

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza

Studijní obor: Klinická a toxikologická analýza



David Vrbata

Syntéza a polymerizace substituovaných derivátů kaprolaktonu

Synthesis and polymerization of substituted derivatives of
caprolactone

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce: RNDr. Jiří Zedník, Ph.D.

Praha 2011

Tato diplomová práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru 201706-203/09/0803.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědom toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Jablonci nad Nisou dne 22. července 2011

Abstract

Copper (I) mediated Huisgen 1,3 dipolar cycloaddition of 4-(piperidine-1-yl)-N-(prop-1-yne-3-yl)-1,8-naphthalimide (PN) to poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) of three different molar ratio of α N₃ ϵ CL was performed. Reaction was successful for poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) with molar fraction of α N₃ ϵ CL $f = 0,22$. No degradation of substituted PCL was observed during the synthetic path, therefore the PN molecule is suitable for click coupling to well defined polyester. New aliphatic polyester based on polycaprolactone was synthesized and characterized by means of ¹HNMR spectra and Gel permeation chromatography calibrated with polystyrene standards. The spectra of other two copolymers coupled with PN were not measured due to their low solubility in common organic solvents.

Keywords: living polymerization, α -chloro- ϵ -caprolactone, click reaction

Abstrakt

4-(piperidin-1-yl)-N-(prop-1-yn-3-yl)-1,8-naphtalimid (PN) byl připojen na poly(α N₃ ϵ CL-co- ϵ CL) o třech různých poměrech α N₃ ϵ CL pomocí 1,3 dipolární cykloadice katalyzované měďnými ionty. Reakce byla úspěšná pro kopolymer s molární frakcí α N₃ ϵ CL $f = 0,22$. Během syntézy nedocházelo k degradaci kopolymeru a proto je molekula PN vhodná k připojení na dobře definovaný polyester. Byl připraven nový alifatický polyester, který byl charakterizován pomocí ¹HNMR spektroskopie a gelové permeační chromatografie kalibrované polystyrenovými standardy. Spektra zbylých dvou kopolymerů nebyla naměřena vzhledem k jejich nízké rozpustnosti v běžných organických rozpouštědlech.

Klíčová slova: živá polymerizace, α -chlor- ϵ -kaprolakton, click reakce

OBSAH

1. Úvod.....	- 8 -
2. Strategie pro úpravu vlastností polykaprolaktonů	- 9 -
2.1. Výroba polymerních slitin	- 10 -
2.2. Kopolymerizace ϵ -kaprolaktonu s vhodnými komonomery.....	- 10 -
2.3. Postpolymerizační modifikace hlavního řetězce PCL	- 11 -
2.4. Syntéza a polymerizace substituovaných derivátů ϵ -CL	- 13 -
2.4.1. Deriváty ϵ -kaprolaktonu s hydrofilními funkčními skupinami	- 13 -
2.4.2. Deriváty ϵ -CL s nenasycenými funkčními skupinami	- 16 -
2.4.3. Halogenové deriváty ϵ -kaprolaktonu.....	- 17 -
3. Polymerizace prostřednictvím otevírání cyklů ROP	- 21 -
3.1. Enzymatická ROP ϵ -kaprolaktonu.....	- 22 -
3.2. Živé ROP cyklických esterů iniciačními systémy na bázi Sn a Al.....	- 23 -
3.2.1. ROP ϵ -kaprolaktonu isopropanolátem hlinitým $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	- 24 -
3.2.2. ROP ϵ -kaprolaktonu 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepanem (DSDOP)....	- 27 -
4. „Click“ reakce.....	- 29 -
4.1. Huisgenova 1,3 dipolární cykloadice alkyňů s azidy	- 29 -
5. Cíle práce	- 30 -
6. Experimentální část.....	- 31 -
6.1. Použité Metody	- 31 -
6.2. Použité chemikálie.....	- 32 -
6.3. Syntézy.....	- 34 -
6.3.1. Syntéza α -chlor- ϵ -kaprolaktonu	- 34 -
6.3.2. Syntéza 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-oxepanu.....	- 34 -
6.3.3. Syntéza α -propargyl- ω -methoxypolyethylenglykolu	- 35 -
6.4. Polymerizace.....	- 35 -

6.4.1.	Modifikovaná Schlenkova metoda	- 35 -
6.4.2.	Polymerizace ϵ -kaprolaktonu	- 36 -
6.4.3.	Bloková kopolymerizace α -chlor- ϵ -kaprolaktonu a ϵ -kaprolaktonu	- 36 -
6.4.4.	Náhodná kopolymerizace α -chlor- ϵ -kaprolaktonu a ϵ -kaprolaktonu	- 37 -
6.5.	Postpolymerizační modifikace.....	- 37 -
6.5.1.	Nukleofilní substituce chloridu azidem.....	- 37 -
6.5.2.	1,3 dipolární cykloadice PN na poly[α -azido- ϵ -kaprolakton-co- ϵ -kaprolakton].....	- 38 -
7.	Výsledky a diskuse	- 39 -
7.1.	Syntézy.....	- 39 -
7.1.1.	Syntéza α -chloro- ϵ -kaprolaktonu	- 39 -
7.1.2.	Syntéza DSDOP a stanovení iniciační aktivity	- 40 -
7.1.3.	Syntéza α -propargyl- ω -methoxy polyethylenglykolu	- 41 -
7.2.	Polymerizace.....	- 41 -
7.2.1.	Kopolymerizace α Cl ϵ CL a ϵ -CL	- 41 -
7.3.	Postpolymerizační modifikace.....	- 45 -
7.3.1.	Azidace chlorovaných kopolymerů	- 45 -
7.3.2.	„Click“ reakce PN na azidované kopolymery	- 47 -
8.	Závěr	- 49 -
9.	Seznam použité literatury	- 50 -

Seznam použitých zkratek

AIBN	Azo-bis(isobutyronitril)
Al(O ⁱ Pr) ₃	Isopropanolát hlinitý
ATRA	Atom transfer radical addition
ATRP	Atom transfer radical polymerization
CALB	Lipáza B druhu <i>candida Antarctica</i>
CS	Chondroitin sulfát
DBU	1,8-Diazabicyklo [5.4.0]undec-7-en
DNIPAA _m	N-isopropylakrylamid
DSDOP	2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepan
Et ₃ N	Triethylamin
LDA	Lithium diisopropylamid
mCPBA	meta-Chlorperoxybenzoová kyselina
PCC	Pyridium chlorchromát
PCL	Polykaprolakton
PEG	Polyethylenglykol
PGA	Polyglykolid
PHB	Polyhydroxybutyrát
PLA	Polylaktid
PMMA	Poly(methyl metakrylát)
PN	4-(piperidin-1-yl)-N-(prop-1-yn-3-yl)-1,8-naftalimid
PPL	Prasečí jaterní lipáza
p-TSA	Para-toluensulfonová kyselina
PVA	Polyvinyl acetát
ROP	Ring opening polymerization
Sn(Oct) ₂	Stannum-[bis(2-ethylhexanoát)]
TOSUO	1,4,8-Trioxaspiro[4.6]-9-undekanon
YLL	Lipáza druhu <i>Yarrowia lypolytica</i>
αClCL	α-chlor-ε-kaprolakton
αN ₃ CL	α-azid-ε-kaprolakton
γBrCL	γ-brom- ε-kaprolakton
ε-CL	ε-kaprolakton

1. Úvod

Polykaprolakton (PCL) patří do skupiny alifatických polyesterů, jež jsou posledních 30 let pod drobnohledem mnohých vědeckých skupin díky biokompatibilním vlastnostem. Polyesterů obsahují ve svých řetězcích kyslíkové atomy, které víceméně zajišťují jejich ochotu hydrolyzovat v lidském těle. [1] Hydrolýze polyesterů v lidském těle mohou napomáhat enzymy jako v případě PGA. [2] Většina polyesterů ale v lidském těle podléhá jen neenzymatické hydrolýze stejně jako PCL. [3] V přírodě existují mikroorganismy, které jsou schopné svými enzymy katalyzovat rozklad PCL, jsou to například lipáza rodu *pseudomonas* [4, 5], lipázy některých druhů hub [6] nebo některé kutinázy rodu *fusarium*. [7] Tento fakt společně s relativně nízkou pevností v tahu 23 MPa a extrémně vysokou tažností 700% [8] otevřel již dávno řadu diskuzí o jeho využití v obalovém průmyslu. Tyto aplikace jsou však, vzhledem k neporovnatelně vyšším nákladům na výrobu PCL, ekonomicky nemožné. [8] Schopnost PCL degradovat ve fyziologickém prostředí však otevírá dveře sofistikovaným biomedicínským aplikacím např.: tkáňové protézy, chirurgické implantáty, micely a mikročástice schopné enkapsulace různých léčiv a mechanismy kontrolovatelného uvolňování léčiv v organismu. Rozklad PCL probíhá ve dvou fázích, náhodným hydrolytickým štěpením esterových vazeb a difúzí oligomerních frakcí z polymeru. [9] Nevýhodou PCL je jeho značná hydrofóbnost způsobená pětiuhlíkatým alifatickým řetězcem v monomerních jednotkách. [10] Tato skutečnost omezuje rozpustnost ve vodě a významně snižuje rychlost degradace, která je v porovnání s ostatními polyesterů nejnižší. [11] Vysoká krystalinita PCL také snižuje rychlost degradace, protože ta probíhá hlavně v amorfních doménách polymeru, což se při sledování projeví zdánlivým zvýšením krystalinity. [1] In vivo studie prokázala, že takový implantát zhotoven z PCL ($M_w = 66000$) zůstává v organismu po dobu 2 let bez signifikantních změn v mechanických vlastnostech. Po této době začne PCL ztrácet svoji strukturální integritu a nakonec jsou jeho nízkomolekulární fragmenty vyloučeny z těla bez jakékoliv bioakumulace, což bylo dokázáno sledováním PCL obohaceného tritiem. [12] Ačkoli se PCL rozkládá velmi pomalu, splňuje přísné kritéria termínu bioresorpce, tedy rozložení polymeru v organismu na nízkomolekulární látky, které jsou bez problému vyloučeny z těla v maximálním výtěžku. [13]

2. Strategie pro úpravu vlastností polykaprolaktonů

Snižení hydrofóbnosti a krystalinity PCL není jediným cílem polymerního inženýrství, upravují se i jiné fyzikálně chemické vlastnosti jako např: teplota tání, teplota skelného přechodu, zvýšení pevnosti v tahu atd. nebo se jim tak dodávají speciální vlastnosti např.: reakce polymeru na pH okolního prostředí, připojení specifických molekul (sondy, léčiva, chromofory).

- 1) Výroba polymerních slitin
- 2) Kopolymerizace ϵ -kaprolaktonu s vhodnými komonomery
- 3) Postpolymerizační modifikace hlavního řetězce polykaprolaktonu
- 4) Syntéza substituovaných derivátů ϵ -kaprolaktonu a jejich postpolymerizační modifikace.

2.1. Výroba polymerních slitin

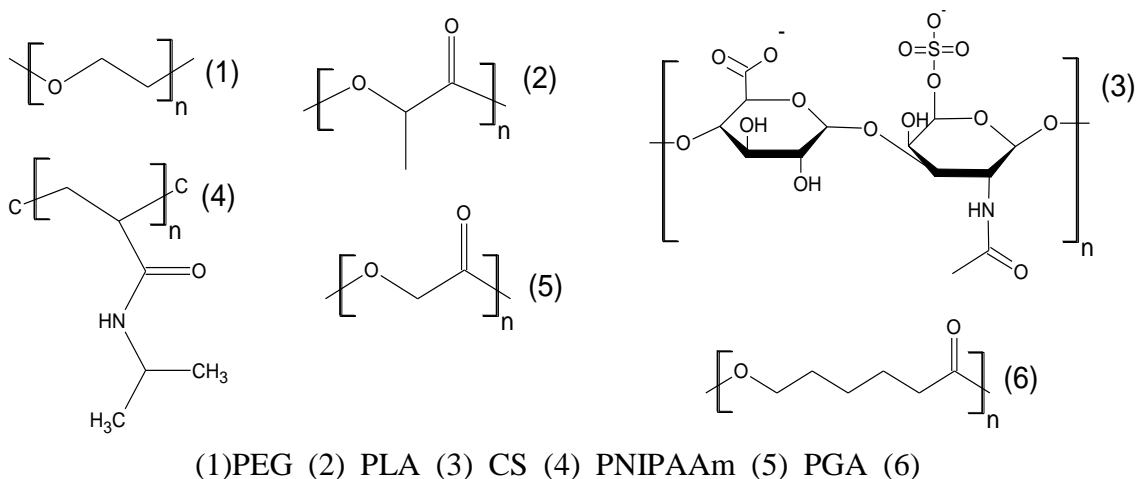
Polymerní slitiny jsou připravovány roztavením a důkladným promícháním dvou a více polymerů, jejichž monomerní jednotky mezi sebou interagují specifickými disperzními silami (dipól-dipól, dipól-indukovaný dipól, vodíkové můstky). Pokud k těmto specifickým interakcím mezi jednotlivými polymery nedochází, jsou slitiny termodynamicky nestabilní a ztrácejí strukturální integritu. [14] V případě, že polymery nejsou mísitelné, můžeme využít tzv. kompatibilizátory, což jsou většinou blokové nebo roubované polymery, jejichž molekuly zvětšují adhesi mezi jednotlivými polymery. Mísení PCL s amylosem (kukuřičný škrob s vysokým obsahem amylose 70% hm.) zvyšuje modul pružnosti v tahu. Koenig a kol. tak učinili v poměru 3/1 PCL/škrob a odměnou jim byla polymerní slitina, která měla modul pružnosti v tahu 500 MPa, což je dvakrát více, než u klasického PCL. [15] Termoplasty z čisté amylose jsou málo pružné a citlivé vůči vlhkosti, mísení s PCL (až do 40% hm.) obě tyto vlastnosti významně vylepšuje. [16] Tažnost polylaktidu (PLA) je pouze 3%, ve směsi PLA/PCL (4/1) kompatibilizované transesterifikací trifenyfosfitem se tažnost zvýšila na 128%. [17] Výroba polymerních slitin je tedy relativně efektivní cesta k výrobě materiálů s požadovanými vlastnostmi. Například pro PLA, může být tato cesta ekonomicky schůdnější, než přímá chemická modifikace monomerů. [18] PCL je však ve většině polymerních slitin využíván v menším poměru k ostatním polymerům. Obecně by se dalo říci, že se spíše používá jako změkčovadlo, upravují se tak vlastnosti mnoha jiných polymerů PHB, PLA, PVA, PVC, PE [19]. Modifikace vlastností PCL mísením s jinými polymery je tedy spíše vzácnějšího rázu.

2.2. Kopolymerizace ϵ -kaprolaktonu s vhodnými komonomery

Kopolymerizací mohou vznikat různé makromolekulární architektury jako např.: kopolymery alternační, blokové, statistické, náhodné, roubované a periodické. Poměrem a povahou monomerů, reakčními podmínkami, volbou iniciátoru popř. rozpouštědla nebo katalyzátoru tak můžeme vytvářet kopolymery šité na míru našim požadavkům. V případě PCL bude náš zájem orientován hlavně na kopolymery blokové, náhodné a roubované. ϵ -CL se kopolymerizuje hlavně s hydrofilnějšími komonomery, příkladem budiž příprava lineárních až čtyřramenných kopolymerů, který byly připraveny pomocí příslušných PEG makroiniciátorů v přítomnosti stannum-[bis(2-ethylhexanoátu)] ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$), kopolymery

byly rozpustné ve vodě [20]. Stejným způsobem byly syntetizovány i lineární kopolyмеры PCL a PEG, z nichž byly metodou odpaření rozpouštědla vytvořeny micely. Tyto micely byly plněny Doxorubicinem, antitumorovým činidlem, které za fyziologických podmínek podléhá rychlé exkreci. [21] Paclixatel, další hydrofóbní léčivo bylo také enkapsulováno v nanočásticích z lineárního blokového kopolymeru PCL a PEG. [22] Pomocí kopolymerizace ϵ -CL s n-isopropylakrylamidem byl připraven triblokový kopolymer, který by mohl najít využití jako termosenzitivní micela. [23] Jako hydrofilní segment roubovaného kopolymeru může být v takových micelách použit i biomateriál jako například chondroitin sulfát, odpadá tak výzkum bioresorpce použitého komonomeru. [24] PCL se přímo modifikuje kopolymerizací s monomery, jež jsou iniciovány stejnými katalyzátory ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$, DSDOP, $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ atd.) mezi takové monomery patří hlavně 3,6-dimethyl-1,4-dioxan-2,5-dion a 1,4-dioxan-2,5-dion tedy prekurzory PLA resp. PGA. Změnou poměrů těchto látek v komonomerních násadách s ϵ -CL se hlavně nastavuje rychlost biodegradace výsledného polymeru, čím blíže jsou tyto náhodné kopolyмеры konstitucí alternačním kopolymerům, tím rychleji degradují. [25]

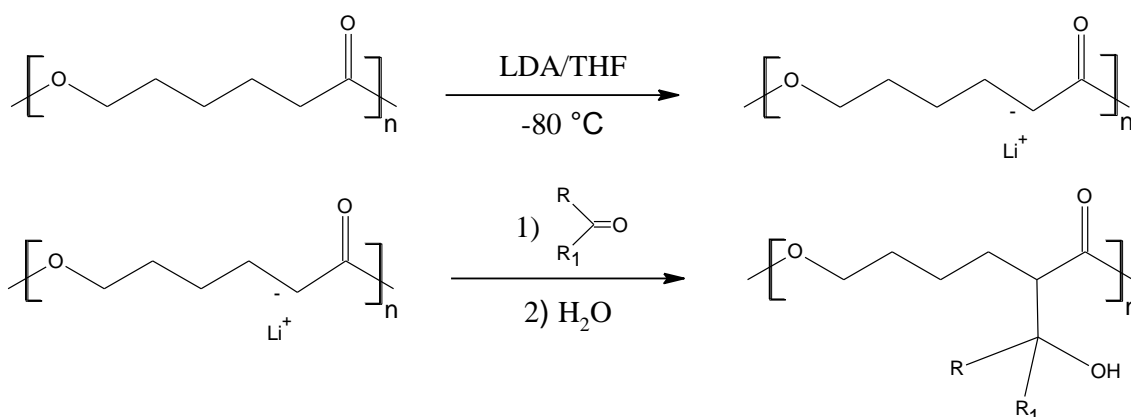
Obrázek 2.1 – Schémata uvedených komonomerních jednotek



2.3. Postpolymerizační modifikace hlavního řetězce PCL

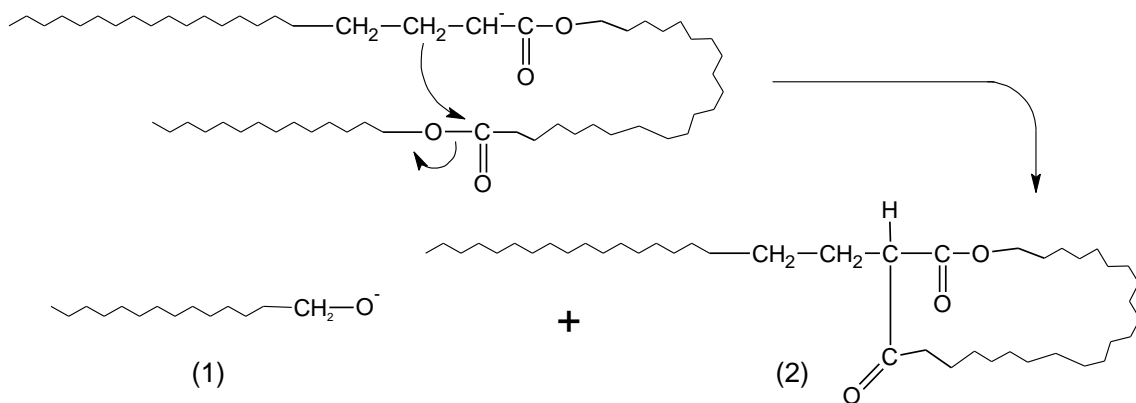
Vert navrhl metodu derivatizace polykaprolaktonu v podobě odtržení protonu na α -uhlíku esterové vazby. Tyto reakce byly prováděny v přítomnosti silné nenukleofilní báze lithium diisopropylamidu (LDA). Vzniklý anionický derivát PCL je pak zreagován s vhodnými elektrofilny (např. aldehydy, CO_2 , chloridy kyselin apod.) viz obrázek 2.2. [26]

