

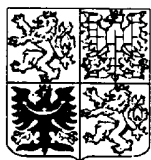
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 532

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **337-93**

(22) Přihlášeno: **07. 09. 91**

(30) Právo přednosti:
07. 09. 90 GB 90/9019650
08. 07. 91 GB 91/9114678

(40) Zveřejněno: **13. 10. 93**
(Věstník č. 10/93)

(47) Uděleno: **04. 06. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 08. 97**
(Věstník č. 8/97)

(86) PCT číslo: **PCT/EP91/01751**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 92/04392**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 08 G 63/00
C 08 K 5/10
A 61 K 47/30
A 61 L 15/22
A 61 L 17/00
A 61 L 27/00

(73) Majitel patentu:

Nycomed Imaging AS, Oslo, NO;

(72) Původce vynálezu:

Klaveness Jo, Oslo, NO;

Strande Per, Oslo, NO;

Wiggen Unni Nordby, Rasta, NO;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha
1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Biologicky degradovatelné polymery s
obsahem diesterových jednotek a způsob
jejich výroby**

(57) Anotace:

Polymery s obsahem diesterových jednotek obecného vzorce III: $\text{-(O)}_n\text{-CO-O-C(R}^1\text{R}^2\text{)-O-CO-(O)}_m\text{-(R}^3\text{)}_a\text{-}$ v němž R^1 a R^2 znamenají atomy vodíku nebo jedno vaznou organickou skupinu, vázanou atomem uhlíku, nebo společně tvoří dvojjaznou organickou skupinu, vázanou atomy uhlíku, pak pokud jsou jednotky vázány na obou koncích na atomy uhlíku a polymery jsou polyolefinové, jsou tyto polymery biologicky degradovatelné a/nebo ve vodě bobtnatelné a/nebo jsou spojitelné s biologicky účinnou nebo diagnostickou látkou. Polymery jsou vhodné zejména pro výrobu chirurgických implantátů, protéz měkkých tkání, pěnových materiálů, filmů, obvazů na rány, ohebných fólií, zásobníků a prostředků pro zpomalené uvolnění účinných látek nebo kontrastních prostředků. Je popsán způsob výroby polymerů.

CZ 282 532 B6

Biologicky degradovatelné polymery s obsahem diesterových jednotek a způsob jejich výroby

5 Oblast techniky

Vynález se týká biologicky degradovatelných polymerů, které obsahují methyldiesterové skupiny, popřípadě substituované. Takové skupiny jsou biologicky degradovatelné vzhledem k tomu, že jsou citlivé na běžné esterázy, přestože v řadě případů může polymer zůstat alespoň z části intaktní.

Dosavadní stav techniky

15 Biologicky degradovatelné polymery jsou v lékařství již dlouho používány, například k tvorbě biologicky degradovatelných materiálů pro implantáty a pro systémy se zpomaleným uvolněním účinných látek. Tyto materiály nyní nabývají na významu vzhledem ke snahám snížit znečištění životního prostředí obalovými materiály s dlouhou životností, různými předměty z domácností, smáčedly a pod.

20 Bylo by rovněž zapotřebí vytvořit polymery, které by při svém úplném nebo částečném rozkladu chemickými nebo biologickými postupy zanechávaly pokud možno netoxické produkty rozkladu.

25 Biologická degradace zahrnuje enzymatickou hydrolyzu určitých chemických vazeb v polymeru, zejména esterových, urethanových nebo amidových skupin, které jsou jinak v nepřítomnosti enzymů stálé. Východními látkami pro takové obalové materiály mohou být například alifatické polyestery, jako polykaprolakton, polyethylenadipát a kyselina polyglykolová, přestože polyethylentereftalát, který se široce užívá při výrobě textilu a vláken, je k biologické degradaci odolný.

