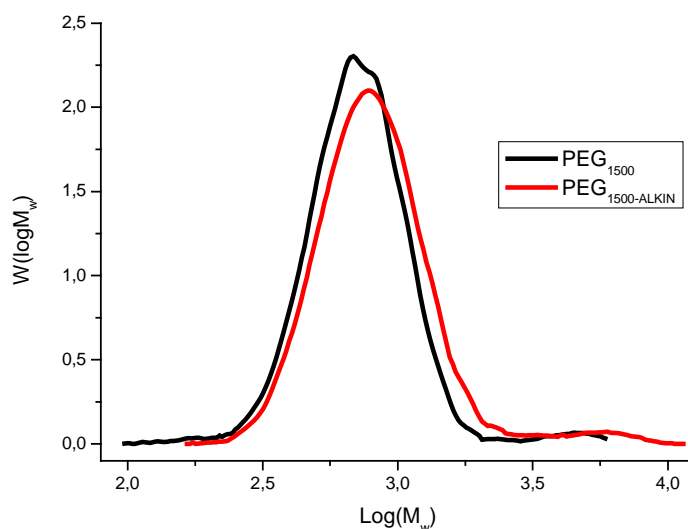


35. ábra: A PEG₆₀₀₀ (felül) és a PEG_{6000_alkin} (alul) ¹H-NMR spektruma.

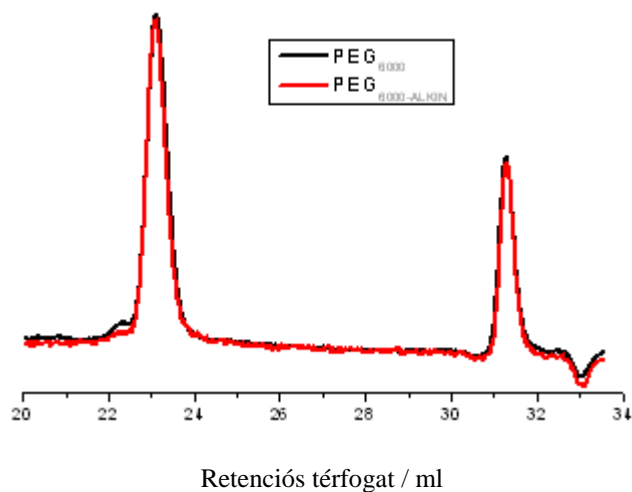
A gélpermeációs kromatográfiai analízis kromatogramjait a **36** és **38. ábrák** tartalmazzák. A kromatogramokból számolt molekulatömeg-eloszlások a **37** és **39. ábrákon** láthatók. A GPC analízis eredményeiből látható, hogy PEG₁₅₀₀ és PEG₆₀₀₀ esetében is szűk eloszlású telekelikus polimerek keletkeztek. Az alkin végcsoport bevitele esetén nem tolódott el jelentősen a molekulatömeg-eloszlás, ami arra utal, hogy nem játszódtak le sem lánczáródási, sem összekapcsolási mellékreakciók. Az adatok táblázatos összefoglalóját a **33. táblázat** tartalmazza.



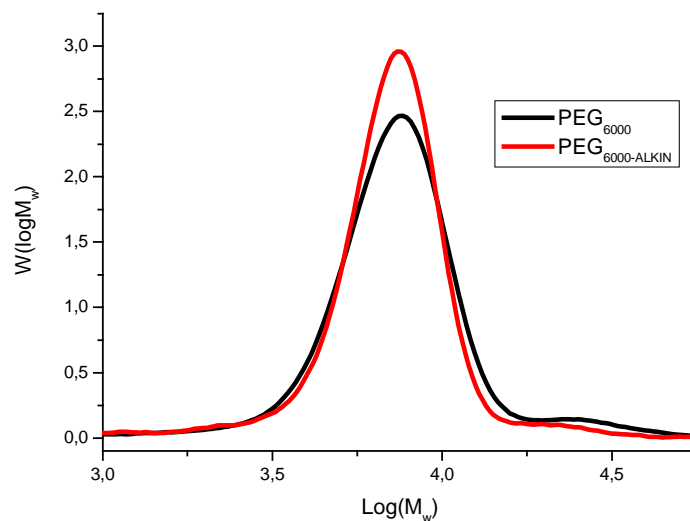
36. ábra: A hidroxil és alkin telekelikus PEG₁₅₀₀ GPC kromatogramja.



37. ábra: A hidroxil és alkin telekelikus PEG₁₅₀₀ molekulatömeg-eloszlási görbéje.



38. ábra: A hidroxil és alkin telekelikus PEG₆₀₀₀ GPC kromatogramja



39. ábra: A hidroxil és alkin telekelikus PEG₆₀₀₀ molekulatömeg-eloszlási görbéje.

33. táblázat: Poli(etilén-glikol)-ok adatai.

Név	M _n (g/mol)	M _w (g/mol)	M _w / M _n	Kitermelés (%)	Átlagos polimerizációfok
PEG ₁₅₀₀	1408	1760	1,25	-	34
PEG ₁₅₀₀ -alkin	1606	2120	1,32	51	34
PEG ₆₀₀₀	5590	8450	1,51	-	136
PEG ₆₀₀₀ -alkin	6030	7760	1,29	67	136

5.5. Új típusú amfifil polimer kotérhálók szintézise "click" kapcsolási reakcióval

Az azidált poli(*n*-butil-akrilát) és polisztirol csillag polimereket a megfelelő propargil telekelikus PEG-ekkel zajló „click” kapcsolással térhálósítottam. A különböző kombinációkból új típusú amfifil kotérhálókat szintetizáltam. A különböző kotérhálók adatait a **34. táblázatban** foglaltam össze.

34. táblázat: Amfifil polimer kotérhálók adatai.