Obrázek 2.2 – *Formace karbanionu na řetězci PCL*



Výsledky měření takto substituovaných polymerů však poukazyvaly na přítomnost bočních reakcí, hlavním ukazatelem byla o polovinu nižší M_n v porovnání s výchozím PCL. Tento jev byl připsán na vrub intramolekulárním transesterifikacím, jež štěpily PCL na makrocykly a alkoholáty podle obrázku 2.3. Počet substitucí na jeden polymer lehce přesahoval 10% [26]

Obrázek 2.3 – *Intramolekulární transesterifikace*



Tímto způsobem byly na PCL také naroubovány jednotky PEG. Výsledný PCL-g-PEG musel být po této reakci několikrát frakcionován, aby bylo dosaženo lépe definované molekulové hmotnosti ($M_w/M_n = 1,7$ Výtěžek 45%). Počet PEG jednotek na jednu makromolekulu byl přibližně 7, což odpovídá 2% substituci PCL. [27] Je tedy zřejmé, že je tímto způsobem obtížné řídit výsledné molekulové hmotnosti, úroveň substituce a v podstatě nemožné určit si lokalitu substituce. I přes všechny zmíněné nevýhody jsou tyto reakce stále považovány za slibné nástroje k syntéze modifikovaných alifatických polyesterů. [28]

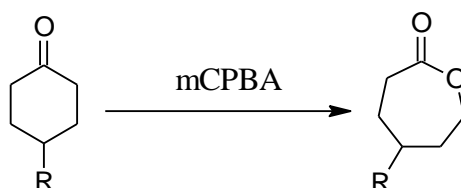
2.4. Syntéza a polymerizace substituovaných derivátů ϵ -CL

V posledních letech je pozornost upírána hlavně na syntézu nových polymerizovatelných monomerů odvozených od ϵ -CL. Připravené monomery by měly splňovat následující požadavky:

- 1) Syntéza musí obsahovat co nejméně kroků.
- 2) Monomer by měl být snadno izolovatelný ve vysokém výtěžku.
- 3) Monomer by neměl svými funkčními skupinami reagovat s molekulami iniciátoru.
- 4) Polymerizace takového monomeru by měla splňovat parametry živé polymerizace

Syntéza všech substituovaných monomerů probíhá pomocí Baeyer-Villigerovy reakce příslušného ketonu. (obr. 2.4) Vzhledem k citlivosti nejrozšířenějších iniciačních systémů na bázi organokovových sloučenin Al a Sn je potřeba monomery volit velmi opatrně.

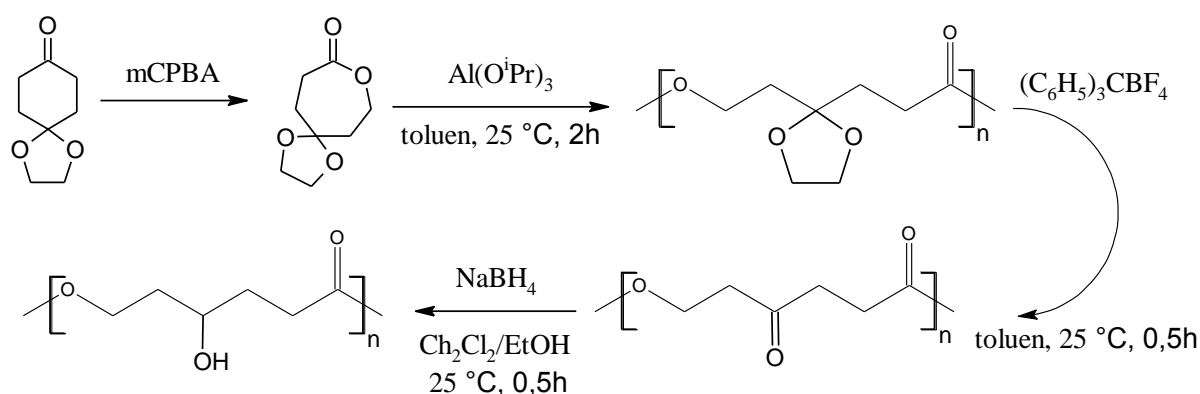
Obrázek 2.4 – Baeyer-Villigerova reakce



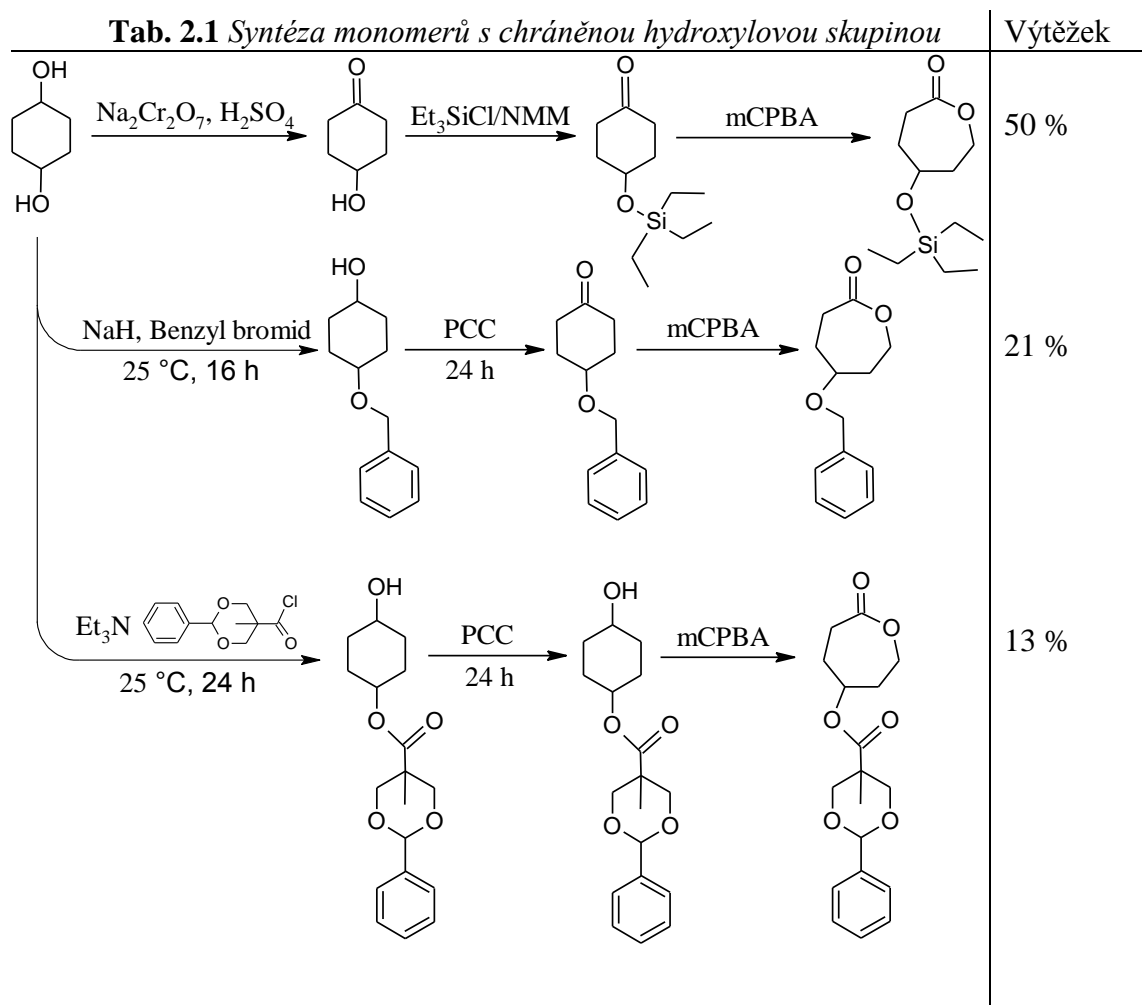
2.4.1. Deriváty ϵ -kaprolaktonu s hydrofilními funkčními skupinami

Některé funkční skupiny nových monomerů musí být proto chráněny. Chránící skupina musí být zvolena tak, aby reakce použitá k jejímu odstoupení neštěpila esterové vazby vzniklého polymeru. [29] γ -hydroxyl- ϵ -kaprolakton snadno podléhá intermolekulární transesterifikaci za vzniku ϵ -hydroxyethyl- γ -butyrolaktonu. [30] Chceme-li získat polymer, kde bude v pozici γ hydroxylová funkční skupina, musíme vycházet z jiných monomerů. Tian takový substituovaný PCL připravil pomocí 1,4,8-Trioxaspiro[4.6]-9-undekanonu (TOSUO), syntetizovaného z komerčně dostupného 1,4-Dioxaspiro[4.5]-8-dekanonu v přítomnosti mCPBA. Chránící skupiny byly odstraněny pomocí tetrafluorborátu trifenyلكarbenia a vzniklé ketoskupiny byly v přítomnosti NaBH_4 zredukovány na hydroxyly (obr. 2.5) [26]

Obrázek 2.5 – Syntéza hydrofilních derivátů PCL z TOSUO

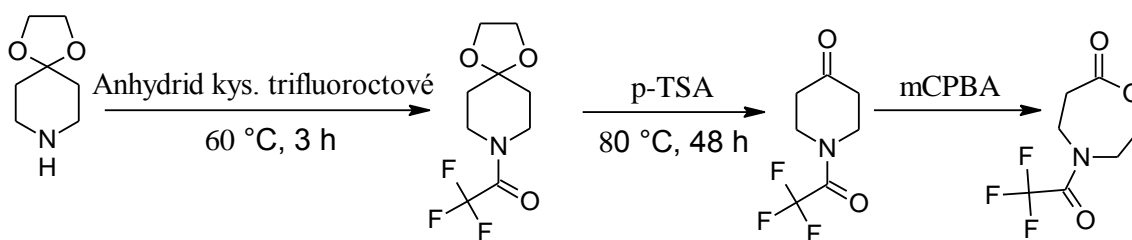


Syntéza TOSUO probíhala s vysokou výtěžností (>70%), acetalové skupiny byly inertní vůči iniciačnímu systému $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ a tím pádem byly polymerizace kontrolovatelné s dobrým indexem polydisperzity $\text{Đ} = 1,2$. Deprotekční reakce pomocí tetrafluorborátu trifenylykarbenia nevedly k štěpení hlavního řetězce a probíhaly s kvantitativními výtěžky stejně jako v případě redukci ketoskupin. [31] V porovnání s PCL má keto PCL vyšší krystalinitu, vyšší bod tání ($t_f = 150\text{ }^\circ\text{C}$) a schopnost fotodegradace, PCL s hydroxyly podél řetězce je zase lépe rozpustný ve vodě [32] a může podstoupit zajímavou reakci s triethylalumiinem za vzniku makroiniciátoru schopných iniciovat ROP laktonu, laktidů a glykolidů. [33] Dalšími prekurzory k hydroxylovanému PCL jsou γ -triethylsiloxy- ϵ -kaprolakton, schema (amphiphilic copolymers) γ -benzyloxy- ϵ -kaprolakton nebo γ -2,2-bis(fenyldioxymethyl)propiono- ϵ -kaprolakton, jejichž chránicí skupiny odstupovaly za mírnějších podmínek, než u TOSUO, ale jejich syntéza je více kroková a má nízký celkový výtěžek viz Tab 2.1. [34]



Monomery pro karboxylátové deriváty PCL musí být také chráněny. V této souvislosti byly připraveny dvě různé látky Benzyl γ -(ϵ -kaprolakton)karboxylát a *tert*-butyl γ -(ϵ -kaprolakton)karboxylát. Homopolymerizace těchto látek pomocí $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ byly velmi pomalé a výsledné molekulové hmotnosti neodpovídaly monomerní násadě ($2\times - 4\times$ nižší). Dobře kontrolovatelná byla pouze kopolymerizace *tert*-butyl γ -(ϵ -kaprolakton)karboxylátu s ϵ -CL v poměru 1/4. [34] Další hydrofilní skupinou inkorporovanou v řetězci PCL jsou aminy, tyto polymery se povedlo připravit pomocí 4-trifluoroacetyl-7-oxo-1,4-oxazaperhydroepinu připraveného vícečkovou syntézou s 19% výtěžkem popsanou v obrázku 2.6.

Obrázek 2.6 - Syntéza 4-trifluoroacetyl-7-oxo-1,4-oxazaperhydroepinu

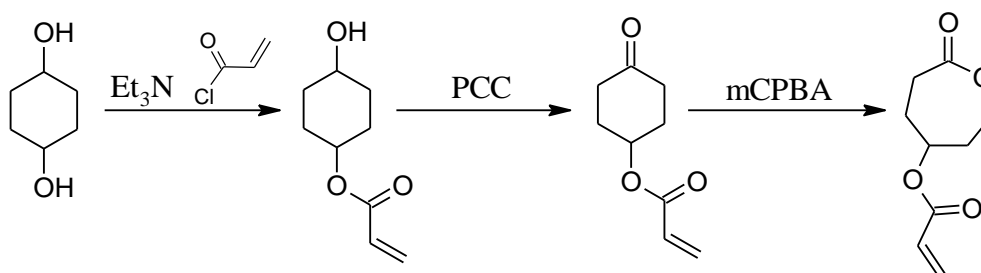


Na rozdíl od prekurzorů karboxylátů byly tyto polymerizace a kopolymerizace kontrolovatelné s vysokými výtěžky a nízkými indexy polydisperzity. Deprotekční reakce byla provedena pomocí NaBH_4 bez signifikantní degradace výsledného polymeru. [34] Všechny tyto monomery musely mít své skupiny chráněné za účelem přípravy příslušných polymerů. V případě hydroxylovaného PCL byla však navržena podstatně schůdnější cesta syntézy a to přes 2-oxepan-1,5-dion, připravený Baeyer-Villigerovou oxidací 1,4-cyklohexandionu s průměrným výtěžkem 45 %. [35] Kopolymerizace 2-oxepan-1,5-dionu s ϵ -CL iniciované DSDOP poskytovaly polymery a vyšších polydisperzitách $\bar{M}_w = 1,6$ ale molekulové hmotnosti se daly stále velmi dobře kontrolovat poměrem monomerů k iniciátoru v komonomerní zásadě. Výsledné kopolymer s molární frakcí 2-oxepan-1,5-dionu $f = 0,3$ měly významně vyšší teplotu tání ($T_m = 90 \text{ }^\circ\text{C}$), než homopolymer PCL. Jejich hydroxylové analogy se pak připravují jednoduchou redukcí ketonů pomocí NaBH_4 (obr. 2.5) [36]

2.4.2. Deriváty ϵ -CL s nenasycenými funkčními skupinami

Kaprolaktony s nenasycenými funkčními skupinami jsou další důležitou množinou monomerů, neboť jejich polymery se snadno síťují pomocí dvojných popř. trojných vazeb podél makromolekulárního řetězce. Takovým monomerem je například γ -(akryloyloxy)- ϵ -kaprolakton, jehož syntéza je znázorněna na obr. 2.7.

Obrázek 2.7 – Syntéza γ -(akryloyloxy)- ϵ -kaprolaktonu

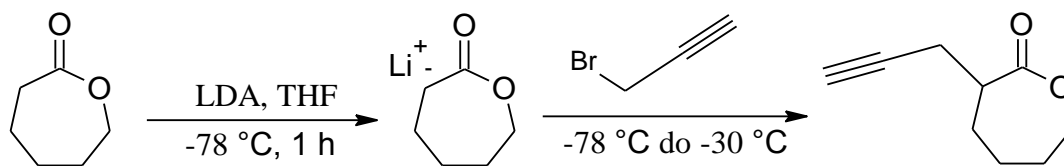


Tato víceokrová syntéza měla výtěžnost 36 %. Homopolymerizace a kopolymerizace byly kontrolovatelné v přítomnosti $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ i $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, vzniklé homopolymery byly amorfnní a kopolymery méně krystalinické v porovnání s PCL. Vzniklé homopolymery a kopolymery byly síťovány dvěma způsoby: UV zářením při 350 nm v přítomnosti radikálového fotoiniciátoru benzoin diethyletheru nebo zahřátím s termálním radikálovým iniciátorem AIBN. Výsledkem těchto reakcí byly gely na bázi PCL. [37]

Dalším nenasyčeným monomerem je 7-allyl-2-oxepan-1-on, jehož syntéza je prostou Baeyer-Villigerovou oxidací komerčně dostupného 2-allyl cyklohexanonu s výtěžností 60 %. Polymerizace iniciované $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ byly dobře kontrolovatelné s akceptovatelnými indexy polydisperzity $\text{Đ} = 1,2 - 1,4$. [38]

Na molekulu monomeru se podařilo připojit i skupinu s trojnou vazbou. Tato reakce probíhala opět přes formaci karbanionu na α -uhlíku ϵ -CL v přítomnosti LDA. Citlivost esterové vazby vůči vzniklému karbanionu, která vede k intermolekulárním transesterifikacím, však výrazně snižuje výtěžek (21 %). (obr. 2.8)

Obrázek 2.8 – Syntéza α -propargyl- ϵ -kaprolakton

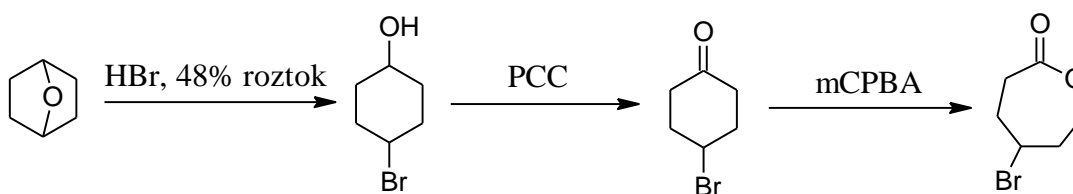


Vzniklý α -propargyl- ϵ -kaprolakton byl polymerizován v přítomnosti $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ s isopropanolem, výsledné početní středy molekulových hmotnosti nebyly příliš vysoké ($M_n = 6000$) ale indexy polydisperzity byly v souladu s živým charakterem polymerizace ($\text{Đ} = 1,2$). [39]

2.4.3. Halogenové deriváty ϵ -kaprolaktonu

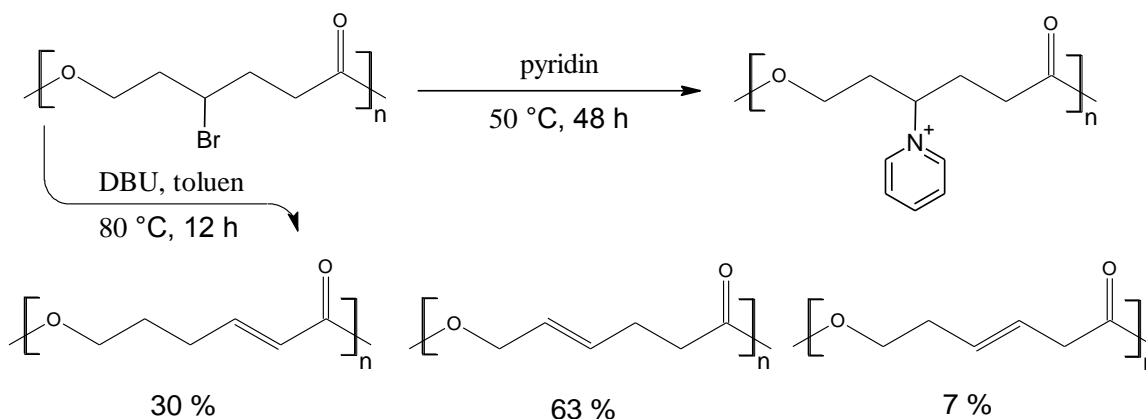
Halogenové deriváty ϵ -CL jsou vhodnými monomery k tvorbě substituovaných PCL hlavně díky velkému množství možných derivatizací vzniklé halogenované makromolekuly např.: nukleofilní substituce, kvarternizace, dehydrohalogenace, ATRA nebo ATRP. Prvním halogenovým derivátem byl γ -brom- ϵ -kaprolakton (γ -BrCL) jehož syntéza je naznačena na obrázku 2.9 [40]