30 V lékařství je možno vstřebatelné polymery užít v případě šicích materiálů, při uzavírání ran, jako vstřebatelné implantáty při léčbě osteomyelitidy a jiných kostních onemocnění, při náhradě částí tkání, v případě tamponády, u anastomos a také v případě systémů, uvolňujících účinné látky, a diagnostických látek. V těchto oborech již byly navrhovány kyselina polymléčná, kyselina polyglykolová, poly-(L-laktid-ko-glykolid), polydioxanon, poly-(glykolid-ko-trimethylenkarbonát), poly-(ethylenkarbonát), poly(iminokarbonáty), polyhydroxybutyrát, polyamino-kyseliny, poly(ester-amidy), polyorthoestery a polyanhydridy, jak bylo popsáno v publikaci T. H. Barrows, Clinical Materials 1, 1986, str. 233 - 257, navrhovány byly také přírodní produkty, například polysacharidy. V US patentovém spisu č. 4 180 646 se popisují zejména nové polyorthoestery, které mají své použití pro výrobu široké škály výsledných produktů.

40 Avšak polymery, které byly až dosud navrhovány pro lékařské nebo i obecnější použití, mají určité nevýhody a bylo by tedy žádoucí navrhnout další typy polymerů, zejména takové, které by obsahovaly biologicky snadno degradovatelné skupiny.

45 Při konstrukci materiálů podle vynálezu se vycházelo z toho, že diesterové jednotky obecného vzorce I



50 kde

R¹ a R² mají význam, který bude dále podrobněji uveden, jsou velmi rychle rozkládány běžnými enzymy typu esteráz, avšak v nepřítomnosti enzymů jsou stálé.

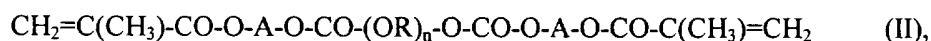
Byla již popsána celá řada polymerů, obsahujících takové jednotky. Například v US patentovém spisu č. 2 341 334 se popisuje kopolymerace monomerů, například methylen- nebo ethylen-
 5 idendimethakrylátu s ethylenovými monomery, například vinylacetátem, methylmethakrylátem nebo styrenem. Výsledné kopolymery mají vyšší teploty měknutí než nemodifikované homopolymery ethylenových monomerů a je možno je využít pro výrobu odlévaných předmětů. V DD 05 108 a DE 1 104 700 se popisuje podobná kopolymerace různých alkyldiendiakrylátových esterů s akrylovými monomery, získají se kopolymery s modifikovanými fyzikálními vlastnostmi. Celá řada alkyldiendikrotonátů byla popsána v US 2 839 572 jako
 10 monomery, které je možno podrobit homopolymeraci nebo kopolymeraci s dalšími materiály, například vinylchloridem za vzniku pryskyřic, vhodných pro výrobku ochranných obalů. V publikaci Kimura H, J. Osaka Univ. Dent. Sch., 20, 1980, str. 43 - 49, se popisuje použití propylidientrimethakrylátu jako zesíťujícího činidla pro polymethylmethakrylát k zubolékařským účelům, uvedeným způsobem bylo možno zlepšit odolnost proti otěru. Homopolymery ethylen-
 15 iden-, allyliden- a benzylidendimethakrylátu byly popsány ve FR 2 119 697, a Arbuzova A. a další, v Zh. Obshch, Khim. 26, 1956, str. 1275 - 1277, a typicky jde o tvrdé, sklovité materiály.

V EP 52 946 se popisuje použití některých polyakrylátů ke stabilizaci kyseliny polyhydroxymáslé. Jediným polyakrylátem s více než jednou akryloyloxyskupinou, vázanou na jediný
 20 atom uhlíku, je pentaerithrylmonohydroxypentaakrylát, který patrně vzhledem k velkému počtu ethylenicky nenasycených poloh by měl vytvářet komplexní směs s polymery kyseliny polyhydroxymáslé.