AKTH sorszáma	Alkotó elemek	T / °C	Reakcióidő (óra)	Szín	Megjegyzés
T01	CSBA ₉₈₀₀ -azid PEG ₁₅₀₀ -alkin	35	17	Sárga	Gumirugalmas, ragadós.
T02	CSBA ₃₈₆₀₀ -azid PEG ₁₅₀₀ -alkin	25	51	Kék	Gumirugalmas, nagyon ragadós.
T03	CSBA ₉₈₀₀ -azid PEG ₆₀₀₀ -alkin	25	20	Zöldes-fehér	Nem képződött térháló, a zöldes-fehér szilárd anyag THF-ben feloldódott.
T04	CSBA ₃₈₆₀₀ -azid PEG ₆₀₀₀ -alkin	25	20	Kék-átlászó (fehér)	Nem képződött térháló, levegőn kifehéredett és megszilárdult, THF-ben feloldódott.
T05	CSBA ₉₈₀₀ -azid PEG ₆₀₀₀ -alkin	50	45	Halvány-kék	Szilárd, könnyen vágható,
T06	CSBA ₃₈₆₀₀ -azid PEG ₆₀₀₀ -alkin	50	48	-	Nem képződött térháló, reakcióidő letelte után is folyadék halmazállapotú.
T07	CSBA ₃₈₆₀₀ -azid PEG ₆₀₀₀ -alkin	50	192	Halvány-zöld	Szilárd, könnyen vágható.
T08	CSBA ₉₈₀₀ -azid PEG ₁₅₀₀ -alkin	25	120	-	CuCl katalizátor nélkül, Nem képződött térháló
		40	72	-	
		80	72	-	
T09	CSBA ₃₈₆₀₀ -azid PEG ₁₅₀₀ -alkin	25	120	-	CuCl katalizátor nélkül, Nem képződött térháló
		40	72	-	
		80	72	-	
T10	CSPS ₄₁₀₀ -azid PEG ₁₅₀₀ -alkin	40	25	Sárgás-zöld	Gumirugalmas, könnyen vágható
T11	CSPS ₄₁₀₀ -azid PEG ₆₀₀₀ -alkin	40	25	-	Szilárd, könnyen vágható
		80	43	vörösbarva	
T12	CSPS ₄₉₀₀ -azid PEG ₁₅₀₀ -alkin	40	25	Sárgás-zöld	Gumirugalmas, könnyen vágható
T13	CSPS ₄₉₀₀ -azid PEG ₆₀₀₀ -alkin	40	25	-	Szilárd, könnyen vágható
		80	43	sárgás-barva	

A 34. táblázatból látható, hogy PEG_{1500-alkin} és mindkét csillag polimer reakciója már szobahőmérsékleten végbemegy, míg a PEG_{6000-alkin} esetén CSBA_{9800-azid} csak 50 °C-on 2 nap alatt, a CSBA_{38600-azid} pedig csak egész extrém körülmények között 50 °C-on 8 nap alatt képződik kotérhálóvá. A nagyobb számátlag molekulatömegű PEG_{6000-alkin}-nal tehát magasabb hőmérsékleten és hosszabb reakcióidővel hozhatunk létre kotérhálókat.

Az ilyen típusú amfifil polimer kotérhálók CuCl katalizátorral készülnek, ezért a tisztítás után sem lehetünk teljesen biztosak abban, hogy a rézsókat tökéletesen eltávolítottunk. Azonban ha sikerülne Cu katalizátor nélkül ilyen kotérhálókat szintetizálni, akkor sokkal több, elsősorban orvosi biokémiai felhasználási lehetőség nyílna meg előttünk. Ennek okán megkísértem CuCl katalizátor nélkül a kotérháló szintézist. A korábbi tapasztalataim felhasználva, miszerint a PEG_{1500-alkin}-al kapcsolt CSBA_{9800-azid} és CSBA_{38600-azid} enyhe körülmények között is térhálót képez, réz nélkül reagáltattam a PEG_{1500-alkin}-t a 9800-as és 38600-as poli(n-butyl-akrilát) csillag polimerekkel. A reakció első lépésben 25 °C-on 5 napig ment, majd 40 °C-ra emeltem a hőmérsékletet 3 napra és végül 80 °C-ra ismét 3 napra, de térháló nem képződött egyik esetben sem. Ezen kísérletek alapján kijelenthetem, hogy réz katalizátor nélkül a Huisgen-féle 1,3 dipoláris cikloaddíció a vizsgált polimerek esetében minden valószínűség szerint túl lassú ahhoz, hogy térhálósodás következzen be az alkalmazott reakciókörülmények között.