Obrázek 2.9 – Syntéza γ -brom- ϵ -kaprolaktonu



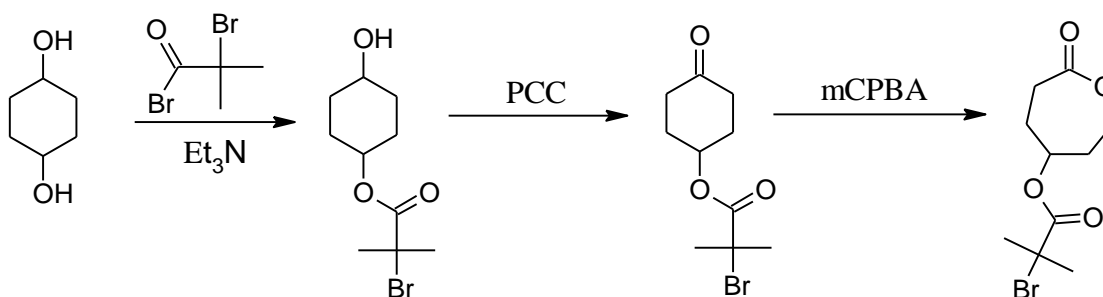
Polymerizace i kopolymerizace tohoto monomeru iniciované $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ byly dobře kontrolovatelné a poskytovaly nízké indexy polydisperzity $\text{Đ} = 1,2$. [33] Homopolymer γ -BrCL byl amorfní s teplotou skelného přechodu $T_g = -16,5$ °C. Zvyšováním obsahu γ -BrCL v náhodných kopolymerech s ϵ -CL má za následek snížení teploty tání a zvýšení teploty skelného přechodu v porovnání s PCL. Pokud je frakce γ -BrCL v náhodném kopolymeru vyšší, než 30 % stává se amorfním. [40] Všechny výše popsané charakteristiky homopolymerů i kopolymerů γ -BrCL splňují i homopolymery a kopolymery α -chloro- ϵ -kaprolaktonu. Kopolymery γ -BrCL a ϵ -CL byly dále kvarternizovány pyridinem při zvýšené teplotě (50 °C) nebo dehydrohalogenovány v přítomnosti DBU při 80 °C (obr. 2.10)

Obrázek 2.10 – Dehydrohalogenace a Kvarternizace γ -BrCL



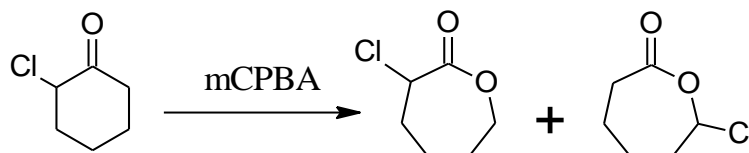
Obě reakce probíhají kvantitativně a bez degradace kopolymeru, v případě dehydrohalogenace vznikají tři izomerní struktury, z nichž jedna obsahuje dvojnou vazbu v konjugaci s karbonylem a je tím pádem méně reaktivní vůči dalším případným derivatizacím např. oxidaci mCPBA. [41] Dalším substituovaným monomerem obsahujícím Bromový atom je γ -(2-bromo-2-methylpropionyl)- ϵ -kaprolakton, jehož syntéza je naznačena v obrázku 2:11

Obrázek 2.11 – Syntéza γ -(2-bromo-2-methylpropionyl)- ϵ -kaprolaktonu



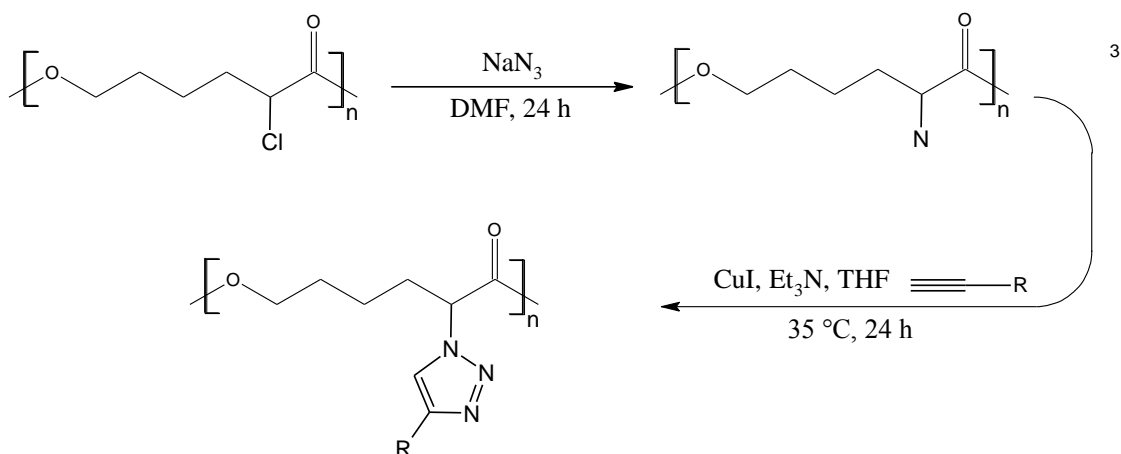
Monomer byl polymerizován $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ za vzniku dobře definovaných polymerů a kopolymerů s přijatelnými hodnotami polydisperzity $\text{Đ} = 1,2-1,5$. Vedlejší funkční skupina je schopna ATRP polymerizace PMMA a homopolymery a kopolymery γ -(2-bromo-2-methyl propionyl)- ϵ -kaprolaktonu jsou tedy makroiniciátory těchto polymerizací. [42] Dalším zástupcem halogenovaných derivátů ϵ -CL je α -chlor- ϵ -kaprolakton (αClCL), jehož syntéza vychází z Baeyer-Villigerovy oxidace 3-chlor cyklohexanonu s výtěžkem 70 %. Obr. 2.12

Obrázek 2.12 – Syntéza αClCL



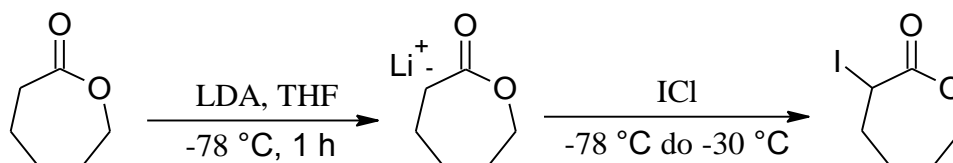
Na rozdíl od γ -substitovaných cyklohexanonů u této oxidace vznikají dva izomery, které jsou od sebe oddělitelné vakuovou destilací. Polymerizace jsou iniciovány 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepanem (DSDOP) a vzniklé polymery a kopolymery jsou opět dobře definovatelné s nízkými indexy polydisperzity $\text{Đ} = 1,2 - 1,4$. [43] Vzniklé homopolymery a kopolymery jsou makroiniciátory ATRP pro roubování PMMA. [44] Další velmi užitečnou reakcí jsou 1,3 dipolární adice Huisgenova typu alkynů na azidy katalyzované měďnými ionty neboli „click“ reakce. Chlorované skupiny PCL nejdříve podstoupí nukleofilní substituci za azid v přítomnosti NaN_3 a vzniklý polymer s azidovými skupinami podél hlavního řetězce je pak zreagován s alkynem nesoucím molekulu, kterou chceme na polymer připojit. Obr 2.13 [43]

Obrázek 2.14 – Obecné schéma „click“ reakce



Posledním zástupcem ze skupiny halogenovaných ϵ -CL je α -jod- ϵ -kaprolakton, jehož syntéza je naznačena na obr. 2.15

Obrázek 2.15 – Syntéza α -jod- ϵ -kaprolaktonu

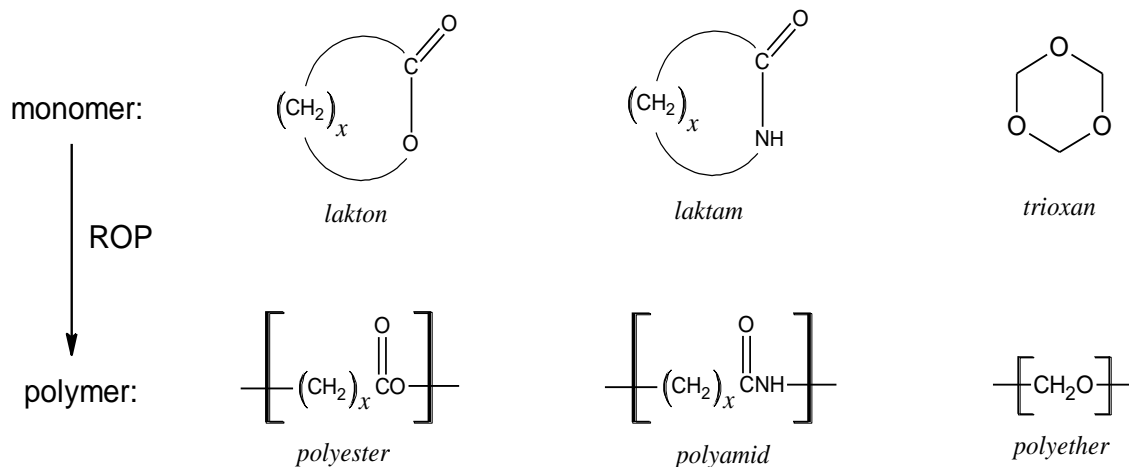


Celkový výtěžek této syntézy není nijak vysoký (29 %), protože při vzniku karbanionu v přítomnosti LDA dochází zároveň k intermolekulárním transesterifikacím. Kopolymerizace byly iniciovány $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ a poskytovaly molekulové hmotnosti konzistentní s charakterem živé polymerizace $\bar{D} = 1,3 - 1,4$. Výsledné kopolymery s vysokým obsahem jodových monomerních jednotek nepropouštějí roentgenové záření, čehož se dá např. využít v medicíně při vizualizaci implantátů. [45]

3. Polymerizace prostřednictvím otevírání cyklů ROP

Polymerizace prostřednictvím otevírání cyklů (ROP) je důležitou technikou k produkci mnoha komerčních polymerů obr 3.1. [46]

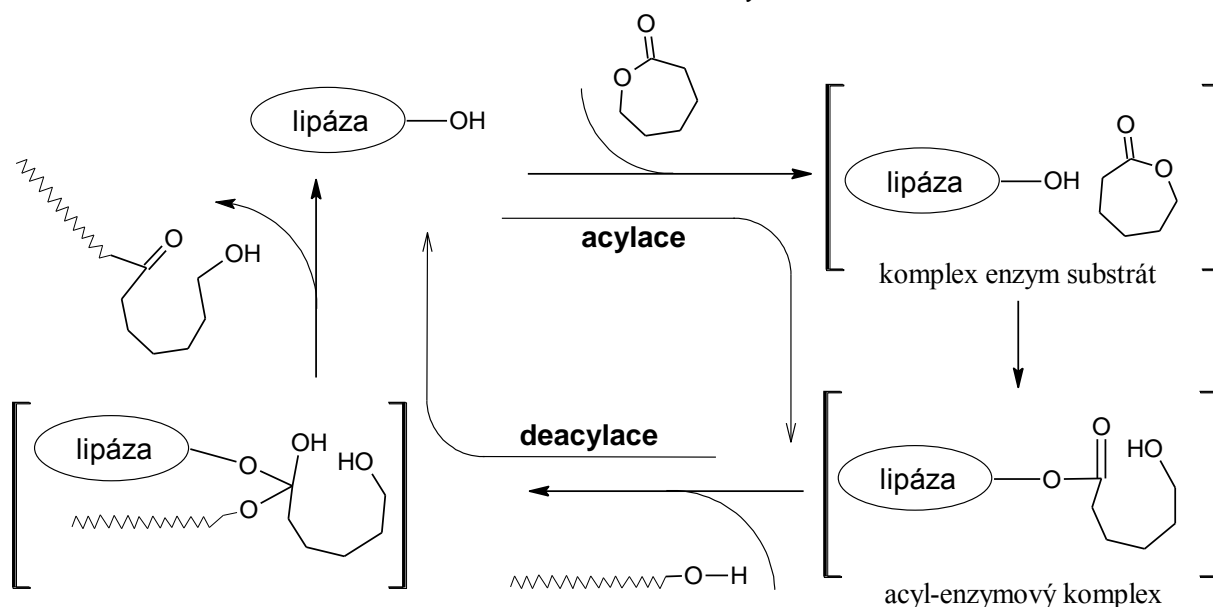
Obrázek 3.1 – Příklady monomerů podstupujících ROP



3.1. Enzymatická ROP ϵ -kaprolaktonu

Enzymatická polymerizace ϵ -CL je velmi výhodná protože výsledný polymer neobsahuje zbytky organokovových sloučenin jako v případě běžných chemických iniciací. Reakční podmínky jsou obvykle velmi mírné a katalyzující enzymy bývají často chirálně selektivní, což vede k lépe definovaným polymerům z hlediska chiraloty. [47] Nejčastěji používanými enzymy jsou lipázy stabilní při vyšších teplotách. Mechanismus těchto polymerizací je nastíněn v obrázku 3.2

Obrázek 3.2 – Obecné schéma enzymatické ROP



Z mechanistických studií těchto polymerizací vyplývá, že rychlost reakce určuje formace acyl enzymového komplexu. [48] Kontrola polymerizací je však obtížnější než u organokovových iniciátorů tabulky 3.1

Tabulka 3.1 – Výsledky vybraných enzymatických polymerizací

Enzym ^{a)}	M _n ^{b)}	Đ ^{c)}	rozpuštědlo	t [°C]	Čas [h]	reference
YLL	8200	1,6	[BuPy][BF ₄] ^{d)}	60	24	[49]
PPL	2700	1,9	heptan	65	96	[50]
CALB	4000	2,2	voda	45	24	[51]

a) Druh lipázy YLL – lipáza druhu *Yarrowia lipolytica*, PPL – prasečí jaterní lipáza, NOV – Novozym 435 neboli lipáza B druhu *Candida antarctica*

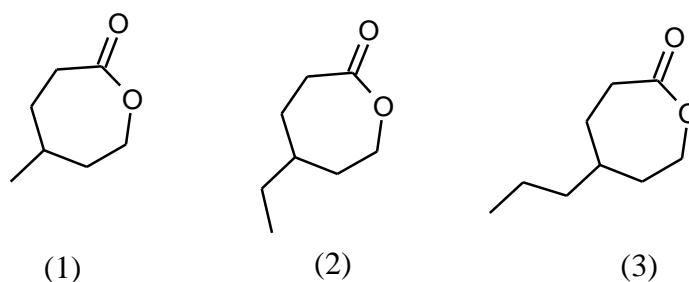
b) Maximalní dosažený početní střed molekulové hmotnosti

c) Index polydisperzity

d) Tetrafluorborát 1-butylypyridinu

Z tabulky x je zřejmé, že polymery dosahují nízkých molekulových hmotností a distribuce jejich molekulových hmotností jsou oproti organokovovým iniciátorům širší a polymerizace tak ztrácí parametr živosti. Výše uvedené údaje se týkají pouze nesubstitovaného ϵ -CL, V literatuře jsou sice uvedeny enzymatické polymerizace substituovaných ϵ -CL ale substituenty se zatím omezují jen na alifatické. obr. 3.3 [52, 51]

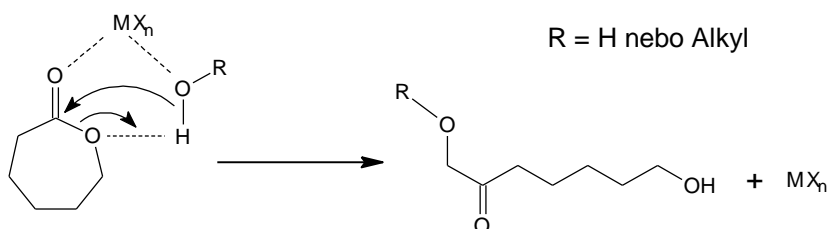
Obrázek 3.3 – Substituované monomery polymerizovatelné enzymaticky



3.2. Živé ROP cyklických esterů iniciačními systémy na bázi Sn a Al

V literatuře byly navrženy dva různé mechanismy pro ROP cyklických esterů, které závisí na povaze použité organokovové resp. anorganické sloučeniny. Halidy, oxidy a karboxyláty kovů vystupují v těchto polymerizacích jako katalyzátory na bázi Lewisových kyselin a opravdovými iniciátory jsou sloučeniny obsahující hydroxylové funkční skupiny (voda, alkoholy, ω -hydroxykyseliny). [53] Taková polymerizace probíhá tzv. inzerčním mechanismem. Obr 3.4

Obrázek 3.4 – Schéma inzerčního mechanismu



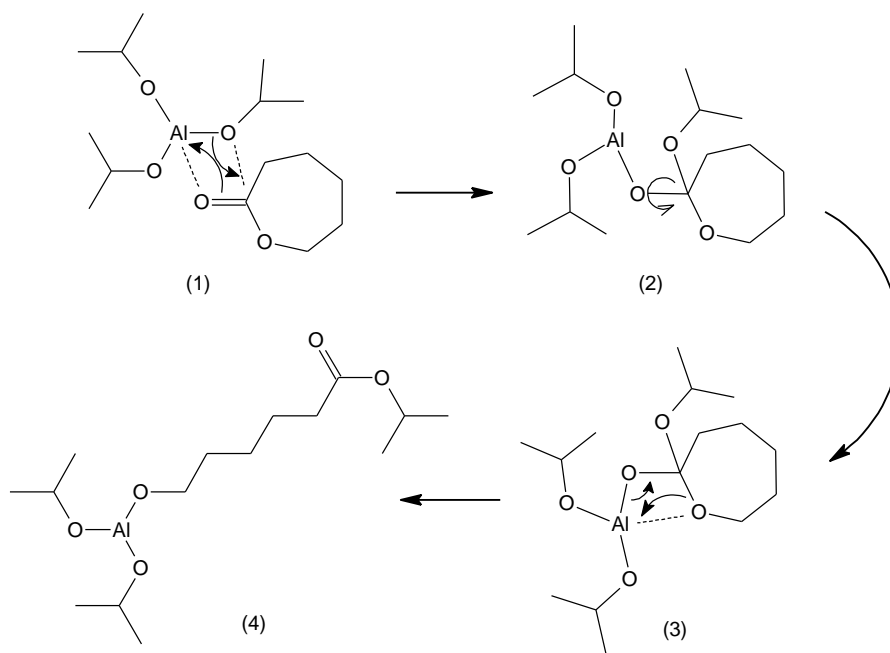
Druhou skupinou jsou alkoxydy kovů, které obsahují volné a energeticky výhodné p-,d-, nebo f- orbitaly (Al, Sn, Ti, Zr, Fe, Mg, Y, Sm, Zn) s jejichž pomocí probíhá polymerizace cyklických esterů koordinačně inzerčním mechanismem. Tento mechanismus se vyznačuje

komplexací monomeru k alkoxidu a přeskupení kovalentních vazeb vedoucí k rozštěpení vazby mezi kovem a kyslíkem v alkoxidu a štěpení vazby mezi karbonylovým uhlíkem a kyslíkovým atomem v molekule monomeru. Nejvýznamnějšími zástupci této skupiny jsou $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ v přítomnosti alkoholu a DSDOP. [53]