V těchto známých sloučeninách se diesterová skupina obecného vzorce I do polymerů zavádí
 25 polymerací alkyldiendiakrylátového nebo -dimethakrylátového monomeru přes mechanismus tvorby volných radikálů, přičemž dochází k polymeraci olefinových vazeb za vzniku polyolefinového řetězce, s nímž jsou diesterové skupiny spojeny postranními řetězci nebo skupinami, působícími zesíťování. Diesterová skupina je vázána vzhledem ke struktuře vzorce I vždy tak, že obě karbonylové skupiny jsou přímo vázány na atom uhlíku, to znamená, že žádná
 30 z esterových skupin se neliší od jednoduché karboxylové esterové skupiny. Obecně bude vzhledem k zesíťování polymerů vázána skupina vzorce I na organickou skupinu, kterou je možno považovat za alespoň trojvaznou.

V žádné ze svrchu uvedených publikací se neuvádí, že by diesterové skupiny mohly být
 35 biologicky degradovatelné. Naopak, zavedení zesíťujících skupin typu obecného vzorce I se obvykle považuje za opatření, které může zajistit větší pevnost a/nebo stálost materiálu.

V DE 3 610 808 se popisuje dentální adhezivní prostředek, tvořený kopolymerem 2,2'-bis/4-(3-
 40 methakryloxy-2-hydroxypropoxy)fenyl/propanu a polykarbonátdimethakrylátu obecného vzorce II



kde

45

A znamená alkylenový zbytek o 1 až 6 atomech uhlíku,

R znamená alkylenový zbytek o 2 až 5 atomech uhlíku,

50

n znamená celé číslo 1 až 4.

Vzhledem k počtu methakrylátových skupin v komonomerech jsou tyto polymery vysoce zesíťované. Také jejich použití v zubním lékařství je známkou toho, že nejsou biologicky degradovatelné.

V US 3 293 220 se popisuje použití aldehyddikarboxylátů ke stabilizaci polyoxymethylenových polymerů, v nichž dochází k acylaci koncových hydroxylových skupin. Nepopisuje se žádné zesílení nebo zařazení aldehyddikarboxylátových zbytků do polymerního řetězce.

5

Podstata vynálezu

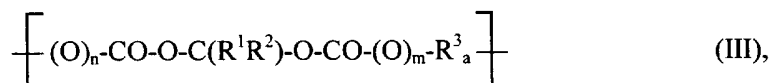
Nyní bylo zjištěno, že je možno připravit nové diesterové polymery, obsahující svrchu uvedené skupiny obecného vzorce I, přičemž tyto polymery jsou velmi stálé v nepřítomnosti enzymů, uvedené vazby jsou však degradovatelné působením enzymů typu esteráz, a to jak v životním prostředí, například působením bakterií, tak v lidském nebo živočišném těle za vzniku netoxických produktů, a to i v případě, že některé strukturní prvky polymerů, například jeho kostra, si zachovávají svoji integritu.

15

Na rozdíl od dříve známých polyolefinových polymerů s obsahem diesterových vazeb, které jsou obvykle pevně zesítené, mohou být biologicky degradovatelné polymery podle vynálezu ve vodě bobtnatelné. To může poskytnout řadu výhod, například může tento jev napomoci přístupu ve vodě rozpustných enzymů do polymerní struktury, čímž se usnadní biologické rozložení. Ve vodě bobtnatelné polymery mohou být také zpracovány vodnými nebo hydrofilními roztoky, například s obsahem biologicky účinných nebo diagnostických látek, čímž může dojít k uložení těchto látek do polymeru. V dalším možném provedení mohou být takové látky také fyzikálně uloženy do diesterových polymerů v průběhu polymerace, nebo mohou být kovalentně vázány na příslušné monomery, které jsou pak polymerovány, nebo také na předem vytvořené polymery.

25

Podstata vynálezu tedy tvoří biologicky degradovatelné polymery s obsahem diesterových jednotek obecného vzorce III



30

kde

R^1 a R^2 znamenají vodík nebo alifatickou skupinu o až 10 atomech uhlíku, arylalifatickou skupinu o až 20 atomech uhlíku, nebo aryllovou skupinu o až 20 atomech uhlíku, nebo společně tvoří alkyldenovou, alkenyldenovou, alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu o až 10 atomech uhlíku,