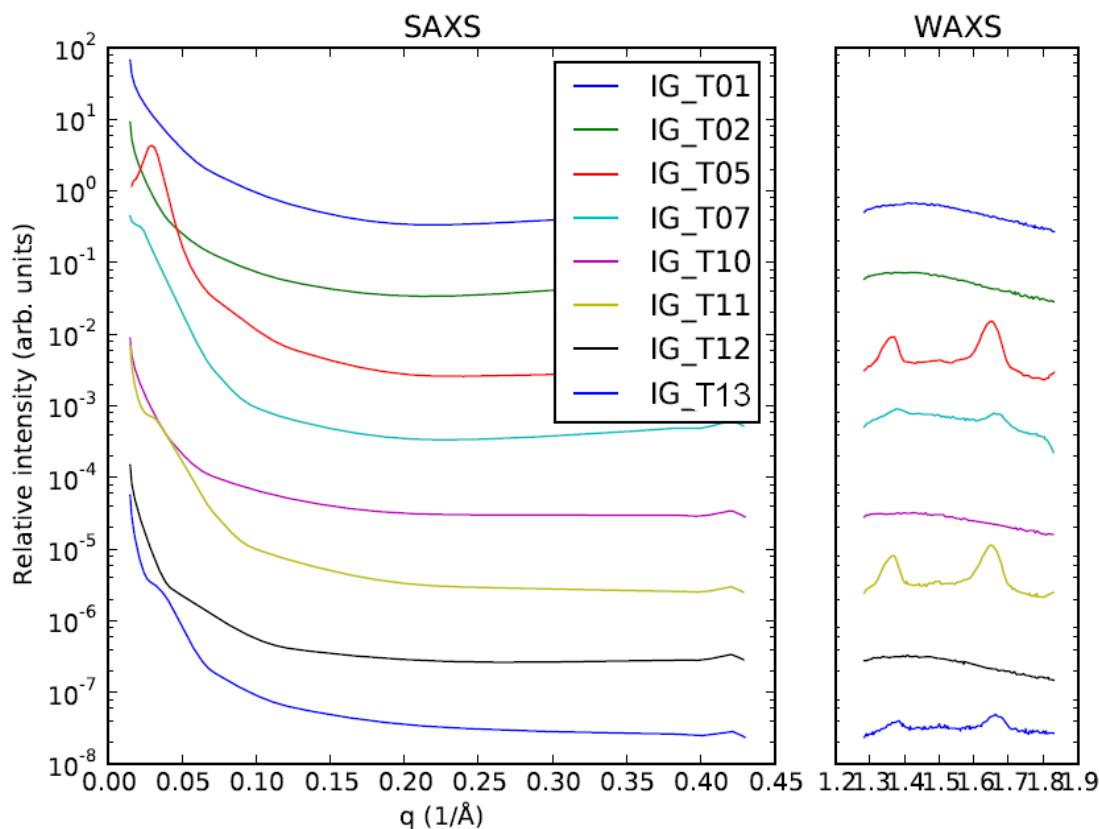
A T10-T13 sorszámú polisztirol polimer kotérhálók képződése hasonlóságot mutatott a butyl-akrilát tartalmú kotérhálók keletkezésével. A hasonlóság az alkalmazott PEG molekulatömegével van kapcsolatban, ugyanis ebben az esetben is az 1500-as molekulatömegű PEG-el kombinált két polisztirol csillag polimer enyhébb körülmények között, 40 °C-on 25 óra alatt térhálót eredményezett. Míg a nagyobb 6000-es molekulatömegű PEG és bármelyik polisztirol csillag polimer csak akkor képzett térhálót, ha a 40 °C-os 25 órás reakció után még 43 órán át 80 °C-on folytattam a szintézist.

Az előzőekben leírtak alapján megállapíthatom, hogy a térhálósítás eredményességét nagyban befolyásolja a keresztkötő telekelikus PEG számátlag molekulatömege.

5.5.1. Kis- és nagyszögű röntgenszórás vizsgálat

A kotérhálók szerkezeti jellemzőinek tanulmányozása céljából kisszögű röntgenszórás vizsgálatokat végeztünk, ennek eredménye a **40. ábrán** látható. A kisszögű röntgenszórásnál (SAXS) megjelenő csúcsok, mind a 8 térháló esetén a hasonló szerkezeti egységek váltakozásából erednek. Esetünkben ez azt jelenti, hogy telekelikus PEG-ek és csillag polimerek váltják egymást. A nagyszögű röntgenszórásakor (WAXS) egyes térhálóknál

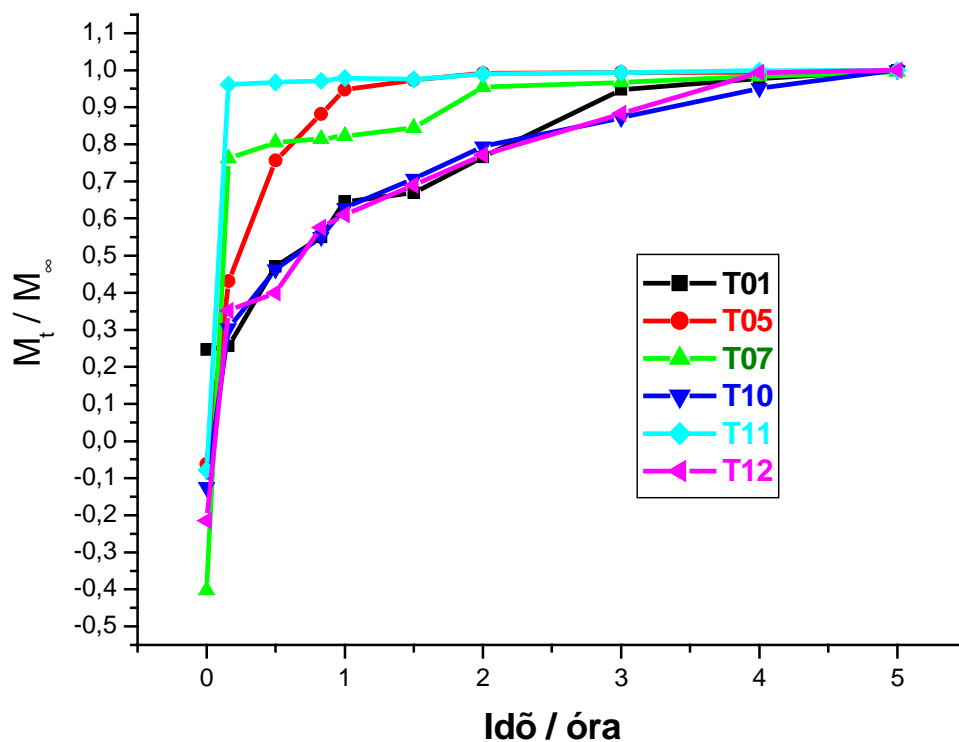
valamiféle rendezettségre utaló csúcsok jelennek meg, mely valószínűleg a "click" kapcsolás során kialakuló aromás gyűrűk egymásra rétegződéséből ered. Megfigyelhető, hogy ezek a csúcsok azokban a térhálókból jelentkeznek, amelyek egyik alkotóeleme a PEG₆₀₀₀-alkin. A nagyobb számátlag molekulatömegű PEG-et tartalmazó térháló szerkezeti rendezettsége tehát nagyobb, mint a kisebb molekulatömegű PEG-ből felépülőké.