3.2.1. ROP ϵ -kaprolaktonu isopropanolátem hlinitým $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$

$\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ je velmi účinným iniciátorem ROP ϵ -CL, poskytuje polymery s velmi úzkou distribucí molekulových hmotností ($\text{Đ} = 1,05\text{-}1,20$). [54] Polymerizace prostřednictvím $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ tedy probíhají bez signifikantních transesterifikačních reakcí až do vysokých konverzí monomerů (>90%). [36] Polymerizace začíná koordinací karbonylu monomeru k jedné z vazeb mezi atomem Al a O v molekule iniciátoru (schéma 1 obr 3.5). Dojde k přeskupení vazebných elektronů do nových vazeb mezi kyslíkem karbonylu a atomem Al a kyslíkem alkoxidu a karbonylovým uhlíkem (schéma 2 obr 3.5). Původní karbonyl se tak nyní může otočit kolem své vazby a atom Al může koordinovat k atomu O esterové vazby monomeru. (schéma 3 obr. 3.5) Po té dojde k dalšímu přeskupení vazebných elektronů tak, že se rozštěpí vazba atomu O na Al a obnoví se původní karbonyl. Elektronový deficit na atomu Al je vyrovnán přenesením vazebných elektronů mezi atomem C karbonylu a kyslíkem esterové vazby. (schéma 4 obr 3.5) [55]

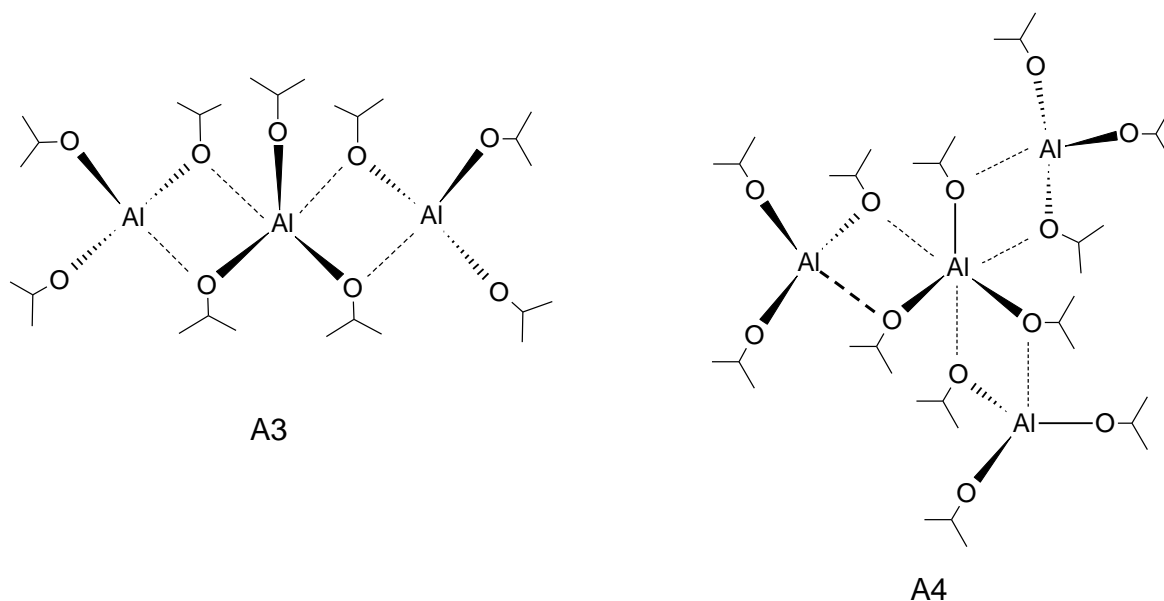
Obrázek 3.5 – Schéma mechanismu polymerizace pomocí $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$



Alkoxidy kovů tvoří v roztocích agregáty, jejich druh a velikost závisí na rozpouštědle,

vedlejších skupinách a přítomnosti koordinačních ligandů. [53] $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ v toluenu vytváří trimery A3 a tetramery A4 (obr. 3.6), které jsou spolu v určité rovnováze. [56] Pro polymerizace ϵ -CL je poměr těchto agregátů velmi důležitý vzhledem k tomu, že tetramery $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ nejsou schopné kontrolovatelně polymerizovat. Penczek a Duda pomocí NMR spektrometrie dokázali, že v čerstvě připraveném toluenovém roztoku $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ je poměr agregátů $\text{A3/A4} = 9/1$ a jak roztok stárne, tak se zvyšuje molární zlomek stabilnějších tetramerů. Tento fenomén přispívá k faktu, že na jeden atom $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ přibližně připadá jeden propagující řetězec PCL, neboť se v celém množství toluenového roztoku $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ musí přihlížet k polymerizačně inaktivnímu tetrametru. V roztoku $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ s vysokým obsahem trimeru ($> 90\%$) připadly, podle měření, na jednu molekulu iniciátoru přibližně tři (2,75) propagující řetězce PCL [57], což bylo následně potvrzeno Kricheldorfem [58]. Jacobs experimentálně vypátral, že agregáty se dají disociovat pomocí propanolu. Při trojnásobném přidavku propanolu vůči iniciátoru se počet propagujících řetězců PCL na jednu molekulu $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ zvýšil z 1,04 na 3,3. [59]

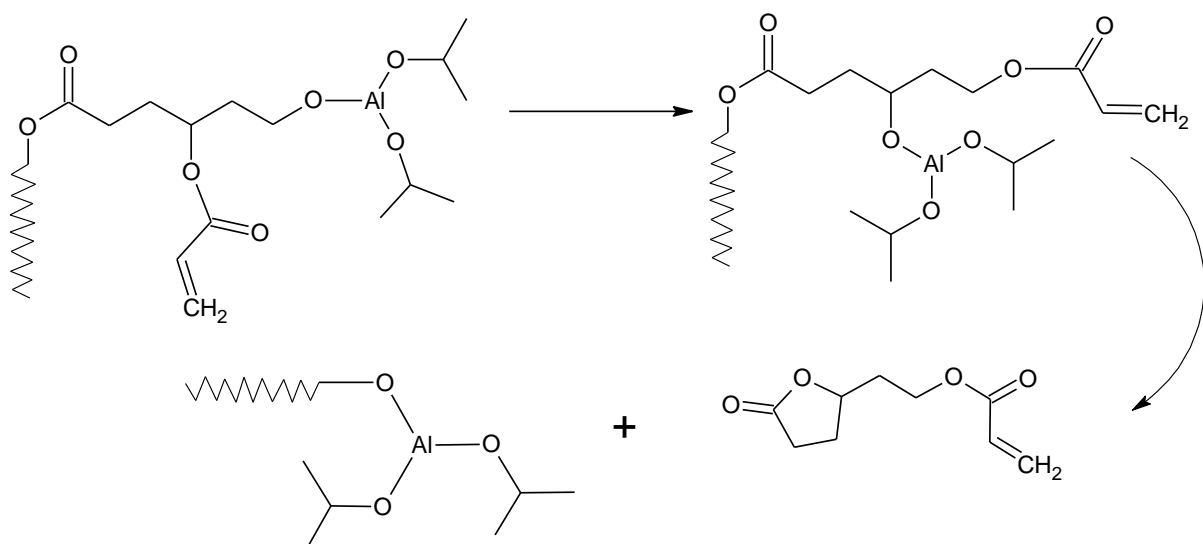
Obrázek 3.6 – Formace Trimerů a tetramerů $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$



Polymerizace ϵ -CL je nutné terminovat dříve než dosáhnou 100% konverze monomeru, protože pak dochází ke koordinaci karbonylů vzniklých PCL řetězců k alkoxydovým vazbám iniciátoru, což má za následek intramolekulární transesterifikace, které zvyšují polydisperzní index. [56] Tento fenomén je umocněn v případě ϵ -CL substituovaných acyloxy skupinami v pozici γ . Například u γ -akryloxy- ϵ -CL, kde má karbonyl akrylátu

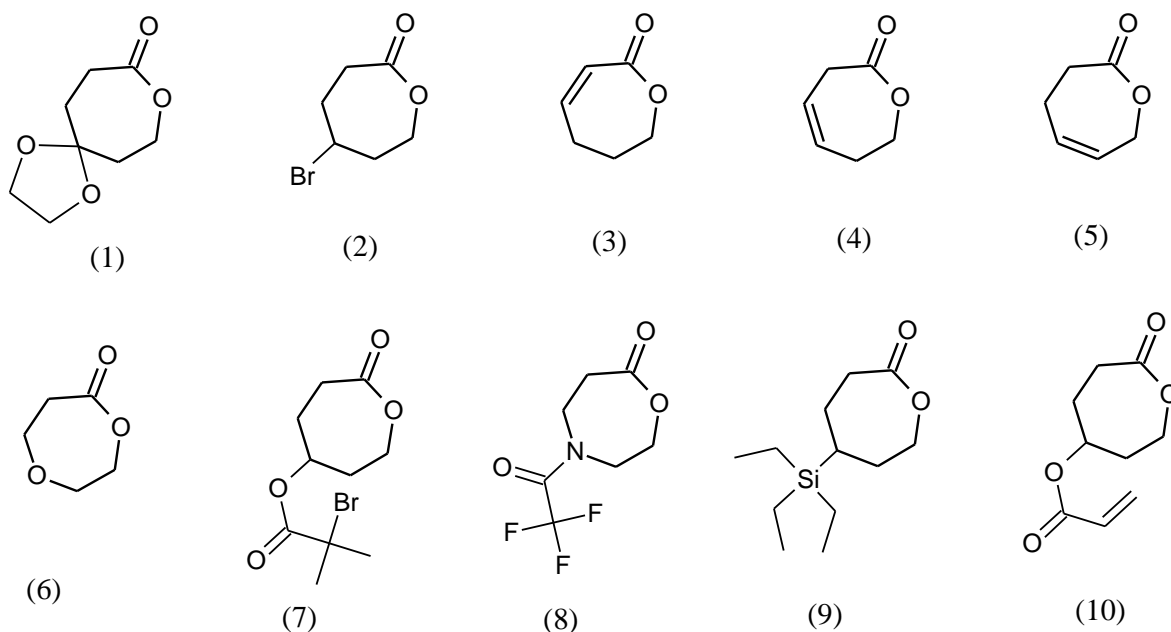
velmi blízko ke koordinaci k atomu Al a navíc je tento mechanismus podporován vznikem termodynamicky výhodného pětičlenného cyklu γ -akryloyloxyethyl- γ -butyrolaktonu v porovnání se sedmičlenným kruhem vznikuvším z nesubstituovaného ϵ -CL. Obr 3.7 [60]

Obrázek 3.7 – *Transesterifikace při ROP γ -akryloxy- ϵ -CL*



Kinetika polymerizace ϵ -CL pomocí $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ je ovlivnitelná několika faktory. Zvyšování teploty obecně zvyšuje rychlost polymerizace, přesto se u tohoto iniciačního systému příliš nevyužívá, protože při teplotách vyšších, než $25\text{ }^\circ\text{C}$ dochází k znatelným transesterifikacím. Vyšší polarizace alkoxidových vazeb v $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ obecně zvyšuje reaktivitu, čehož může být dosaženo přidáním Lewisových bází (pyridin, pikolin a nikotin) do disociovaného roztoku $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$. Dalším faktorem je polarita rozpouštědla, rychlost polymerizace se zvyšuje se snižující polaritou, jelikož polární rozpouštědla koordinují k alkoxidovým vazbám a zabraňují tím koordinaci monomerů. [53] $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ je tedy snadno dostupný a spolehlivý iniciátor ROP ϵ -CL. Prostřednictvím $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ byla polymerizována následující skupina substituovaných ϵ -CL. Obr. 3.8.

Obrázek 3.8 – Substituované monomery polymerizovatelné $Al(O^iPr)_3$



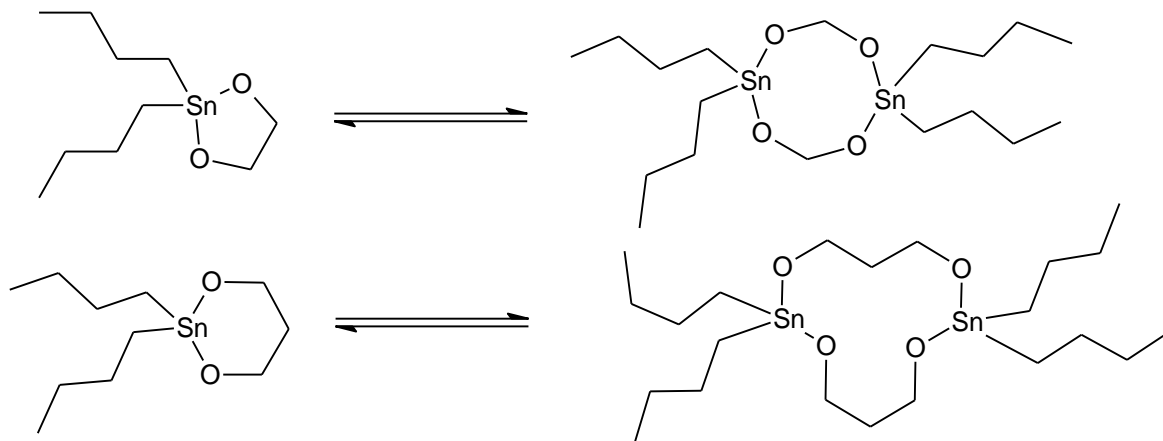
Monomer	Název	Reference
1	TOSUO	[31, 32]
2	γ BrCL	[40, 62]
3	6,7-dihydro-2(5H)-oxepinon	[41, 61]
4	6,7-dihydro-2(3H)-oxepinon	[41, 61]
5	4,7-dihydro-2(3H)-oxepinon	[41, 61]
6	1,5-Dioxepan-2-on	[63]
7	γ -(2-Bromo-2-methylpropionyl)- ϵ -kaprolakton	[42]
8	4-Trifluoroacetyl-7-oxo-1,4-oxazaperhydroepin	[34]
9	γ -triethylsilyloxy- ϵ -kaprolakton	[62]
10	γ -akryloxy- ϵ -kaprolakton	[37]

3.2.2. ROP ϵ -kaprolaktonu 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepanem (DSDOP)

DSDOP je dalším zástupcem koordinačně inserčních iniciátorů polymerizujících ϵ -CL, jehož hlavní nevýhodou jsou vyšší indexy polydisperzity ($\mathbb{D} \leq 1,6$). [64] přes tuto nevýhodu jsou polymerizace dobře kontrolovatelné a příčina širší molekulární distribuce je způsobena podobnou hodnotou rychlostních konstant iniciace a propagace [65] pomalým ustavováním rovnováhy mezi agregáty a přítomností transesterifikačních reakcí. [66] Výsledkem je nižší selektivita vůči monomeru v porovnání s $Al(O^iPr)_3$. Mezi cyklickými

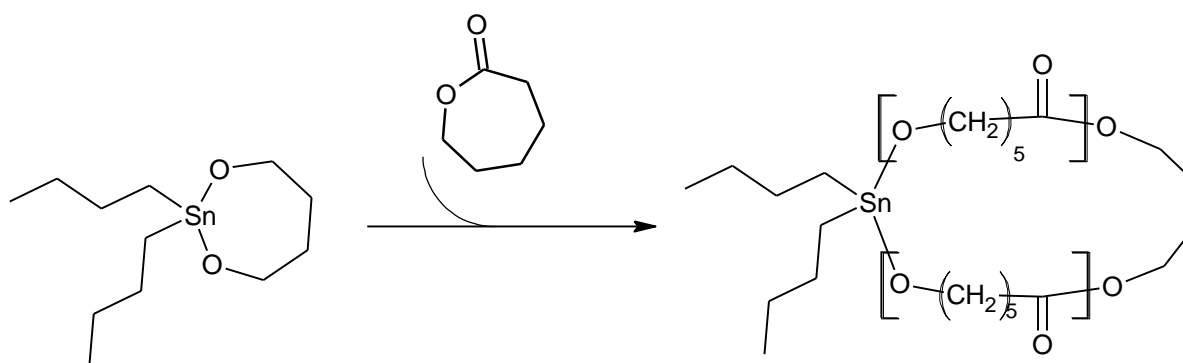
alkoxydy cínu je DSDOP však jedním z výjimečnějších vzhledem k tomu, že dřívější pokusy o polymerizace prostřednictvím těchto sloučenin s pěti a šestičlennými kruhy byly spíše zklamáním. Hlavním důvodem byla tvorba dimerů obr. 3.9., jež měly vysokou teplotu tání a nízkou rozpustnost v organických rozpouštědlech. Polymerizace tak musely být prováděny za vysokých teplot a vedly k špatně definovaným polymerům. [67]

Obrázek 3.9 – Tvorba dimerů



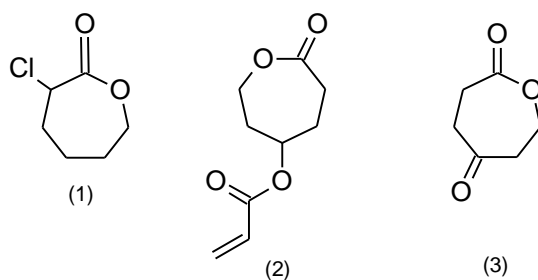
Molekula DSDOP má dvě alkoxydové vazby, na kterých simultánně narůstají nové řetězce PCL, které jsou na druhé straně spojeny krátkým alifatickým řetězcem (butyl), jde tedy o makrocyclickou polymerizaci. [68]Obr. 3.10.

Obrázek 3.10 – ROP pomocí DSDOP



Těchto makrocyclických polymerizací se dá dobře využít při syntéze makromolekul o specifických architekturách. [69-72] Makrocycly DSDOP však také podléhají intramolekulárním transesterifikačním reakcím, proces probíhá stejně jako u $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ akorát, že produktem jsou dva makrocycly. [67] Substituované ϵ -CL polymerizované prostřednictvím DSDOP jsou uvedeny na obr.3.11

Obrázek 3.11 – Substituované monomery polymerizovatelné pomocí DSDOP



Monomer	Název	Reference
1	α ClCL	[44]
2	α -akryloxy- ϵ -kaprolakton	[70]
3	Oxepan-1,5-dion	[36]

4. „Click“ reakce

Sharpless a kol. [73] si za cíl stanovili vyvinout širokou skupinu robustních, selektivních a modulárních bloků, které spolehlivě reagují v širokém spektru aplikací. Tuto základní tezi shrnuli pod název „click“ a pro reakce spadající do této kategorie stanovili následující pravidla:

- 1) Jednoduché reakční podmínky (nejlépe insenzitivní vůči kyslíku a vodě).
- 2) Snadno dostupné výchozí látky.
- 3) Nejlépe prováděné ve vodě nebo ve snadno odpařitelném rozpouštědle.
- 4) Jednoduchá nechromatografická izolace produktu.
- 5) Vysoký výtěžek

Nejdůležitějším členem této kategorie se staly 1,3 dipolární cykloadice Huisgenova typu.