35

R^3 znamená alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu o až 20 atomech uhlíku, cykloalkylenovou skupinu o až 10 atomech uhlíku, aralkylenovou skupinu o až 20 atomech uhlíku, arylenovou skupinu o až 20 atomech uhlíku, nebo heterocyklickou skupinu o až 20 atomech uhlíku s jedním nebo větším počtem heteroatomů ze skupiny kyslík, síra nebo dusík, přičemž tyto skupiny mohou obsahovat funkční substituenty a/nebo může být jejich uhlovodíkový řetězec přerušen jedním nebo větším počtem heteroatomů ze skupiny kyslík, síra nebo dusík,

45

a, m, n, stejné nebo různé, znamenají 0 nebo 1,

přičemž

i) v případě, že $a = 0$ a polymerem je zesítený polymer, získaný radikálovou polymerací, pak alespoň jeden ze symbolů m a n znamená 1,

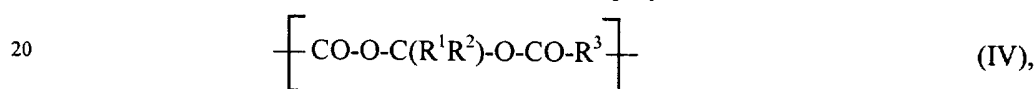
50

- ii) polymer je odlišný od kopolymeru polykarbonátdimethylakrylátu s 2,2'-bis-/4-(3-methakryloxy-2-hydroxypropoxy)fenyl/propanem.

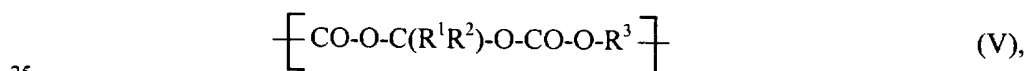
Polymery podle vynálezu mají s výhodou poměrně nízkou molekulovou hmotnost vzhledem k tomu, že tato vlastnost může napomáhat biologické degradaci a dispergování produktů této generace. Pod pojmem "polymer" se tedy v textu přihlášky ve smyslu vynálezu rozumí materiály s nízkou molekulovou hmotností, například oligomery.

Polymery podle vynálezu mohou obsahovat různé jednotky obecného vzorce III s odlišnými významy pro symboly a, m, n, R¹, R² a R³, a může jít o blokové nebo roubované kopolymery. Diesterové vazby se mohou vyskytovat v různých intervalech v polymeru, například jako zesítující skupiny nebo jako úseky, vložené mezi skupinami, tvořícími kopolymer, v tomto případě bude R³ znamenat polymerní skupinu. Uvedená vazba může být přítomna v podstatě v celém řetězci polymerů, v tomto případě bude R³ s výhodou znamenat skupinu s nízkou molekulovou hmotností.

Zvláště zajímavé skupiny obecného vzorce III jsou takové skupiny, v nichž n znamená 0 a m znamená 0 nebo 1, např. dikarboxylátové skupiny obecného vzorce IV



nebo karboxylátkarbonátové skupiny obecného vzorce V



v nichž jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

R¹ a R² mohou například znamenat atomy vodíku nebo uhlíkem vázanou uhlovodíkovou nebo heterocyklickou skupinu, například o 1 až 20 atomech uhlíku, například alifatickou skupinu, jako alkylovou nebo alkenylovou skupinu, s výhodou o až 10 atomech uhlíku, cykloalkylovou skupinu, s výhodou o až 10 atomech uhlíku, arylalifatickou skupinu, například aralkylovou skupinu, s výhodou o až 20 atomech uhlíku, arylovou skupinu, s výhodou o až 20 atomech uhlíku nebo heterocyklickou skupinu, obsahující až 20 atomů uhlíku a 1 nebo větší počet heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík. Taková uhlovodíková nebo heterocyklická skupina může ještě nést jednu nebo větší počet funkčních skupin, například atomy halogenu nebo skupiny obecných vzorců -NR⁴R⁵-, -CONR⁴R⁵-, -OR⁶-, -SR⁶ a -COOR⁷, v nichž R⁴ a R⁵, stejné nebo různé, znamenají atomy vodíku, acylové skupiny nebo uhlovodíkové skupiny, tak, jak byly definovány pro R¹ a R², symbol R⁶ znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu, nebo některou ze skupin ve významu R¹ nebo R², a R⁷ znamená atom vodíku nebo některou ze skupin, definovaných pro R¹ nebo R². V případě, že R¹ a R² znamená dvojvaznou skupinu, může jít o skupinu alkyldenovou, alkenyldenovou, alkylenovou nebo alkenylenovou, vždy s výhodou o až 10 atomech uhlíku, popřípadě nesoucí jednu nebo větší počet funkčních skupin ve svrchu uvedeném významu.