40. ábra: A kis- és nagyszögű röntgenszórás vizsgálat kromatogramja

5.5.2. Teofillin leadás vizsgálata UV-Vis spektroszkópiával

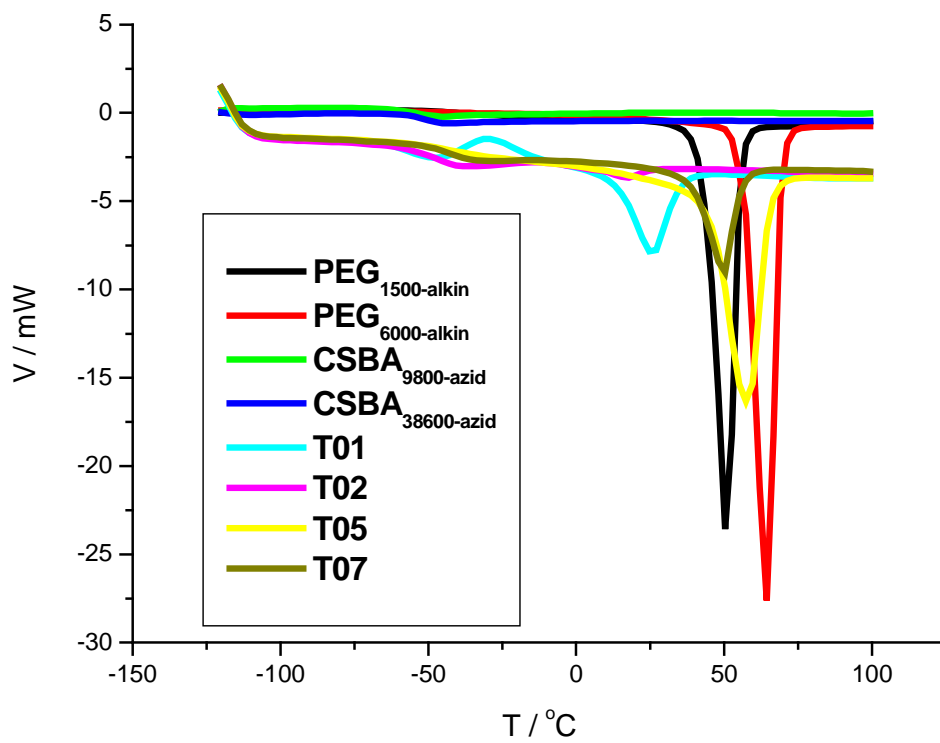
Gyógyszerleadással kapcsolatos modell vizsgálatokat teofillin nevű gyógyszerhatóanyaggal végeztem, mert ez az anyag rendelkezik UV-aktív kromofor csoportokkal. A **41. ábra** mutatja az idő függvényében a kotérhálóból vizes közegben felszabaduló gyógyszer mennyiségét. Ezek a görbék információval szolgálnak arra nézve, hogy adott kotérháló gyógyszerhordozóként történő alkalmazás esetén a gyógyszert hogyan adják azt le. Jól látható, hogy a gyógyszerleadás sebessége jól szabályozható a kotérháló összetevőinek és összetételének megválasztásával.



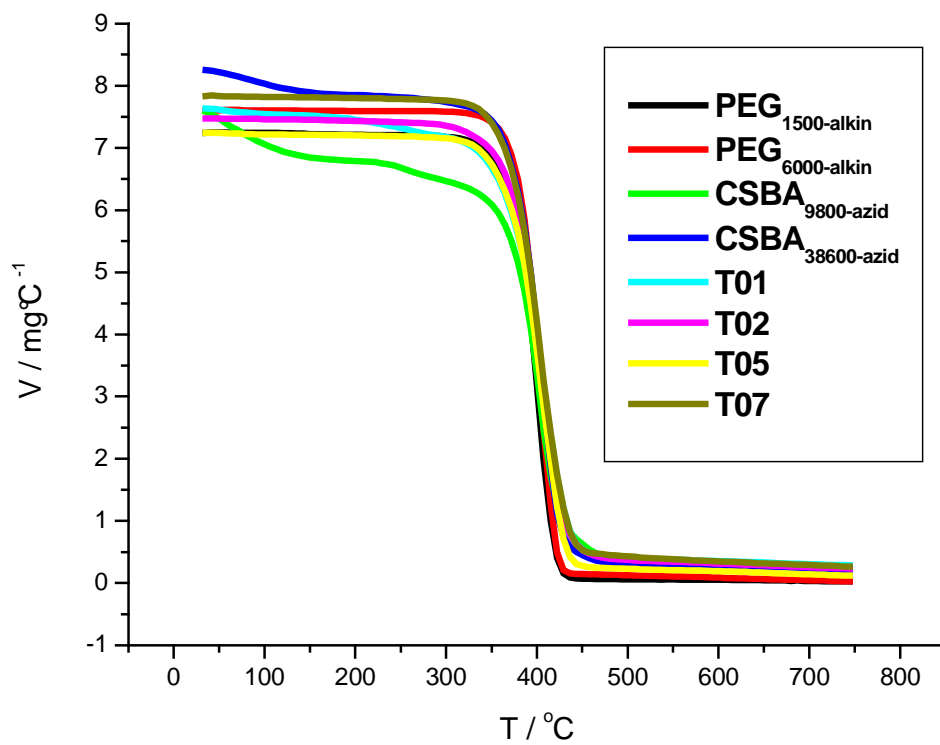
41. ábra: A teofillin kibocsátás grafikonja (M_t a t időben, M_∞ a teljesen kibocsátott gyógyszer mennyisége).