4.1. Huisgenova 1,3 dipolární cykloadice alkyňů s azidy

Huisgenova 1,3 dipolární cykloadice je exergonická adice dipolární sloučeniny (obr.2.14) na vhodný dipolarofil (nenasycené vazba) za tvorby pětičlenného nenasyceného cyklu. Reakce alkyňů s azidy je nejvýznamnějším zástupcem této skupiny cykloadic. Azidy jsou stabilní vůči vodě a kyslíku a jejich reaktivita vůči alkyňům je vysoce selektivní. Nevýhodami těchto cykloadic jsou explozivní a toxická povaha azidů, zvýšená reakční teplota a produkt ve formě dvou 1,2,3 -triazolů. [74] Nezávisle na sobě navrhli

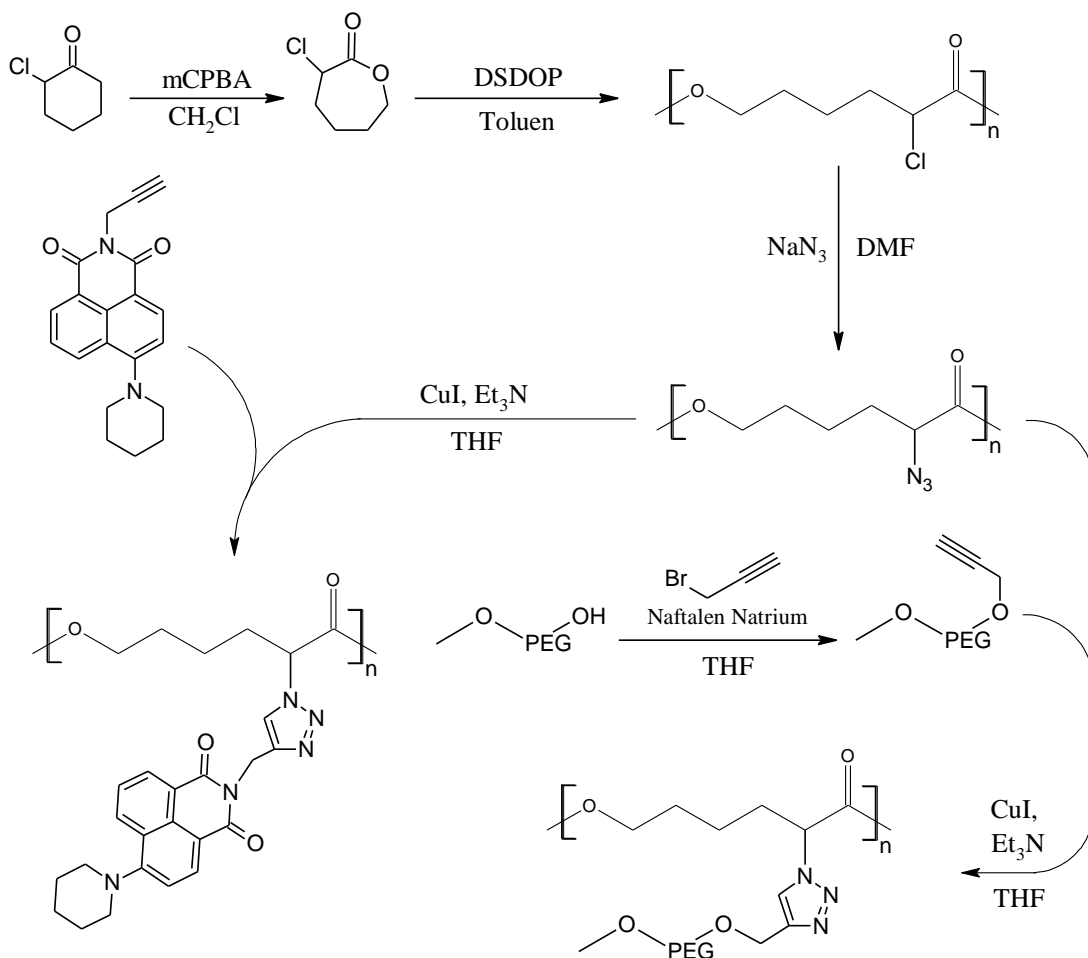
Sharpless a Meldal katalýzu mědnými ionty, která poskytuje převážně 1,4 izomery, probíhá za laboratorních teplot a toleruje většinu běžně používaných rozpouštědel (včetně vody). [75]

5. Cíle práce

Z teoretické části vyplynulo několik důležitých závěrů. Jako substituovaný monomer byl zvolen α -chlor- ϵ -kaprolakton, protože je jeho syntéza jednokroková a poskytuje vysoké výtěžky. Chlorované jednotky navíc mohou podstupovat mnoho různých chemických transformací. Jako iniciační systémy byly zvoleny DSDOP a $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$, jelikož oba poskytují dobré výsledky a jsou schopné živě polymerizovat většinu substituovaných monomerů uvedených v literatuře. Jako postpolymerizační modifikace byla zvolena 1,3 dipolární cykloadice Huisgenova typu katalyzovaná mědnými ionty pro kterou byly zvoleny dvě různé sloučeniny pro připojení na substituovaný kopolymer, jmenovitě to jsou α -propargyl- ω -methoxy polyethylenglykol a 4-(piperidin-1-yl)-N-(prop-1-yn-3-yl)-1,8-naftalimid (PN).

- 1) Ověření citlivosti a aktivity iniciačních systému DSDOP a $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$
- 2) Syntéza α -ClCL a jeho kopolymerizace s ϵ -CL
- 3) Nukleofilní substituce chlorovaných jednotek kopolymeru azidem
- 4) Syntéza α -propargyl- ω -methoxy polyethylenglykolu a jeho navázání na azidovaný kopolymer prostřednictvím „click“ reakce
- 5) Navázání PN na azidovaný kopolymer prostřednictvím „click“ reakce

Obrázek 5.1 – Syntetické úkoly diplomové práce



6. Experimentální část

6.1. Použité Metody

GPC-PS

Gelová permeační chromatografie byla prováděna na přístroji Hewlett-Packard series 1100 s diode array detektorem a detektorem refraktivního indexu se sériově zapojenými kolonami Varian mixed B,C,D o průtoku 0,7 ml/min. Sestava byla kalibrována na monodisperzní polystyrénové standardy o rozsahu molekulových hmotností 300-2000000. Spektra byla zaznamenávána programem Clarity od firmy Dataapex a zpracována v programu Origin.

GPC-MALS

Gelová permeační chromatografie s principem detekce MALS (multi angle light scattering) byla prováděna na přístroji od firmy Wyatt Technologies s detektorem Dawn eos laser photometer se sériově zapojenými kolonami Varian mixed B a mixed C o tlaku 6,5 MPa. Spektra byla zaznamenávána programem Astra.

¹HNMR

¹HNMR spektra byla měřena pomocí přístroje Varian Unity Inova 400 MHz a spektra byla zpracována pomocí programu Mestrec.

6.2. Použité chemikálie

Reagencie:

Al(O ⁱ Pr) ₃	C ₉ H ₂₁ O ₃ Al	99%	Fluka
Azid sodný	NaN ₃	99 %	Across
1,4-Butandiol	C ₄ H ₁₀ O ₂	99%	Aldrich
2-chlorcyklohexanon	C ₆ H ₁₁ OCl	98%	Aldrich
Dimethoxid dibutylcínů	C ₁₀ H ₂₄ O ₂ Sn	98%	Aldrich
Jodid měďný	CuI	98%	KFMCH
ε-kaprolakton	C ₆ H ₁₀ O ₂	99%	Fluka
mCPBA	C ₇ H ₅ O ₃ Cl	70-75%	Across
αMPEG350	-	100%	Aldrich
naftalen	C ₁₀ H ₈	95%	Lachema
PN	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂		KFMCH
Propargyl bromid	C ₃ H ₃ Br	80%	Aldrich
Sodík	Na	99,8%	Across
triethylamin	C ₆ H ₁₅ N	99%	Aldrich

Rozpouštědla:

Benzen	C ₆ H ₆	99,5%	Fluka
DMF	C ₃ H ₇ NO	99,9%	Aldrich
Et ₂ O	C ₄ H ₁₀ O	99%	Penta
Dichlormethan	CH ₂ Cl ₂	99,5	Lachner
Heptan	C ₇ H ₁₆	100%	Lachema

Hexan	C_6H_{14}	100%	Lachner
Metanol	CH_3OH	99%	Aldrich
THF	C_4H_8O	99,9%	Aldrich
Toluen	C_7H_8	99%	Penta

Pomocné chemikálie:

Hydrogenuhlíčan Sodný	$NaHCO_3$	99%	Lachema
Thiosíran sodný	$Na_2S_2O_7$	99,5%	Lachema
LAH	$LiAlH_4$	99%	KFMCH
HCl	HCl	35%	Lachner
Kyselina Octová	CH_3COOH	99%	Lachner
Benzofenon	$C_{13}H_{10}O$	100%	Koch-Light
Síran hořečnatý	$MgSO_4$	100%	Penta
Hydrid vápenatý	CaH_2	98%	

6.3. Syntézy

6.3.1. Syntéza α -chlor- ϵ -kaprolaktonu

Do trojhrdlé baňky o objemu 500 ml bylo naváženo 20 g (151 mmol) 2-chlorcyklohexanonu, který byl následně rozpuštěn v 200 ml dichlormethanu. Do roztoku bylo pomalu přidáváno 40 g (231 mmol) kyseliny mCPBA za intenzivního míchání a reakční směs byla chlazená vodní lázní s ledem. Reakční směs byla ponechána 96 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla po zreagování zchlazena na -20°C z důvodu precipitace kyseliny 3-chlorbenzoové. Bílá sraženina byla odfiltrována a organická fáze byla převedena do dělicí nálevky, kde byla třikrát promyta nasyceným roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_7$, třikrát nasyceným roztokem NaHCO_3 a nakonec byla promyta destilovanou vodou a vysušena bezvodým MgSO_4 . Surový produkt byl vydestilován za sníženého tlaku (10 Pa) při teplotě 76°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$). Při destilaci byla pozorována sublimace bílé látky. Destilát byl proto podroben preparativní TLC chromatografií (druh silikagelu) v mobilní fázi hexan/ CH_2Cl_2 v poměru 1/9, R_f (αClCL) = 0,45. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a bylo získáno 11 g αClCL , jehož čistota byla ověřena pomocí $^1\text{HNMR}$ spektra.

6.3.2. Syntéza 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-oxepanu

Do vyžíhané Schlenkovy baňky s míchadlem bylo odváženo 0,36 g (4 mmol) čerstvě vydestilovaného 1,4-butandiolu a 1,17g (4 mmol) dimethoxidu dibutylcínu. Baňka byla uzavřena trojcestným kohoutem a promývána kontinuálním proudem suchého argonu. Reakční směs byla po dobu dvou hodin rovnoměrně ohřívána ze 100°C na 160°C . Vzniklý metanol byl poté oddestilován za sníženého tlaku při teplotě 100°C (cca 1h). Po zchladnutí byl produkt (čirá až bělavá tavenina) rozpuštěn ve 40 ml čerstvě vydestilovaného toluenu. Takto připravený roztok iniciátoru byl podroben cvičné polymerizaci ϵ -kaprolaktonu k ověření reálné iniciační aktivity. Z poměru teoretického číselného středu molekulové hmotnosti $M_n(\text{T})$ a číselného středu vypočítaného z hodnot naměřených pomocí GPC s kalibrací na polystyrénový standard $M_n(\text{GPC-PS})$ byla vypočítána reálná iniciační aktivita **a**.

6.3.3. Syntéza α -propargyl- ω -methoxypolyethylenglykolu

Tato syntéza byla provedena modifikovanou Schlenkovou metodou. Do vyžíhané Schlenkovy baňky (50 ml) opatřené trojcestným kohoutem bylo odváženo 1,5 g (12 mmol) resublimovaného naftalenu a 0,420 g (18 mmol) sodíku omytého v bezvodém THF. Tato směs byla rozpuštěna v 20 ml čerstvě vydestilovaného THF. Reakční směs byla zakryta alobalem a ponechána pod atmosférou argonu při laboratorní teplotě cca 20 h. Roztok naftalen natria byl temně zelený.

Do vyžíhané Schlenkovy baňky bylo odváženo 1,40 g (4 mmol) bezvodého α -methoxypolyethylenglykolu (350), ten byl následně rozpuštěn v 10 ml bezvodého THF a k tomuto roztoku bylo přidáno 7 ml (4,2 mmol) roztoku naftalen natria. Po zezlátnutí reakční směsi (cca 10 min) byl za intenzivního chlazení přidáváno 4,5 ml (40 mmol) 80% toluenového roztoku propargyl bromidu. Reakční směs byla ponechána 20 h při laboratorní teplotě. Po zreagování byla od reakční směsi odfiltrována vzniklá sůl a hrubý produkt bylo nutné podrobit kolonové chromatografii, jelikož byl znečištěn reaktanty a jeho dobrá rozpustnost zabraňovala v jakékoli precipitaci. Kolonová chromatografie byla prováděna na silikagelu 60 v mobilní fázi $\text{CH}_2\text{Cl}/\text{Et}_2\text{O}$ v poměru 1/9 Retenční faktor α -propargyl- ω -methoxypolyethylenglykolu byl $R_f = 0,35$. Výsledky chromatografie byly neuspokojivé a z časových důvodů bylo od této syntézy upuštěno.

6.4. Polymerizace

6.4.1. Modifikovaná Schlenkova metoda

Všechny polymerizace i kopolymerizace byly prováděny ve Schlenkových baňkách opatřených trojcestnými kohouty pod argonovou atmosférou. Všechny baňky, míchadla i skleněné stříkačky s nerezovými jehlami byly nejprve vyžíhány v pícce nastavené na 120°C a uloženy k vychladnutí do exsikátoru s P_2O_5 jako sušidlem. Všechny aparatury byly po sestavení trojnásobně vyžíhány Bunsenovým kahanem a poté odvzdušněny pomocí 3-5 vakuu-argonových cyklů. Všechny reaktanty a rozpouštědla byly přidávány přes silikonové septum proti pozitivnímu tlaku argonu pomocí skleněných stříkaček s nerezovými jehlami, které byly před použitím také vyžíhány Bunsenovým kahanem.

6.4.2. Polymerizace ϵ -kaprolaktonu

Polymerizace byla prováděna modifikovanou Schlenkovou metodou. K 1g (8,77mmol) ϵ -CL bylo přidáno 10 ml čerstvě vydestilovaného toluenu. Toluenový roztok monomeru byl 3-5x odvzdušňován pomocí ultrazvukové lázně. Do takto připravené násady byl přidán 1 ml (cca 0,1mmol) toluenového roztoku DSDOP nebo $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$. Polymerizace byla prováděna po dobu 3h při teplotě 60°C (0°C v případě $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$). Po ukončení polymerizace byla terminována 1M roztokem HCl a výsledný polymer byl vysrážen v přebytku vychlazeného metanolu. Precipitát byl filtrován na fritě a vysušen za sníženého tlaku. Výtěžky polymerizací se pohybovaly okolo 98%.

6.4.3. Blokovaná kopolymerizace α -chlor- ϵ -kaprolaktonu a ϵ -kaprolaktonu

Kopolymerizace byla prováděna modifikovanou Schlenkovou metodou. α -ClCL byl před polymerizací 5x azeotropicky vydestilován s 10ml suchého toluenu. K 1,14g (7,7 mmol) α -ClCL bylo přidáno 10 ml toluenu a 1 ml toluenového roztoku DSDOP (0,084 mmol). Násada kopolymerizace byla před přidáním iniciátoru odvzdušněna pomocí ultrazvuku. Reakční směs byla ponechána při laboratorní teplotě (20°C) a po dvou hodinách bylo přidáno 0,43 g ϵ -CL (3,8 mmol) a teplota byla zvýšena na 60°C. Po dvou hodinách byla reakce terminována malým množstvím 1M HCl a polymer byl vyprecipitován v přebytku vychlazeného metanolu. Polymer byl čirá až bílá amorfnní látka o velmi vysoké viskozitě a nešla jednoduše zfiltrvat na fritě a proto bylo přebytečné rozpouštědlo dekantováno a odpařeno za sníženého tlaku. Vysušený polymer byl rekrystalizován ve směsi toluen/hexan o poměru 1/19. Po vysušení za sníženého tlaku byl polymer lyofilizován s benzenem výtěžek 1,3g (83%). Tento kopolymer bude dále značen jako KP1

Druhá blokovaná kopolymerizace byla prováděna stejným způsobem. Nejprve byl však polymerizován ϵ -CL při 60°C, ke kterému byl po dvou hodinách přidán 5x azeotropicky vydestilovaný α ClCL. Reakce byla po dalších dvou hodinách zterminována a polymer bylo možné po precipitaci izolovat na fritě. Polymer byl bílá semikrystalická látka. KP2

6.4.4. Náhodná kopolymerizace α -chlor- ϵ -kaprolaktonu a ϵ -kaprolaktonu

Kopolymerizace byla prováděna modifikovanou Schlenkovou metodou. K 0,70 g (4,73 mmol) 5x azeotropicky vydestilovaného α -ClCL bylo přidáno 1,00 g (8,77 mmol) ϵ -CL a 1 ml ($8,42 \cdot 10^{-2}$ mmol) toluenového roztoku DSDOP. Kopolymerizace byla ponechána při laboratorní teplotě a po třech hodinách byla terminována malým množstvím 1M HCl a polymer byl vysrážen v přebytku vychlazeného metanolu. Výsledný polymer byla čirá až bílá amorfní látka o velmi vysoké viskozitě. Kopolymer byl rekrystalizován ve směsi THF/Hexan v poměru 1/19. Rozpouštědlo bylo dekantováno a odpařeno za sníženého tlaku výtěžek 1,3 g 76 %. Všechny kopolymery byly charakterizovány pomocí metod $^1\text{HNMR}$, GPC-PS, GPC-MALS.

6.5. Postpolymerizační modifikace

6.5.1. Nukleofilní substituce chloridu azidem

Všechny azidace byly prováděny v DMF pomocí azidu sodného při laboratorní teplotě a reakčním čase cca 20h. Detaily těchto reakcí jsou pro přehlednost uvedeny tabulce 6.1

Kopolymer			NaN_3		Produkt
Navážka [mg]	n [mmol]	n(Cl) ^{a)}	Navážka [mg]	n [mmol]	Výtěžek [%]
211	$1,11 \cdot 10^{-2}$	40	60	$9,23 \cdot 10^{-1}$	94
184	$8,71 \cdot 10^{-3}$	96	54	$8,31 \cdot 10^{-1}$	95
405	$2,54 \cdot 10^{-2}$	28	45	$6,92 \cdot 10^{-1}$	92

^{a)}Počet chloridových funkčních skupin vztahený na jednu makromolekulu

Tab 6.1

Po zreagování byla z produktu odfiltrována vzniklá sůl a modifikovaný kopolymer byl vyprecipitován ve směsi DMF/ Et_2O v poměru 1/9. Precipitát byl vysušen, rozpuštěn v cca 10 ml THF přefiltrován a rekrystalizován ve směsi THF/Heptan v poměru 1/9. Rozpouštědlo bylo dekantováno a odpařeno za sníženého tlaku. Polymery se podobaly svým chlorovaným ekvivalentům. Charakterizace byla provedena pomocí NMR a GPC-PS

6.5.2. 1,3 dipolární cykloadice PN na poly[α -azido- ϵ -kaprolakton-co- ϵ -kaprolakton]

Všechny click reakce byly provedeny stejně, do 100 ml baňky s navázkou kopolymeru rozpuštěnou ve vydestilovaném THF bylo přidáno stechiometrické množství 4-(piperidin-1-yl)-N-(prop-1-yn-3-yl)-1,8-naftalimidu (PN) a katalytické množství (10% molárních vztažených na množství azidových funkcí podél makromolekuly) jodidu měďného a triethylaminu. Detaily těchto reakcí jsou pro přehlednost uvedeny v tabulce 6.2.

Tab. 6.1.