Jak již bylo uvedeno, mohou být diesterové skupiny obecného vzorce I od sebe odděleny širokou škálou skupin. V případě, že se polymer má rozpadnout na poměrně krátké úseky k usnadnění biologické degradace, může být skupinou R³, oddělující diesterové jednotky, například alkylenová nebo alkenylenová skupina, která může obsahovat až 20, s výhodou až 10 atomů uhlíku, cykloalkylenová skupina, s výhodou obsahující až 10 atomů uhlíku, arylenová skupina, obsahující 1 nebo větší počet aromatických kruhů a s výhodou obsahující až 20 atomů uhlíku, aralkylenová skupina, s výhodou obsahující až 20 atomů uhlíku, popřípadě vázaná přes arylovou a/nebo alkylenovou skupinu, taková aralkylová skupina může například být tvořena dvěma arylovými skupinami, vázanými alkylenovým řetězcem, nebo může jít o heterocyklickou skupinu, obsahující jeden nebo větší počet heteroatomů ze skupiny kyslík, síra a dusík

a s výhodou obsahující až 20 atomů uhlíku. Skupina R^3 může ještě nést funkční skupiny, například ty, které byly svrchu uvedeny pro R^1 a R^2 a/nebo substituenty, například oxoskupinu. Uhlíkový řetězec skupin R^3 může být přerušen heteroatomy, například atomy kyslíku, dusíku nebo síry, například ve spojení s oxosubstituenty za vzniku vazby, například esterové, thioesterové nebo amidové skupiny.

V případě, že R^3 obsahuje polymerní skupiny, může jít například o polyaminokyseliny, jako polypeptidy, nebo o polyamidy, polyhydroxykyseliny, polyestery, polykarbonáty, polysacharidy, polyoxyethylen, polyvinylalkohol nebo o kopolymery polyvinyletheru a alkoholu.

Široká škála možných významů skupin R^1 , R^2 a R^3 dovoluje upravit hydrofobnost nebo hydrofilnost výsledného polymeru na požadovanou hodnotu. Znamená to také, že polymery mohou být ve vodě rozpustné nebo ve vodě nerozpustné.

Alifatické skupiny, přítomné například v symbolech R^1 a R^2 , mohou být přímé nebo rozvětvené, nasycené nebo nenasycené a může například jít o alkylové a alkenylové skupiny, jako jsou methyl, ethyl, isopropyl, butyl nebo allyl. Arylalfatické skupiny mohou zahrnovat například arylalkylové skupiny s jedním uhlíkovým kruhem, jako benzylové skupiny. Arylové skupiny zahrnují monocyklické nebo dicyklické aryllové skupiny, jako jsou fenyl, tolyl nebo naftyl. Heterocyklické skupiny zahrnují skupiny s 5 nebo 6 atomy v kruhu, s výhodou obsahují jeden heteroatom a jde tedy například o furyl, thienyl nebo pyridyl. Atomem halogenu může být například chlor, brom nebo jod.

Polymery podle vynálezu, které nesou funkční skupiny nebo obsahují dvojně vazby, mohou být vhodnými látkami, pro kovalentní navázání biologicky účinných materiálů, například léčiv, jako antibakteriálních nebo protinádorových látek, steroidů a jiných hormonů, a také pro vazbu agrochemických látek, jako jsou látky proti plevelům a obecně pesticidy, nebo další materiály, jako diagnostické prostředky, například rentgenologické MRI - kontrastní látky, a je také možno je dodávat uživatelům, kteří na ně mohou navázat své vlastní účinné látky. Vynález však zahrnuje také polymery, obsahující jednotky obecného vzorce III, v nichž R^1 , R^2 a/nebo R^3 nese kovalentně vázanou biologicky účinnou nebo diagnostickou látku. Vhodné účinné látky jsou vyčerpávajícím způsobem uvedeny v US 4 180 646 a není je nutno uvádět.