5.5.3. Differenciális pásztázó kalorimetriás és termogravimetriás vizsgálatok

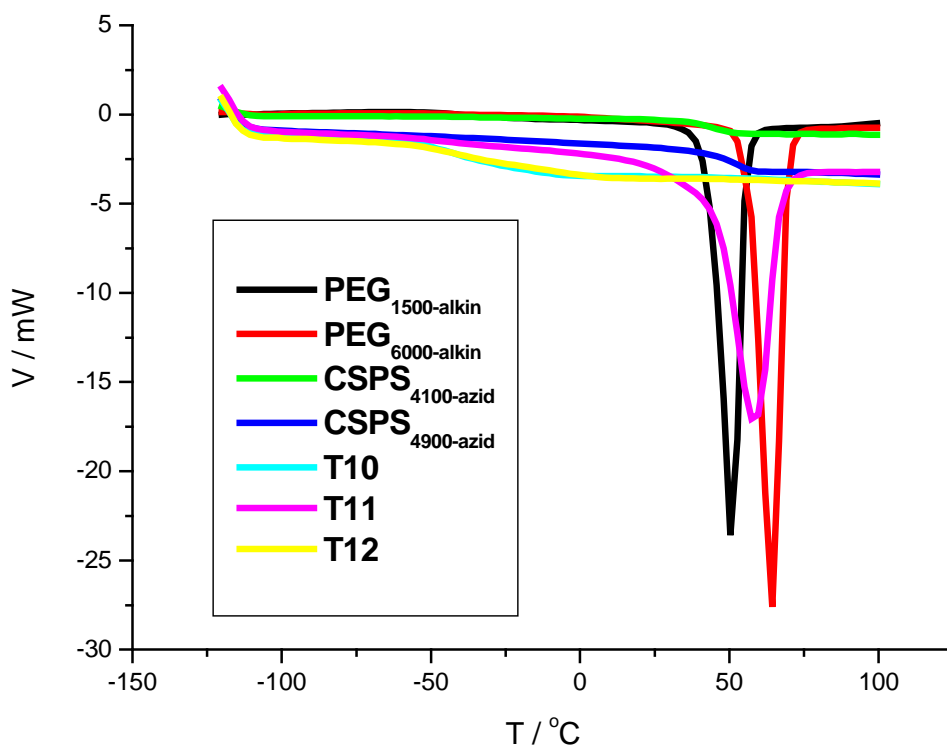
Differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) mérésekkel meghatároztam a kotérháló üvegesedési hőmérsékletét. A kapott T_g adatokból pedig következtetni lehet a vizsgált kotérháló termikus tulajdonságaira. A termogravimetriás mérésekből kiderült, hogy 300 °C körül az összes kotérháló esetében nagy tömegveszteség tapasztalható.



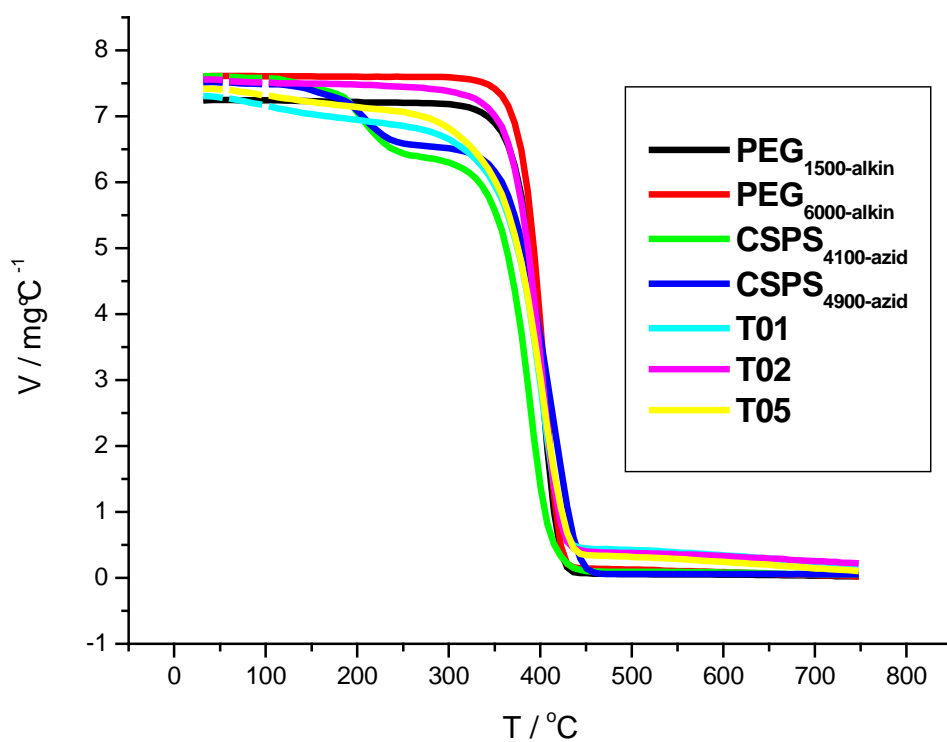
42. ábra: A poli(*n*-butil-akrilát) kotérhálók DSC görbái