Kopolymer ^{a)}	n (N ₃) ^{b)}	PN ^{a)}	CuI ^{a)}	Et ₃ N ^{a)}	Výtěžek
$4,73 \cdot 10^{-3}$	40	$2,12 \cdot 10^{-1}$	$3,41 \cdot 10^{-2}$	$4,95 \cdot 10^{-2}$	85 %
$4,12 \cdot 10^{-3}$	96	$4,87 \cdot 10^{-1}$	$6,47 \cdot 10^{-2}$	$6,93 \cdot 10^{-2}$	53 %
$1,11 \cdot 10^{-2}$	15	$1,48 \cdot 10^{-1}$	$5,72 \cdot 10^{-2}$	$5,94 \cdot 10^{-2}$	84 %

a) Látkové množství n [mmol]

b) Počet azidových jednotek vztažené na jednu makromolekulu kopolymeru

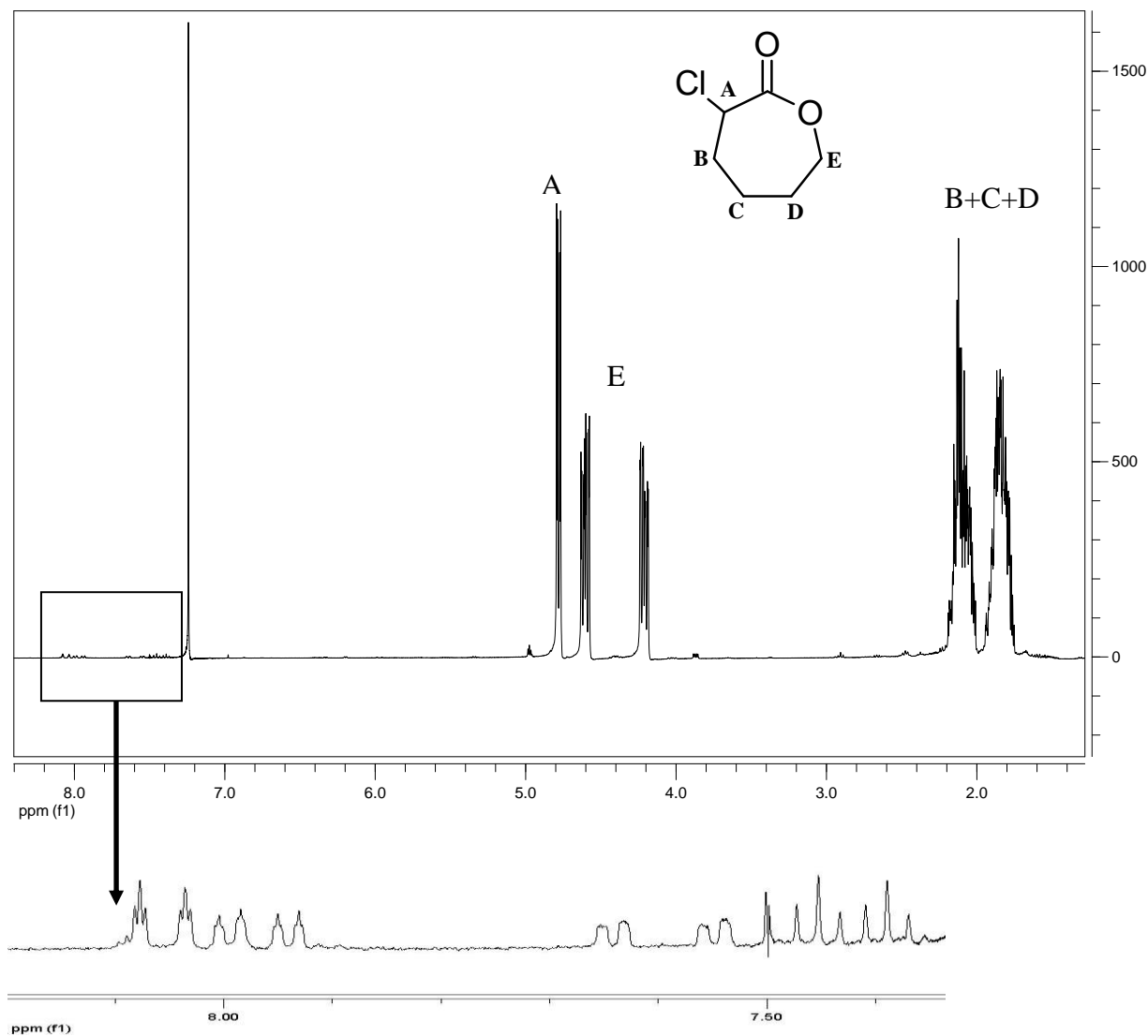
Po 20 h při teplotě 35°C byl produkt vysrážen ve směsi THF/Heptan v poměru 1/9. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Polymery byly jasně žluté až hnědožluté (podle počtu jednotek s navázaným PN) semikrystalické látky. Charakterizace proběhla pomocí metod HNMR a GPC.

7. Výsledky a diskuse

7.1. Syntézy

7.1.1. Syntéza α -chloro- ϵ -kaprolaktonu

Lenoir v postupu přípravy uvádí jako jediný problém formaci izomerní směsi α -chloro- ϵ -kaprolaktonu a γ -chloro- ϵ -kaprolaktonu v poměru 19/1. [44] Druhý izomer opravdu vzniká, ukázala se však další komplikace. Při vakuové destilaci byla pozorována sublimace bílé látky, které se nedalo zbavit ani opakovaním procedury. Je zcela evidentní, že tato látka sublimuje za stejných teplot a tlaků, při kterých α -ClCL destiluje. Tato neznámá látka byla později pomocí ^1H NMR spektra (obr 7.1) identifikována jako anhydrid kyseliny metachlorbenzoové, který reaguje s organokovovými iniciačními systémy za vzniku polymerizačně inaktivní sloučeniny.



Anhydrid je přítomen již v komerčně dostupné mCPBA, což bylo ověřeno pomocí TLC chromatografie. Vzhledem k tomu, že množství iniciátorů v reakčních násadách bývají velmi nízké (0,1 mmol), většinou při použití takto vyčištěného monomeru polymerizace vůbec neproběhly. Postup navržený Lenoirem tedy není reprodukovatelný, alespoň ne v našich laboratorních podmínkách. Monomer byl nakonec čištěn preparativní deskovou chromatografií, která se v tomto směru osvědčila jako velmi účinný nástroj k čištění této směsi. Tyto dočišťovací procedury snížily finální výtěžek na průměrnou hodnotu 50 %. Čistota α Cl ϵ CL byla ověřena pomocí 1 HNMR spektra, které odpovídalo interpretaci v literatuře [44]

7.1.2. Syntéza DSDOP a stanovení iniciační aktivity

Při syntéze bylo upuštěno od kontinuální destilace vzniklého metanolu za sníženého tlaku, která je navržena v literatuře. Methanol se srážel v horních částech baňky a produkt tak musel být po dokončení reakce podroben následné destilaci, která vyžadovala více času. Kontinuální promývání směsi suchým argonem se v našich laboratorních podmínkách osvědčilo více. Reálná iniciační aktivita se ověřovala podle determinací M_n pomocí GPC s kalibrací na polystyrenové standardy, jejichž hodnoty se přepočítávaly podle Kuhn-Mark-Houwinkovy rovnice (rce 1) kde M_{PCL} je molekulová hmotnost PCL, M_{PS} je molekulová hmotnost naměřená GPC-PS a s použitím konstant $a_{PCL} = 0,786$ $K_{PCL} = 13,95$, $a_{PS} = 0,716$, $K_{PS} = 11,4$ přebraných s bakalářské práce.[76] Výsledné hodnoty pro jednotlivé iniciační roztoky DSDOP jsou uvedeny v tab 7.1

$$M_{PCL} = \left(\frac{K_{PS}}{K_{PCL}} \right)^{\frac{1}{a_{PCL}+1}} \cdot M_{PS}^{\frac{a_{PS}+1}{a_{PCL}+1}} \quad \text{Rce 7.1}$$

Tab. 7.1

Iniciátor	n(t)[mmol]	M/I	Mn(teor)	Mn(GPC)	Mn(kal) ^{a)}	n(kal)[mmol]	a ^{b)}
I1	0,1	90	10300	20000	12200	0,082	0,82
I2	0,1	90	10300	20000	12100	0,084	0,84

a) Mn vypočítaná pomocí rovnice 1

b) Reálná iniciační aktivita **a** spočtená pomocí rovnice 7.2, do rovnice byly zadávány nezaokrouhlené hodnoty.

$$\frac{M_{\text{Teor}}}{M_{\text{PCL}}} = a$$

Rce 7.2

7.1.3. Syntéza α -propargyl- ω -methoxy polyethylenglykolu

Dostupný α -methoxy polyethylenglykol o molekulové hmotnosti 350 g/mol byl za laboratorní teploty kapalný, izolace v roztoku precipitací tedy nebyla možná. Tento fakt byl zřejmě hlavní důvod nezdar při čištění polymeru. V literatuře je většinou používán α -methoxy polyethylenglykol o průměrné molekulové hmotnosti 2000 g/mol a v popsáných syntézách je produkt vždy precipitován ve směsi THF/ET₂O. Hlavním důvodem nezdaru bylo tedy použití α -methoxy polyethylenglykolu o nízké molekulové hmotnosti. Snaha o chromatografické čištění též nebyla úspěšná. Výsledný produkt sice obsahoval převahu kýžené látky, ale stupeň kontaminace výchozími látkami znemožňoval jeho další použití.

7.2. Polymerizace

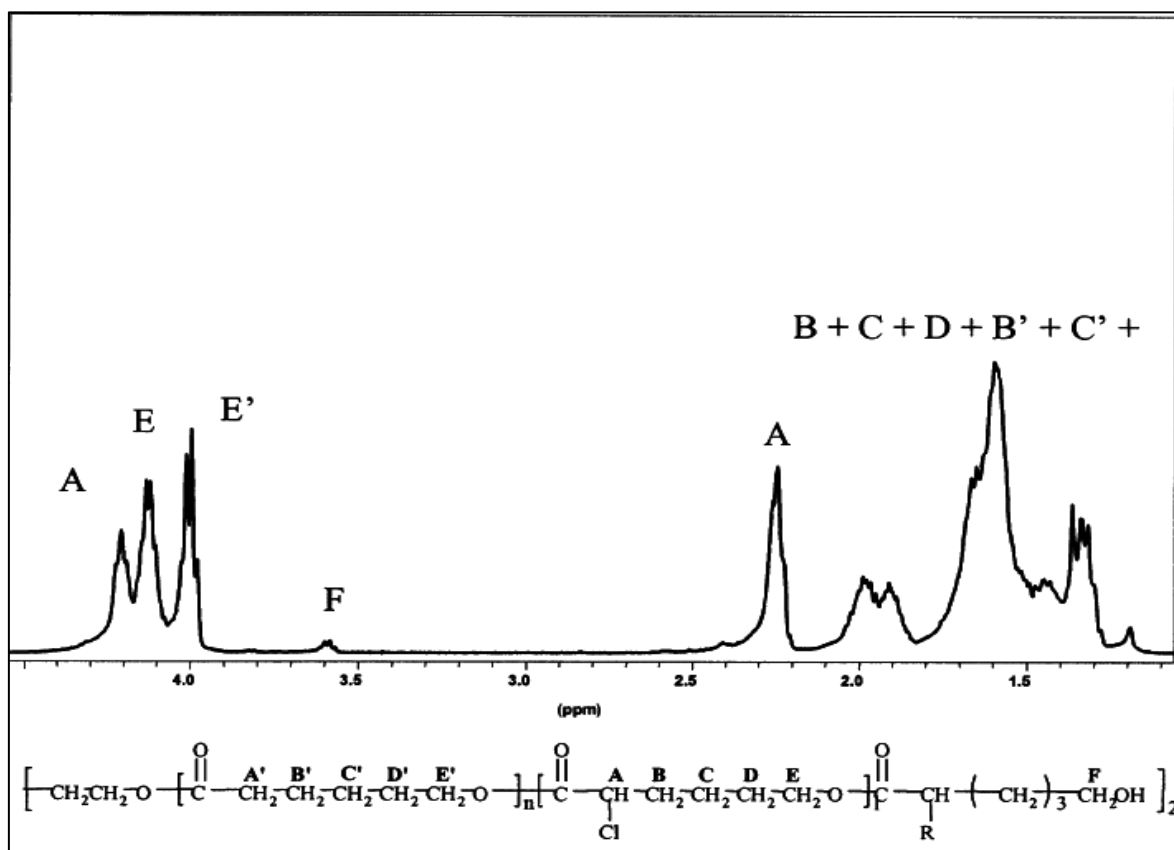
U Polymerizací je třeba říci, že od iniciace polymerizací systémem Al(OⁱPr)₃ bylo upuštěno hned v počátcích experimentů. Polymerizace tímto iniciačním systémem v našich podmínkách byly špatně reprodukovatelné (úspěšnost reakcí byla méně, než 50 %). Dalším důvodem je fakt, že systém Al(OⁱPr)₃ není schopen polymerizovat α Cl ϵ CL. [36]

7.2.1. Kopolymerizace α Cl ϵ CL a ϵ -CL

Molární poměr monomerů v kopolymerizačních násadách KP 1 a KP 3 velmi dobře odpovídá hodnotám naměřeným metodou (tab. 7.2) ¹HNMR. U vzorku KP2 je poměr chlorované monomerní jednotky poněkud vyšší, než byl v násadě. Tento jev může být způsoben například vniknutím velmi malého procenta vzdušné vlhkosti do reakční směsi při přidavku chlorovaného monomeru. Vniknuvší vlhkost při přidavku terminuje několik propagujících řetězců a nasazená frakce α Cl ϵ CL tak propaguje na menším počtu řetězců, než bylo zamýšleno komonomerní násadou. Výsledný kopolymer tak může mít větší molární obsah α Cl ϵ CL jednotek. Dalšími důvody můžou být neúplná konverze ϵ CL nebo výše zmíněný anhydrid v přidaném roztoku α Cl ϵ CL, který by měl stejný účinek jako vlhkost. (Tabx. Poměry jednotlivých frakcí byly spočítány podle rovnice (rce 7.3). [44] Kde I jsou intenzity jednotlivých píků jak je naznačeno v obr.7.1 [44]

$$f(\alpha\text{ClCL}) = \frac{1/3(I_{\text{AEE}} - I_{\text{A}'}) \cdot 148}{1/3(I_{\text{AEE}} - I_{\text{A}'}) \cdot 148 + 1/2I_{\text{A}'} \cdot 114} \quad \text{Rce 7.3}$$

Obrázek.7.1 - ¹HNMR spektrum poly[αClCL-co-εCL]



Tab 7.2

Identifikátor kopolymeru	Komonerní násada		Kopolymer	
	f(αClεCL)a	f(εCL)a	f(αClεCL)b	f(εCL)b
KP1	0,67	0,33	0,66	0,34
KP2	0,17	0,83	0,26	0,84
KP3	0,33	0,67	0,31	0,69

a) Molární zlomek jednotlivých monomerů v komonomerní násadě

b) Molární zlomek vypočítaný z ¹HNMR spekter podle rovnice 7.3 [44]

$$M_n(\text{NMR}) = \frac{1/3(I_{\text{AEE}} - I_{\text{A}}) \cdot 148 + 1/2I_{\text{A}} \cdot 114}{1/4I_{\text{F}}} \quad \text{Rce 7.4}$$

Molekulové hmotnosti byly pro poly(α Cl ϵ CL-co- ϵ CL) změřeny metodami GPC MALS, GPC kalibrovaného na polystyrénový standard a přepočítány na hodnoty PCL podle rce 1 a ¹HNMR kde byly početní středy molekulových hmotností vypočítány podle rovnice 7.3. Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 7.3 a 7.4

Tab. 7.3

ID	M/I	M _n (teor)	M _n (GPC)	M _w (GPC)	Đ	M _n (KAL)	M _w (KAL)	Đ
KP1	136	18600	26300	43200	1,64	15800	25400	1,61
KP2	159	19000	25600	46200	1,80	15400	27100	1,76
KP3	168	21000	22900	35200	1,54	13800	20800	1,51

Tab. 7.4

ID	M/I	M _n (teor)	M _n (MALS)	M _w (MALS)	Đ	M _n (NMR) ^{a)}
KP1	136	18600	17000	19900	1,17	21100
KP2	159	19000	17200	21900	1,28	16000
KP3	168	21000	14700	16200	1,10	19000

a) M_n spočtená podle rovnice 7.4 [44]

V tabulce 7.3 jsou vypočítané početní středy molekulových hmotností významně nižší, než hodnoty teoretické. Toto je způsobeno zejména faktem, že hodnoty konstant **a** a **K** zadávaných do Kuhn-Mark-Houwinkovy rovnice (rce 7.1) jsou naměřeny pro homopolymery ϵ -CL. Kopolymery α Cl ϵ CL s ϵ -CL mají jiné hydrodynamické poloměry a tudíž kolonou migrují s jinou rychlostí. Existuje zde také určitý vztah mezi procentem zastoupení α Cl ϵ CL jednotek v kopolymeru a retenčním časem na GPC koloně, obecně by se dalo říci, že čím větší je molární frakce halogenované monomerní jednotky tím později z kolony vychází. Tento trend je patrný hlavně u statistických kopolymerů (KP3) a spolehlivě se objevuje i v literatuře [38, 44]. Dalším neduhem v tabulce 7.3 jsou vysoké indexy polydisperzity, jejich odůvodnění tkví hlavně ve fluktuacích refraktometru, které nešly ustálit, a ve výsledných chromatogramech se potom jen velmi obtížně stanovovala linie pozadí. Tabulka 7.4 obsahuje spolehlivější metody měření molekulárních

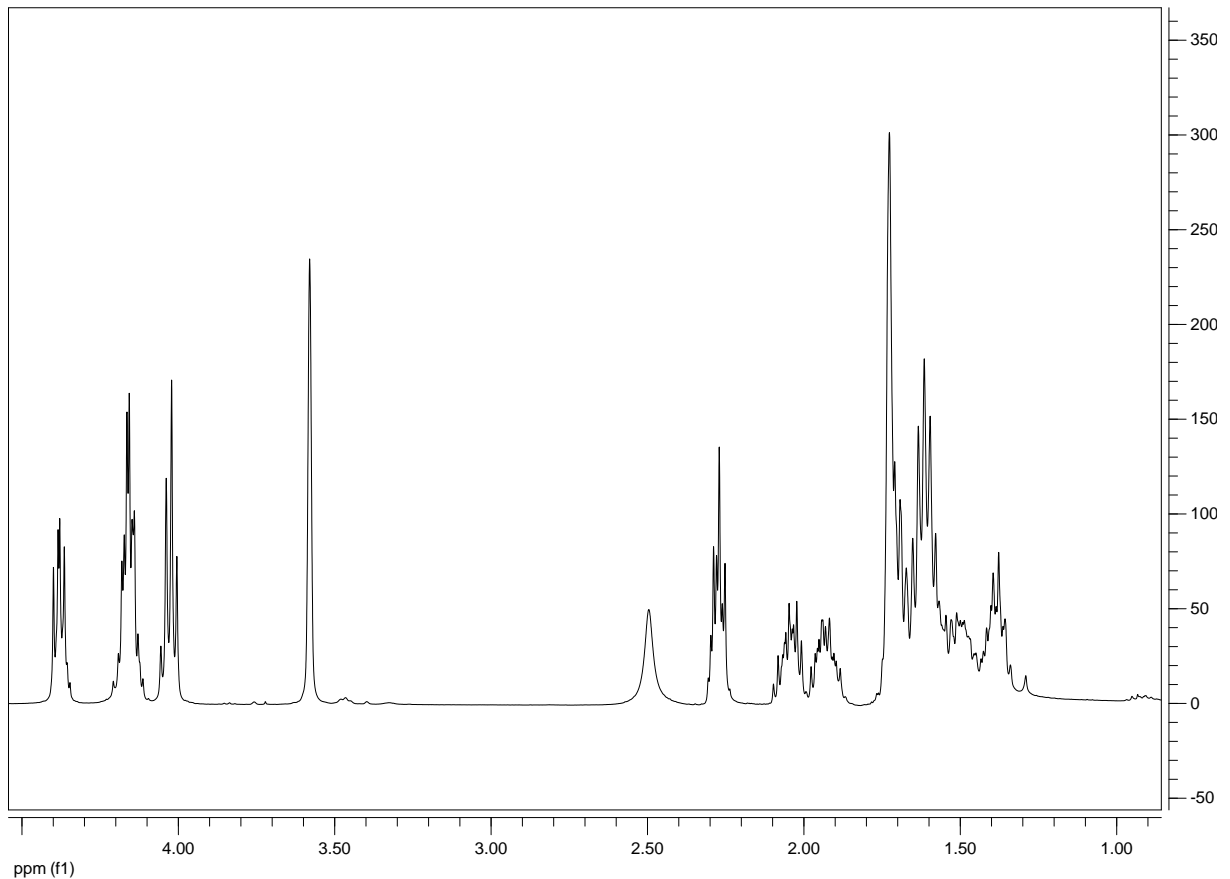
charakteristik kopolymerů a dají se z ní vyvozovat přesnější závěry. U kopolymerů se KP1 a KP3 se naměřené hodnoty víceméně shodují s teoretickými, až na početní střed molekulové hmotnosti kopolymeru KP3 na GPC MALS, který je skoro o jednu třetinu nižší, než hodnota teoretická. Tato nepřesnost je způsobena jinou koncentrací injektovaného vzorku. U tohoto kopolymeru bylo velmi těžké odhadnout hmotnost, jelikož v jeho amorfní struktuře bylo větší procento rozpouštědla, které se neodpařilo za sníženého tlaku ani za čtyři týdny. Z důvodů vysoké viskozity nebylo možné provést měření i po delší době sušení.