43. ábra: A poli(*n*-butil-akrilát) kotérhálók TG görbái



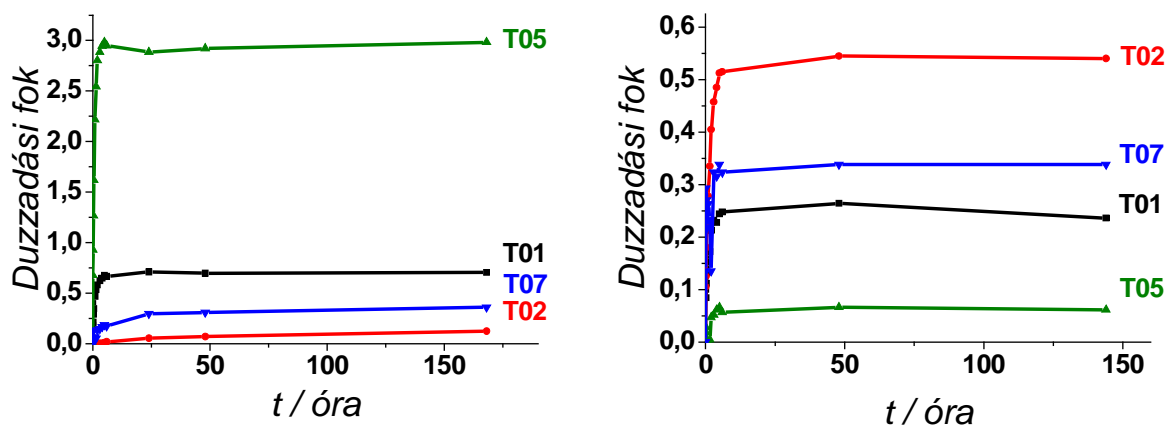
44. ábra: A polisztirol kotérhálók DSC görbéi



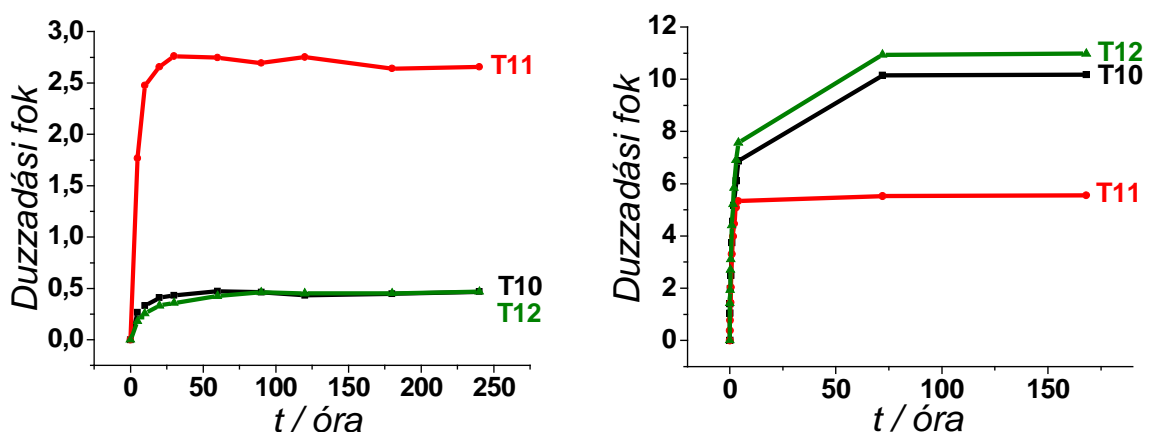
45. ábra: A polisztirol kotérhálók TG görbéi

5.5.4. A polimer kotérhálók duzzadása

A duzzadást butil-akrilát tartalmú kotérhálók esetében vízben és hexánban, polisztirol kotérhálók esetében vízben és dioxánban vizsgáltam. Olyan duzzasztószereket választottam, amelyek csak az egyik kotérháló komponenst duzzasztják, a másikat nem. Előzetes oldhatósági vizsgálatok alapján, a víz csak a PEG-et, a hexán csak a PBA-t, a dioxán pedig a PSt-t oldja, tehát a kotérhálókból ezeket a komponenseket fogja duzzasztani. A butil-akrilát kotérháló mintákat vízben és hexánban duzzasztottam, az így kapott duzzadási fokot az idő függvényében ábrázoltam (46. ábra). A polisztirol kotérhálókat vízben és dioxánban duzzasztottam, majd a duzzadási fokot ekkor is az idő függvényében ábrázoltam (47. ábra).



46. ábra: A butil-akrilát kotérhálók duzzadási foka az idő függvényében, vízben (balra) és hexánban (jobbra) történő duzzasztás esetén.



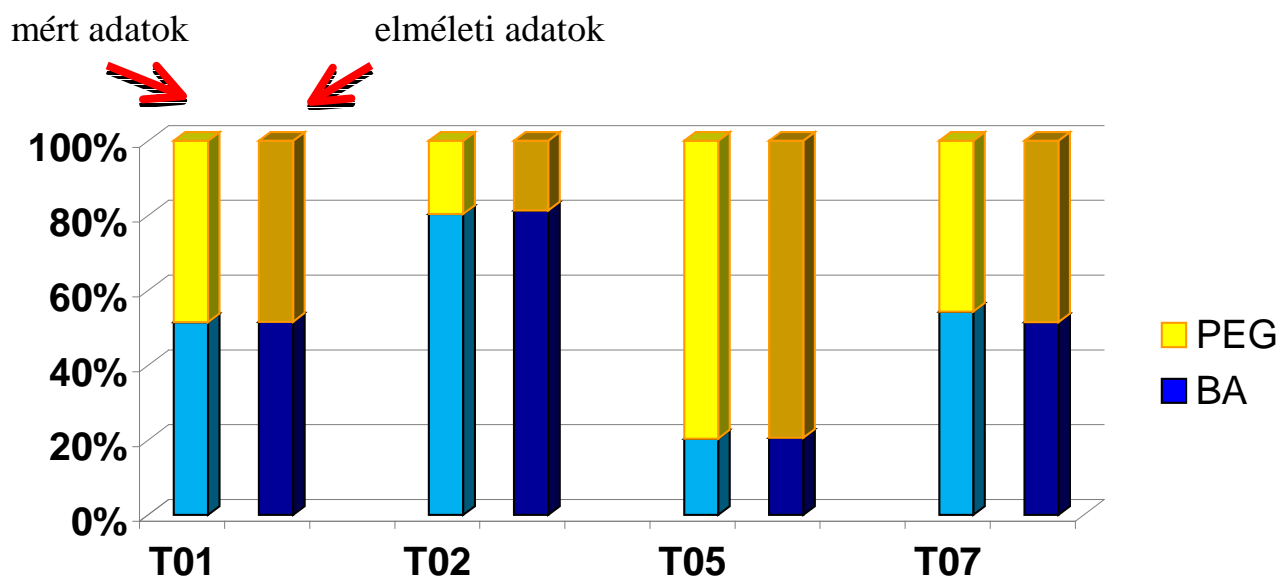
47. ábra: A polisztirol kotérhálók duzzadási foka az idő függvényében, vízben (balra) és dioxánban (jobbra) történő duzzasztás esetén.

5.5.5. Elemanalízis vizsgálat

Kotérhálók képződése és tisztítása után elemanalízis vizsgálatot végeztem az összetételük meghatározása céljából. A kapott szén és hidrogén mérési eredményeket, valamint a belőlük számolt BA és PEG tartalmat a **35. táblázat** és a **48. ábra** tartalmazza. Az elemanalízis vizsgálatok bizonyították, hogy a kotérháló képződés sikeres volt. Olyan kotérhálókat kaptam, amelyek különböző molszázalékban tartalmaznak BA-ot és PEG-et. Az elemanalízis során kapott PEG és BA mol%-os aránya összhangban van a duzzasztás során PEG által felvett víz (PEG tartalom) illetve BA által felvett hexán (BA tartalom) mennyiségével.

35. táblázat: Az elemanalízis során mért C, H és O tömegszázalékos összetételét, valamint a tömegszázalékos összetételből számolt BA és PEG mol%-os összetételét az alábbi táblázatban foglaltam össze.

AKTH Sorszáma	C m/m%	H m/m%	O m/m%	BA mol%	PEG mol%
T01	61,09	9,51	29,40	51,48	48,52
T02	64,26	9,27	26,47	80,43	19,57
T05	58,36	9,28	32,36	20,39	79,61
T07	62,74	9,77	27,49	54,26	45,74



48. ábra: A kotérhálók mol%-os BA és PEG tartalma

6. Összefoglalás

Az új típusú amfifil kotérhálók iránti érdeklődés amfifil jellegük, nanofázisú morfológiájuk, valamint biokompatibilitásuk miatt az elmúlt években ugrásszerű növekedésnek indult. Céloom egy új módszerrel, kváziélő atomátadásos gyökös polimerizáció és „click” reakció kombinálásával szintetizált polimer kotérhálók létrehozása volt.

Mukám során észteresítési reakcióval tetrafunkciós iniciátort szintetizáltam, majd az így előállított iniciátorral kváziélő atomátadásos gyökös polimerizációval (ATRP) poli(*n*-butil-akrilát) valamint polisztirol csillag polimereket állítottam elő. Az ATRP során négykarú csillag polimereket kaptam, amelyek bróm végcsoportját szubsztitúciós reakcióval azid csoportra cseréltem. Ezután poli(etilén-glikol) láncvégeinek módosításával propargil telekelikus poli(etilén-glikol)-okat állítottam elő. Végül az azidált csillag polimereket és telekelikus poli(etilén-glikol)-okat „click” kémiás kapcsolással térhálósítottam. Az ide tartozó irodalom alapos tanulmányozása alapján kijelenthető, hogy az irodalomban ilyen módon létrehozott amfifil polimer kotérhálókra nem található jelenleg még példa, tehát elsőként sikerült „click” kémiás kapcsolással kotérhálókat előállítani.

Az eredményes iniciátor szintézist $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ és tömegspektrometriás vizsgálatokkal igazoltam. Az atomátadásos gyökös polimerizációval előállított csillag polimerek gélpermeációs kromatográfiás vizsgálataiból kiderült, hogy szűk eloszlású, különböző molekulatömegű polimereket kaptam. A szintézist követő funkciócsoport módosítás eredményességét az $^1\text{H-NMR}$ spektrumokban megjelenő azid csoport melletti metin-protonok jelei bizonyítják. A propargil telekelikus poli(etilén-glikol) végcsoport módosításának eredményességét bizonyítja az $^1\text{H-NMR}$ spektrumokban láthatóak a propargil végcsoportra jellemző metilén- és metin-protonok jele. A gélpermeációs kromatográfiás vizsgálatok ebben az esetben is szűk molekulatömeg-eloszlást mutatnak. Az atomátadásos gyökös polimerizáció és a „click” kémia kombinációjával előállított amfifil polimer kotérhálók THF-es extrakciójából kiderült, hogy egyik kotérháló esetében sem épült be az összes poli(*n*-butil-akrilát) illetve PEG. Az elemanalízis vizsgálatok eredményei alapján meghatározott kotérháló szerkezet összhangban van a duzzadási kísérletekből következtetett kotérhálók szerkezetével.