7.3. Postpolymerizační modifikace

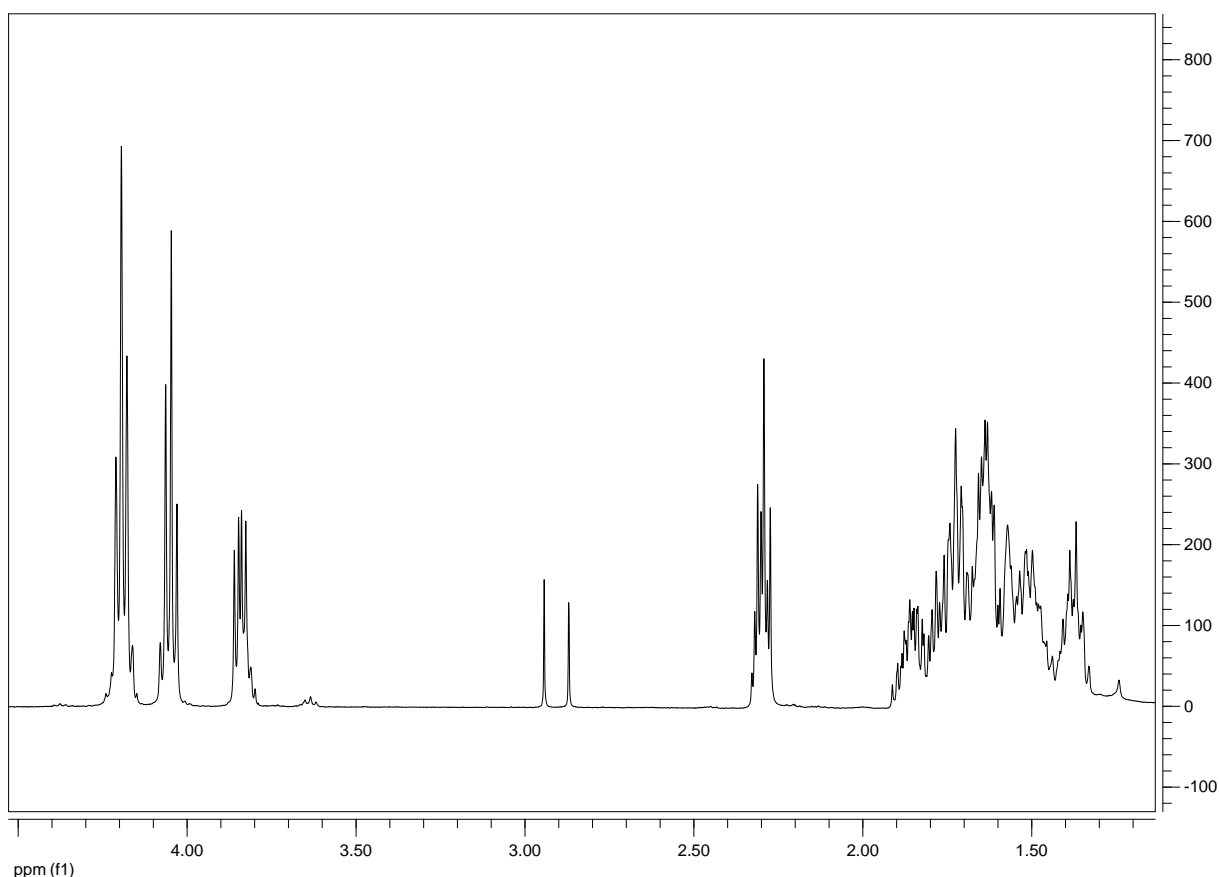
7.3.1. Azidace chlorovaných kopolymerů

Ke všem třem kopolymerům bylo přidáváno stechiometrické množství azidu a reakce probíhaly kvantitativně a s vysokým výtěžkem (>90 %). U kopolymerů KP1 a KP3 došlo k 100% konverzi chlorovaných jednotek, což bylo ověřeno naměřením ^1H NMR spekter obr 7.2.

Obrázek 7.2 ^1H NMR spektrum $\text{poly}[\alpha\text{ClCL-co-}\varepsilon\text{CL}]$

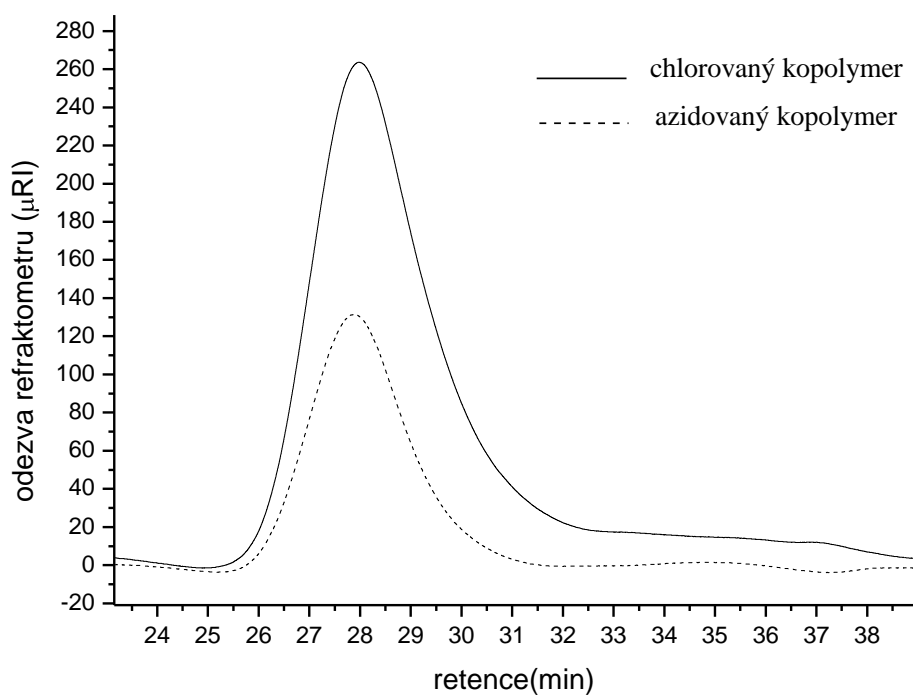


Obrázek 7.3 $^1\text{HNMR}$ spektrum $\text{poly}[\alpha\text{N}_3\text{CL-co-}\epsilon\text{CL}]$



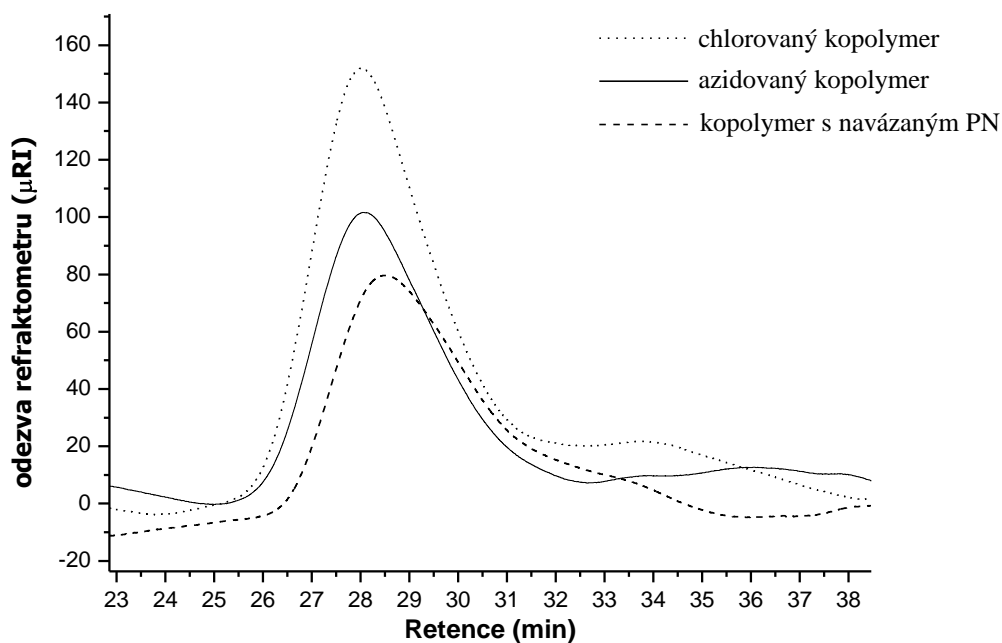
Při úplné konverzi vymizel pík v oblasti 4,265 ppm pro proton v blízkosti Cl. Vznikl nový v oblasti 3,843 ppm pro proton v blízkosti N_3 . (obr. 7.3) U Kopolymeru KP2 výše zmíněný pík přetrvál a důvodem bylo hlavně nedostatečné množství azidu v reakční směsi. Nukleofilní substituce azidem nezpůsobovaly degradaci kopolymerů, což bylo ověřeno metodou GPC s polystyrénovou kalibrací. (obr. 7.4) Z porovnání píku je patrné, že azidované kopolymery měly užší distribuci molekulových hmotností, tento jev byl patrně způsoben frakcionací polymeru při reprecipitacích. Oligomerní frakce, původně přítomná v kopolymerech, zřejmě zůstala rozpuštěna v srážecích směsích.

Obrázek 7.4 - GPC-PS chromatogram

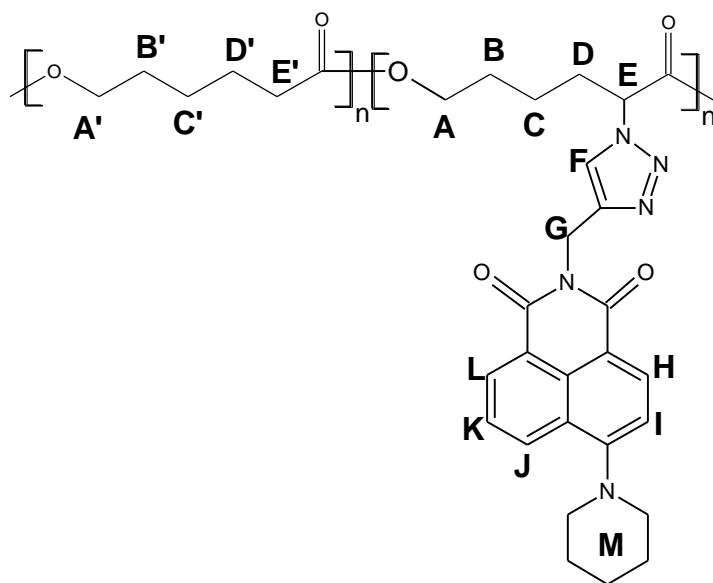


7.3.2. „Click“ reakce PN na azidované kopolymery

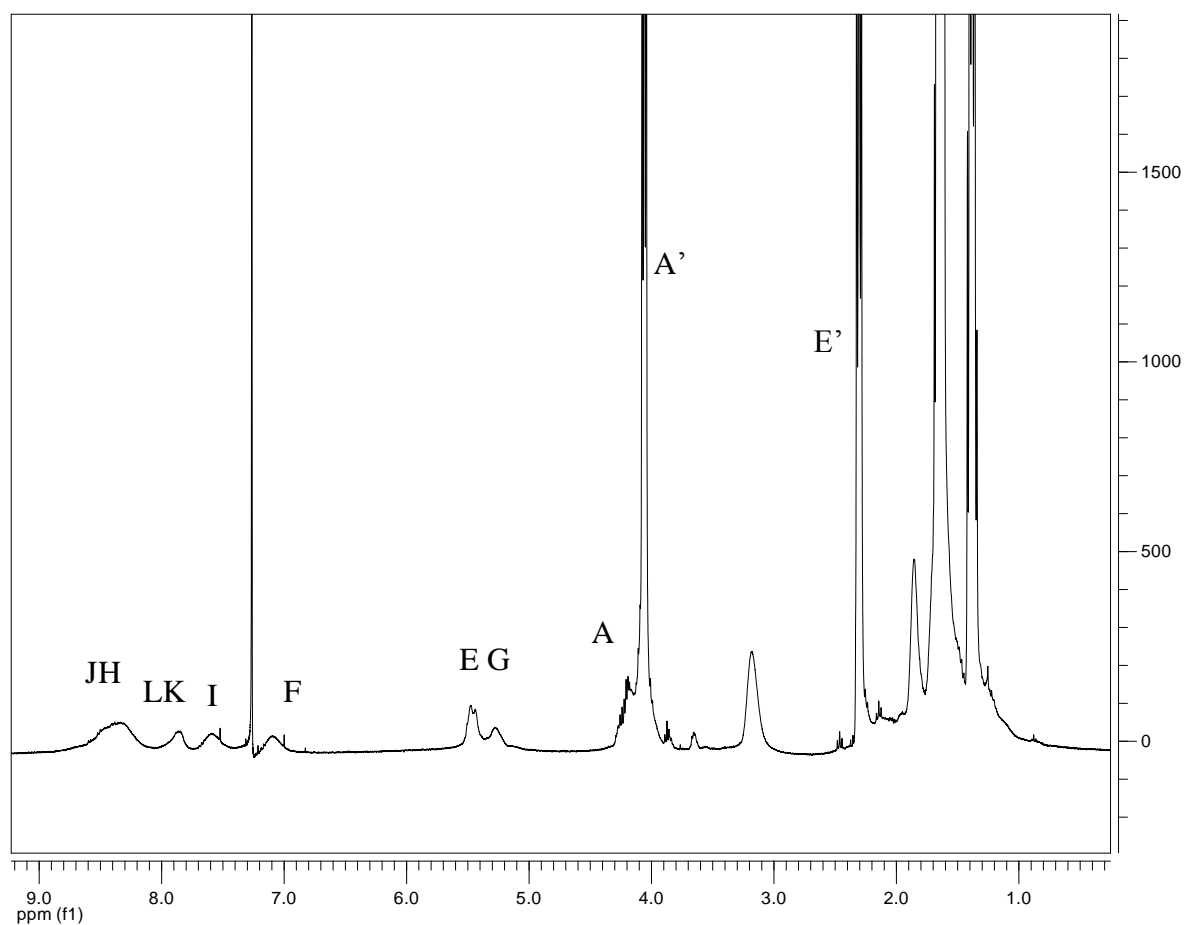
V případě kopolymeru KP2 bylo navázání PN úspěšné a proběhlo kvantitativně bez signifikantní degradace polymeru, jak bylo ověřeno metodou GPC s kalibrací na polystyrénový standard obr 7.5.



Z obrázku je patrné, že navázáním PN na polymer došlo k vyšší zadržování kopolymeru v koloně v porovnání s chlorovaným a azidovaným PCL. Ověření struktury bylo provedeno metodou ^1H NMR. (obr 7.6)



ABC+A'B'C'+M



U kopolymerů KP1 se dá konstatovat, že reakce proběhla, není nám však známo do jaké míry a jestli došlo k nějakým degradacím či nikoli. Kopolymer KP1 byl totiž velmi špatně rozpustný ve všech dostupných rozpouštědlech a podařilo jen v malém množství a ověřit strukturu pomocí $^1\text{HNMR}$. Ze spektra se pak dalo pouze jasně říci, že na polymerních řetězcích došlo k formaci triazolu. Kopolymer KP3 byl ze všech nejhůře rozpustný a proto k němu nebyla naměřena žádná data. Z výsledků by se dalo vyvodit, že při velkém obsahu azidových jednotek (KP1 $f(\alpha\text{N}_3\text{CL}) = 0,67$ a KP3 $f(\alpha\text{N}_3\text{CL}) = 0,31$) způsobuje navázání PN výrazné snížení rozpustnosti. O kvantitativním průběhu a přítomnosti degradací se dá u těchto dvou kopolymerů pouze spekulovat.

8. Závěr

Bylo zjištěno, že iniciační systém DSDOP je mnohem robustnější, než $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ hlavně v přítomnosti vzdušnému kyslíku a vlhkosti. U Syntézy αClCL došlo k nečekané komplikaci, v podobě anhydridu meta-chlorbenzoové kyseliny která značně znepráhňuje celou proceduru, protože musí být přidáno nepopulární chromatografické čištění. I přes tuto nepříjemnost zůstává αClCL excelentním prekurzorem substituovaných polykaprolaktonů. Dále bylo potvrzeno, že polymerizace αClCL pomocí DSDOP jsou živé a poměrem monomeru k iniciátoru tedy můžeme řídit výslednou molekulovou hmotnost a měněním reakčních podmínek si můžeme dokonce určit pozici substituované frakce v makromolekulách polymeru. Nukleofilní substituce azidem se osvědčila jako velmi mírná a vysoce selektivní reakce, u které nedochází k degradaci poly($\alpha\text{ClCL-co-}\epsilon\text{CL}$). Na kopolymer KP2 byla úspěšně a kvantitativně připojena chromoforní látka PN ve smyslu 1,3 dipolární cykloadice Huisgenova typu katalyzované měďnými ionty. Vznikl tak nový nepopsaný polymer, který byl charakterizován pomocí metody $^1\text{HNMR}$ a GPC-PS. U kopolymeru KP1 byla dokázána pouze formace triazolu pomocí $^1\text{HNMR}$ avšak koncentrace vzorku byla tak nízká, že se nedalo odhadnout do jaké míry „click“ reakce proběhla. Kopolymer KP3 nebyl kvůli své slabé rozpustnosti charakterizován vůbec. α -propargyl- ω -methoxypolyethylenglykol se nepovedlo vyčistit do takové míry aby mohl být použit v „click“ reakci a proto nebyly syntetizovány žádné roubované kopolymery PCL-g-PEG.