Differenciális pásztázó kalorimetriás (DSC) és kisszögű röntgenszórás (SAXS) mérések eredményei arra utalnak, hogy a komponensek elkülönülő nanoméretű fázisaiból tevődnek össze a kotérhálók. Termogravimetriás mérések szerint a kapott kotérhálók $300\text{ }^\circ\text{C}$ -ig termikusan stabilak. Előzetes gyógyszer hatóanyag kibocsátási vizsgálatok pedig arra

utalnak, hogy a gyógyszerleadás sebessége jól szabályozható a komponensek és a kotérhálók összetételének megfelelő megválasztásával.

Végeredményben elmondható, hogy munkám eredményei igazolják, miszerint kváziélő atomátadásos gyökös polimerizáció és „click” kémia kombinációjával új típusú amfifil polimer kotérhálók állíthatók elő.

7. Irodalomjegyzék

- [1] Wang, J-S.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5614-5615.
- [2] Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules* **1995**, *28*, 1721-1723.
- [3] K. Matyjaszewski Ed. „Controlled/Living Radical Polymerization”, *American Chemical Society*, Washington, DC **2000**
- [4] K. Matyjaszewski, T. E. Patten, J. Xia *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 674
- [5] V. Coessens, T. Pintauer, K. Matyjaszewski *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 337
- [6] K.-Y. Baek, M. Kamigaito, M. Sawamoto *J. Polym. Sci. Part A* **2002**, *40*, 1937
- [7] K.-Y. Baek, M. Kamigaito, M. Sawamoto *J. Polym. Sci. Part A* **2002**, *40*, 1972
- [8] Wang, J. S., Matyjaszewski, K.: *Macromolecules*, **1995**, *28*, 7901
- [9] Ando, T., Kato, M., Kamigaito, M., Sawamoto, M.: *Macromolecules*, **1996**, *29*, 1070
- [10] Braunecker, W. A., Brown, W. C., Morelli, B. C., Tang, W., Poli, R., Matyjaszewski, K., *Macromolecules*, **2007**, *40(24)*, 8576
- [11] X. Zhang, J. Xia, K. Matyjaszewski *Macromolecules* **2000**, *33*, 2340
- [12] K.-Y. Baek, M. Kamigaito, M. Sawamoto *Macromolecules* **2002**, *35*, 1493
- [13] J. Ueda, M. Matsuyama, M. Kamigaito, M. Sawamoto *Macromolecules* **1998**, *31*, 557
- [14] D. M. Haddleton, R. Edmonds, A. M. Heming, E. J. Kelly, D. Kukulj *New. J. Chem.* **1999**, *23*, 477
- [15] B. S. Shemper, A. Ersin, Acar, L. J. Mathias *J. Polym. Sci. Part A* **2002**, *40*, 334
- [16] Sharpless, Finn, Kolb: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40 (11)*, 2004-2021
- [17] Click chemistry: a "click" away from drug discovery, *Aldrich review*
- [18] G. Odian „*Principles of Polymerization*”, John Wiley & Sons, Inc., New York **1991**
- [19] Patrickios, C. S., Georgiou, T.K. *Curr. Op. Coll. Int. Sci.*, **2003**, *8*, 76.
- [20] Erdődi, G.; Kennedy, J. P. *Prog. Polym. Sci.*, **2006**, *31 (1)*, 1.
- [21] Iván, B.; Kennedy, J. P.; Mackey, P. W. *ACS Symp. Ser.*, **1991**, 469, 194.
- [22] Kennedy, J. P.; Rosenthal, K. S.; Kashibhatla, B. *Designed. Monom. Polym.*, **2004**, *7(6)*, 485.
- [23] Erdődi, G.; Janecska, Á.; Iván, B. *Wiley Polymer Networks Group Review Series*, **1999**, *2(6)*, 73.
- [24] Erdődi, G.; Iván, B. *Polym. Prepr.* , **2004**, *45(2)*, 686.
- [25] Haraszti, M.; Iván, B. *Polym. Prepr.* , **2004**, *45(2)*, 259.

- [26] Iván, B.; Almdal, K.; Mortensen, K.; Johannsen, I.; Kops, J. *Macromolecules*, **2001**, 34(6), 1579.
- [27] Scherble, J.; Thomann, R.; Iván, B. Mülhaupt, R. *J. Polym. Sci.: Part B: Polym. Phys.*, **2001**, 39, 1429.
- [28] Domján, A.; Erdődi, G.; Wilhelm, M.; Neidhöfer, M.; Iván, B.; Spiess, H. W. *Macromolecules*, **2003**, 36, 9107.
- [29] Haraszti, M.; Tóth, E.; Iván, B. *Chem. Mater*, **2006**, 18, 4952.
- [30] Scherble, J.; Thomann, R.; Iván, B.; Erdődi, G.; Domján, A.; Mülhaupt, R. *manuscript*
- [31] Park, D.; Keszler, B.; Galiatsatos, V.; Kennedy, J.P. *J. Appl. Polym. Sci.*, **1997**, 66, 901.
- [32] L.-Z. Kong, C.-Y. *Pan / Polymer 49 (2008) 202/2.3.6*
- [33] Vim Van Camp, Thesis submitted to obtain the degree of Doctor in Sciences: Chemistry Novel Routes for the Design of Poly((meth)acrylic acid) Containing Polymer Structures by Controlled Radical Polymerization, March, **2007**
- [34] Jérôme, B.; Daniel, T.; Martin, B.; Sébastien, L. *Makromolecules* **2008**, 41, 1384-1392
- [35] Matyjaszewski, K.; Nakagawa, Y.; Gaynor, S. G. *Macromol. Rapid Comm.* **1997**, 18, 1057.
- [36] Binder, W.H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 1097-1103
- [37] Dimonie, M; Teodorescu, M. *Macromol. Chem., Rapid Commun.* 14, 303-307 (**1993**)
- [38] Hawker, C.J. *Chem. Commun.*, **2006**, 2774-2776
- [39] Johnson, J.A.; Lewis, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6564-6565