9. Seznam použité literatury

- [1] SAM. Ali, S.-P. Zhong, P.J. Doherty and D.F Williams: Mechanisms of polymer degradation in implantable device: Polycaprolactone. *Biomaterials* 14/9 (1993), 648-656
- [2] Pathiraja A.Gunatillake and Raju Adhikari: Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *European Cells and Materials* 5 (2003), 1-16
- [3] Yoshito Ikada, Hideto Tsuji: Biodegradable polyesters for medical and ecological Applications. *Macromol. Rapid Commun.* 21 (2000), 117–132
- [4] Suming Li, Henri Garreau, Bernard Pauvert, Jonathan McGrath, Alexandra Toniolo, and Michel Vert: Enzymatic Degradation of Block Copolymers Prepared from ϵ -Caprolactone and Poly(ethylene glycol). *Biomacromolecules* 3 (2002), 525-530
- [5] Zhihua Gan, Qizhi Liang, Jie Zhang & Xiabin Jing: Enzymatic degradation of poly(ϵ -caprolactone) film in phosphate buffer solution containing lipases. *Polymer Degradation and Stability* 56 (1997), 209-213
- [6] Laura Pastorino, Franco Pioli, Mario Zilli, Attilio Converti, Claudio Nicolini: Lipase-catalyzed degradation of poly(ϵ -caprolactone). *Enzyme and Microbial Technology* 35 (2004) 321–326
- [7] Catherine A. Murphy, J. A. Cameron, Samuel J. Huang, and Robert T. Vinopal: *Fusarium* Polycaprolactone Depolymerase Is Cutinase. *Applied and Environmental Microbiology*, Feb. 1996, p. 456–460
- [8] Wendy Amass, Allan Amass & Brian Tighe: A Review of Biodegradable Polymers: Uses, Current Developments in the Synthesis and Characterization of Biodegradable Polyesters, Blends of Biodegradable Polymers and Recent Advances in Biodegradation Studies. *Polymer International* 47 (1998), 89-144

- [9] Muhammad Iqbal Sabir, Xiaoxue Xu, Li Li: A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. *Journal of Material Science* 44 (2009), 5713–5724
- [10] Madhab Prasad Bajgai, Kawn-Woo Kim, Daman Chandra Parajuli, Yeon Chun Yoo, Wan Doo Kim, Myung-Seob Khil, Hak Yong Kim: In vitro hydrolytic degradation of poly(3-caprolactone) grafted dextran fibers and films. *Polymer Degradation and Stability* 93 (2008), 2172–2179
- [11] M. Yoon and John P. Fisher, Natural and Synthetic Polymeric Scaffolds. *Biomedical Materials* R. Narayan, Springer 2009, p. 415 - 442
- [12] Hongfan Sun, Lin Mei, Cunxian Song, Xiumin Cui, Pengyan Wang: The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials* 27 (2006) 1735–1740
- [13] Michel Vert.: Degradable and bioresorbable polymers in surgery and in pharmacology: beliefs and facts. *Journal of Material Science: Materials in Medicine* 20 (2009) 437–446
- [14] Jiří Vohlídal, Makromolekulární chemie, Karolinum 1995
- [15] M. F. Koenig and S. J. Huang: Biodegradable blends and composites of polycaprolactone and starch derivatives. *Polymer* 36/9 (1995), 1877-1882
- [16] L. Averous, L. Moro, P. Dole, C. Fringant: Properties of thermoplastic blends: starch–polycaprolactone. *Polymer* 41 (2000), 4157–4167
- [17] L. Wang, W. Ma, R. A. Gross and S. P. McCarthy: Reactive compatibilization of biodegradable blends of poly(lactic acid) and poly(ϵ -caprolactone). *Polymer Degradation and Stability* 59 (1998), 161-168

- [18] Cristian C. Rusa and Alan E. Tonelli: Polymer/Polymer Inclusion Compounds as a Novel Approach To Obtaining a PLLA/PCL Intimately Compatible Blend. *Macromolecules* 33 (2000), 5321-5324
- [19] F. Gassner and A.J. Owen: Physical properties of poly(β -hydroxybutyrate)-poly(ϵ -caprolactone) blends. *Polymer* 35/10 (1994), 2233-2235
- [20] Chengfei Lu, Sheng-rong Guo, Yaqiong Zhang and Ming Yin: Synthesis and aggregation behavior of four types of different shaped PCL-PEG block copolymers. *Polymer International* 55 (2006), 694–700
- [21] Norased Nasongkla, Xintao Shuai, Hua Ai, Brent D. Weinberg, John Pink, David A. Boothman, and Jinming Gao: cRGD-Functionalized Polymer Micelles for Targeted Doxorubicin Delivery. *Angewandte Chemie* 116 (2004), 6483 –6487
- [22] Eun Kyoung Park, Sang Bong Lee, Young Moo Lee: Preparation and characterization of methoxy poly(ethylene glycol)/poly(ϵ -caprolactone) amphiphilic block copolymeric nanospheres for tumor-specific folate-mediated targeting of anticancer drugs. *Biomaterials* 26 (2005), 1053–1061
- [23] CONG CHANG, HUA WEI, CHANG-YUN QUAN, YONG-YONG LI, JIA LIU, ZONG-CHUN WANG, SI-XUE CHENG, XIAN-ZHENG ZHANG, REN-XI ZHUO: Fabrication of Thermosensitive PCL-PNIPAAm-PCL Triblock Copolymeric Micelles for Drug Delivery. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* 46 (2008), 3048–3057 (2008)
- [24] Ai-Ling Chen, Hsiao-Chen Ni, Li-Fang Wang and Jenn-Shing Chen: Biodegradable Amphiphilic Copolymers Based on Poly(ϵ -caprolactone)-Graft Chondroitin Sulfate as Drug Carriers. *Biomacromolecules* 9 (2008), 2447–2457

- [25] Suming Li, Piotr Dobrzynski, Janusz Kasperczyk, Maciej Bero, Christian Braud, and Michel Vert: Structure-Property Relationships of Copolymers Obtained by Ring-Opening Polymerization of Glycolide and ϵ -Caprolactone. Part 2. Influence of Composition and Chain Microstructure on the Hydrolytic Degradation. *Biomacromolecules* 6 (2005), 489-497
- [26] S. Ponsart, J. Coudane and M. Vert: A Novel Route To Poly(ϵ -caprolactone)-Based Copolymers via Anionic Derivatization. *Biomacromolecules* 1 (2000), 275-281
- [27] MING-HSI HUANG, JEAN COUDANE, SUMING LI, MICHEL VERT: Methylated and Pegylated PLA–PCL–PLA Block Copolymers via the Chemical Modification of Di-Hydroxy PCL Combined with the Ring Opening Polymerization of Lactide. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 43 (2005), 4196–4205
- [28] Michel Vert: Aliphatic Polyesters: Great Degradable Polymers That Cannot Do Everything. *Biomacromolecules*, 6/2 (2005), 538-546
- [29] Philippe Lecomte, Raphael Riva, Stephanie Schmeits, Jutta Rieger, Kathy Van Butsele, Christine Jerome, Robert Jerome: New Prospects for the Grafting of Functional Groups onto Aliphatic Polyesters. Ring-Opening Polymerization of α - or γ -Substituted ϵ -Caprolactone Followed by Chemical Derivatization of the Substituents. *Macromolecular Symposia* 240 (2006), 157–165
- [30] Xudong Lou, Christophe Detrembleur, Robert Jerome: Novel Aliphatic Polyesters Based on Functional Cyclic (Di)Esters. *Macromolecular Rapid Communications* 24 (2003), 161–172
- [31] Dong Tian, Philippe Dubois, Christian Grandfils, and Robert Jerome: Ring-Opening Polymerization of 1,4,8-Trioxaspiro[4.6]-9-undecanone: A New Route to Aliphatic Polyesters Bearing Functional Pendent Groups. *Macromolecules* 30 (1997), 406-409

- [32] D. Tian, Ph. Dubois and R. Jerome: Macromolecular Engineering of Polylactones and Polyactides. 22. Copolymerization of ϵ -Caprolactone and 1,4,8-Trioxaspiro[4.6]-9-undecanone Initiated by Aluminum Isopropoxide. *Macromolecules* 30 (1997), 2575-2581
- [33] Ph. Lecomte, Ch. Detrembleur, X. Lou, M. Mazza, O. Halleux, R. Jerome: Novel functionalization routes of poly(ϵ -caprolactone). *Macromolecular Symposia* 157 (2000), 47–60
- [34] Mikael Trollsås, Victor Y. Lee, David Mecerreyes, Peter Lowenhielm, Michael Moller, Robert D. Miller, and James L. Hedrick: Hydrophilic Aliphatic Polyesters: Design, Synthesis, and Ring-Opening Polymerization of Functional Cyclic Esters. *Macromolecules* 33 (2000), 4619-4627
- [35] Jean-Pierre Latere, Philippe Lecomte, Philippe Dubois and Robert Jerome: 2-Oxepane-1,5-dione: A Precursor of a Novel Class of Versatile Semicrystalline Biodegradable (Co)polyesters. *Macromolecules* 35/21 (2002), 7857-7859
- [36] Ph. Lecomte, F. Stassin, R. Jerome: Recent Developments in the Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone and Derivatives Initiated by Tin(IV) Alkoxides. *Macromolecular symposia* 215 (2004), 325-338
- [37] D. Mecerreyes, J. Humes, R. D. Miller, J. L. Hedrick, C. Detrembleur, P. Lecomte, R. Jerome, J. San Roman: First example of an unsymmetrical difunctional monomer polymerizable by two living/controlled methods. *Macromolecular Rapid Communication* 21 (2000), 779–784
- [38] D. MECERREYES, R. D. MILLER, J. L. HEDRICK, C. DETREMBLEUR, R. JEROME: Ring-Opening Polymerization of 6-Hydroxynon-8-Enoic Acid Lactone: Novel Biodegradable Copolymers Containing Allyl Pendent Groups. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 38 (2000), 870–875

- [39] Vincent Darcos, Sarah El Habnoui, Benjamin Nottelet, Abdeslam El Ghzaoui and Jean Coudane: Well-defined PCL-graft-PDMAEMA prepared by ring-opening polymerisation and click chemistry. *Polymer Chemistry* 1 (2010), 280–282
- [40] C. Detrembleur, M. Mazza, O. Halleux, Ph. Lecomte, D. Mecerreyes, J. L. Hedrick and R. Jerome. Ring-Opening Polymerization of γ -Bromo- ϵ -caprolactone: A Novel Route to Functionalized Aliphatic Polyesters. *Macromolecules* 33 (2000), 14-18
- [41] C. Detrembleur, M. Mazza, X. Lou, O. Halleux, Ph. Lecomte, D. Mecerreyes, J. L. Hedrick, and R. Jerome. New Functional Aliphatic Polyesters by Chemical Modification of Copolymers of ϵ -Caprolactone with γ -(2-Bromo-2-methylpropionate)- ϵ -caprolactone, γ -Bromo- ϵ -caprolactone, and a Mixture of β - and γ -Ene- ϵ -caprolactone. *Macromolecules* 33 (2000), 7751-7760
- [42] D. Mecerreyes, B. Atthoff, K. A. Boduch, M. Trollsas and J. L. Hedrick: Unimolecular Combination of an Atom Transfer Radical Polymerization Initiator and a Lactone Monomer as a Route to New Graft Copolymers. *Macromolecules* 32/16 (1999), 5175-5182
- [43] Raphael Riva, Stephanie Schmeits, Christine Jerome, Robert Jerome, and Philippe Lecomte: Combination of Ring-Opening Polymerization and “Click Chemistry”: Toward Functionalization and Grafting of Poly(ϵ -caprolactone). *Macromolecules* 40 (2007), 796-803
- [44] S. Lenoir, R. Riva, X. Lou, Ch. Detrembleur, R. Jerome, and Ph. Lecomte: Ring-Opening Polymerization of α -Chloro- ϵ -caprolactone and Chemical Modification of Poly(α -chloro- ϵ -caprolactone) by Atom Transfer Radical Processes. *Macromolecules* 37 (2004), 4055-4061
- [45] Sarah El Habnoui, Vincent Darcos, Jean Coudane: Synthesis and Ring Opening Polymerization of a New Functional Lactone, α -Iodo- ϵ -caprolactone: A Novel Route to Functionalized Aliphatic Polyesters. *Macromolar Rapid Communication* 30 (2009), 165–169

- [46] Malcolm P. Stevens: Polymer chemistry an introduction, Oxford university press (1999)
- [47] Karla A. Barrera-Rivera, Arturo Flores-Carreón, Antonio Martínez-Richa: Enzymatic Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone by a New Lipase from *Yarrowia lipolytica*. *Journal of Applied Polymer Science* 109 (2008), 708–719
- [48] Shiro Kobayashi: Enzymatic Ring-Opening Polymerization of Lactones by Lipase Catalyst: Mechanistic Aspects. *Macromolecular Symposia* 240 (2006), 178–185
- [49] KARLA A. BARRERA-RIVERA,¹ A´NGEL MARCOS-FERNA´NDEZ,² RICARDO VERA-GRAZIANO, ANTONIO MARTINEZ-RICHA: Enzymatic Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone by *Yarrowia lipolytica* Lipase in Ionic Liquids. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 47 (2009), 5792–5805
- [50] Renee T. MacDonald, Satish K. Pulapura, Yuri Y. Svirkin, and Richard A. Gross: Enzyme-Catalyzed ϵ -Caprolactone Ring-Opening Polymerization. *Macromolecules* 28 (1995), 73-78
- [51] Joris W. Peeters, Oscar van Leeuwen, Anja R. A. Palmans, and E. W. Meijer: Lipase-Catalyzed Ring-Opening Polymerizations of γ -Substituted ϵ -Caprolactones: Mechanistic Considerations. *Macromolecules* 38 (2005), 5587-5592
- [52] Talal F. Al-Azemi, Leelakrishna Kondaveti, and Kirpal S. Bisht: Solventless Enantioselective Ring-Opening Polymerization of Substituted ϵ -Caprolactones by Enzymatic Catalysis. *Macromolecules* 35(2002), 3380-3386
- [53] David Mecerreyes, Robert Jerome, Philippe Dubois: Novel macromolecular architectures based on aliphatic polyesters: Relevance of „coordination insertion“ Ring opening polymerization. *Advances in polymer science* 147 (1999), 1-59

- [54] David Mecerreyes, Robert Jerome From living to controlled aluminium alkoxide mediated ring opening polymerization of (di)lactones, a powerful tool for the macromolecular engineering of aliphatic polyesters. *Macromol. Chem. Phys.* 200 (1999), 2581–2590
- [55] Ph. Dubois, C. Jacobs, R. Jerome, and Ph. Teyssie: Macromolecular Engineering of Polylactones and Polylactides. 4. Mechanism and Kinetics of Lactide Homopolymerization by Aluminum Isopropoxide. *Macromolecules* 24 (1991), 2266-2270
- [56] N. Ropson, Ph. Dubois, R. Jerome, and Ph. Teyssie: Macromolecular Engineering of Polylactones and Polylactides. 20. Effect of Monomer, Solvent, and Initiator on the Ring-Opening Polymerization As Initiated with Aluminum Alkoxides. *Macromolecules* 28 (1995), 7589-7598
- [57] Andrzej Duda and Stanislaw Penczek: Polymerization of ϵ -Caprolactone Initiated by Aluminum Isopropoxide Trimer and/or Tetramer: *Macromolecules* 28/18 (1995), 5981-5992
- [58] Kricheldorf H.R., Martin Berl, Nico Scharnagl: Poly(lactones). 9. Polymerization mechanism of metal alkoxide initiated polymerizations of lactide and various lactones. *Macromolecules* 21/2 (1988), 286-293
- [59] C. Jacobs, Ph. Dubois, R. Jerome, and Ph. Teyssie: Macromolecular Engineering of Polylactones and Polylactides. 5. Synthesis and Characterization of Diblock Copolymers Based on Poly- ϵ -caprolactone and Poly(L,L or D, L)lactide by Aluminum Alkoxides. *Macromolecules*, 24/11 (1991), 3027-3034
- [60] Xudong Lou, Christophe Detrembleur, Philippe Lecomte, Robert Jerome: Two-Step Backbiting Reaction in the Ring-Opening Polymerization of γ -Acryloyloxy- ϵ -caprolactone Initiated with Aluminium Isopropoxide. *Macromolecular Rapid Communications* 23/2 2002, 126-129

- [61] XUDONG LOU, CHRISTOPHE DETREMBLEUR, PHILIPPE LECOMTE, ROBERT JEROME: Controlled Synthesis and Chemical Modification of Unsaturated Aliphatic (Co)polyesters Based on 6,7-Dihydro-2(3*H*)-oxepinone. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* 40 (2002), 2286–2297
- [62] SANDRINE GAUTIER, VIOLETTA D'ALOIA, OLIVIER HALLEUX, MICHAËL MAZZA, PHILIPPE LECOMTE and ROBERT JÉRÔME: Amphiphilic copolymers of ϵ -caprolactone and γ -substituted ϵ -caprolactone. Synthesis and functionalization of poly(D,L-lactide) nanoparticles. *J. Biomater. Sci. Polymer Edn* 14/1 (2003), 63–85
- [63] A. Lofgren and A X . Albertsson: Synthesis and Characterization of Biodegradable Homopolymers and Block Copolymers Based on 1,5-Dioxepan-2-on. *Macromolecules* 27 (1994), 5566-5562
- [64] HANS R. KRICHELDORF, SVEN EGGERSTEDT: Macrocycles IV. Macrocyclic Polylactones as Bifunctional Monomers for Polycondensations. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry* 36 (1998), 1373–1378
- [65] Hans R. Kricheldorf and Bjorn Fechner: Polylactones. 51. Resorbable Networks by Combined Ring-Expansion Polymerization and Ring-Opening Polycondensation of ϵ -Caprolactone or DL-Lactide. *Macromolecules* 34 (2001), 3517-3521
- [66] Lecomte Ph., Jerome R.: Ring Opening Polymerization. *Encyclopedia of Polymer Science and Technology* 11 (2004), 547-565
- [67] Hans R. Kricheldorf, Sven Eggerstedt: Living macrocyclic polymerization of ϵ -caprolactone with 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepan as initiator. *Macromol. Chem. Phys.* 199 (1998) , 283-290

- [68] Hans R. Kricheldorf, Dennis Langanke, Andrea Stricker, H. J. Räder: Formation of Cyclic Polyesters in the Combined Ring-Expansion Polymerization/Ring-Opening Polycondensation of Lactones. *Macromol. Chem. Phys.* 203 (2002), 405-412
- [69] Haiying Li, Antoine Debuigne, Robert Jerome and Philippe Lecomte: Synthesis of Macrocylic Poly(ϵ -caprolactone) by Intramolecular Cross-Linking of Unsaturated End Groups of Chains Precyclic by the Initiation. *Angewandte Chemie* 118 (2006), 2322 –2325
- [70] Haiying Li, Raphael Riva, Robert Jerome, and Philippe Lecomte: Combination of Ring-Opening Polymerization and “Click” Chemistry for the Synthesis of an Amphiphilic Tadpole-Shaped Poly(ϵ -Caprolactone) Grafted by PEO. *Macromolecules* 40 (2007), 824-831
- [71] Haiying Li, Robert Jérôme, Philippe Lecomte: Synthesis of tadpole-shaped copolyesters based on living macrocylic poly(ϵ -caprolactone). *Polymer* 47/ 26 (2006, 8406-8413
- [72] Hans R. Kricheldorf and Karsten Hauser: Macrocycles. 3. Telechelic Poly lactones via Macrocylic Polymerization. *Macromolecules* 31 (1998), 614-620
- [73] Kolb, H.C., Finn, M.G., Sharpless, K.B.: Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angewandte Chemie* 40 (2001), 2004-2021
- [74] Bock, V.D., Hiemstra, H., van Maarseveen J.H., CuI-Catalyzed Alkyne-Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur. J. Org. Chem.*(2006), 51-68
- [75] Rostovtsev, V.V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, K.B.: A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective „Ligation“ of Azides and Terminal Alkynes. *Angewandte Chemie* 41/14 (2002), 2596-2599

[76] David Vrbata: Syntéza a polymerizace substituovaných derivátů kaprolaktonu,
Bakalářská práce, přf UK (2009)