Obecně je možno uvést, že k biologické degradaci diesterové skupiny obecného vzorce I může dojít enzymatickým hydrolytickým štěpením vazby, která spojuje skupinu $-O-C(R^1R^2)-O-$ k sousední karboxylové skupině, čímž obvykle vzniká aldehyd nebo keton obecného vzorce R^1-CO-R^2 .

Ze zbývajících úseků, které je možno vyjádřit řetězcem $-CO-(O)_m-R^3-(O)_n-CO-$, se budou tvořit různé produkty v závislosti na tom, zda m nebo n znamená 0 nebo 1. V případě, že hodnota těchto symbolů je 0, vznikne hydrolytickým štěpením obvykle karboxylová skupina. V případě, že hodnota některého z těchto symbolů je 1, vzniká hypotetická karboxylová kyselina obecného vzorce $-R^3-O-COOH$, z níž se obvykle uvolní oxid uhličitý za vzniku skupiny $-R^3-OH$. Tento postup může být vhodný tam, kde uvolnění oxidu uhličitého je žádoucí z fyziologického nebo funkčního hlediska.

Polymery, užitá pro lékařské účely musí tvořit netoxické, z fyziologického hlediska přijatelné degradační produkty. To znamená, že skupiny R^1 , R^2 a R^3 je nutno volit tak, aby produkty rozkladu, například sloučeniny R^1-CO-R^2 a produkty $HOOC-R^3-COOH$, $HO-R^3-COOH$ nebo $HO-R^3-OH$, byly z fyziologického hlediska přijatelné a snadno dispergovatelné a s výhodou ve vodě rozpustné. Oxid uhličitý, uvolněný štěpením karbonátových skupin, je obvykle fyziologicky přijatelný.

Jak již bylo uvedeno, jednotky obecného vzorce III se v tomtéž polymeru mohou od sebe lišit, to znamená, že může jít o kopolymery, například sledové nebo roubované kopolymery. Může jít o kopolymery, vytvořené spolu s biologicky nedegradovatelnými monomery. Tyto biologicky nedegradovatelné úseky, které zůstávají po enzymatickém nebo jiném štěpení, mají s výhodou přijatelný rozměr k zajištění rozpustnosti nebo dispergovatelnosti ve vodě, takže je možno je snadno odstranit. Tyto biologicky nedegradovatelné úseky mohou například tvořit část skupiny R^3 v obecném vzorci III, to znamená skupiny, která spojuje biologicky degradovatelné diesterové skupiny.

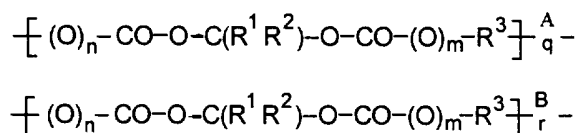
Polymery mohou být lineární, rozvětvené nebo zesítěné. V rozvětvených a zesítěných polymerech budou obvykle užity v symbolech R^1 , R^2 nebo R^3 v monomerech funkční skupiny nebo dvojnásobné vazby. Výsledné zesítěné nebo rozvětvené polymery budou proto obsahovat některé jednotky obecného vzorce III, v nichž budou symboly R^1 , R^2 a/nebo R^3 substituovány zesítujícími nebo rozvětvenými řetězci. Zvláště vhodné je odvodit skupinu R^3 od aminokyseliny, která bude netoxická a po odštěpení rozpustná. Dikarboxylové kyseliny, například kyselinu glutamovou nebo asparagovou je možno použít pro tvorbu polymerů, obsahujících skupiny $-CO-R^3-CO-$, kdežto hydroxyaminokyseliny, například serin nebo threonin, je možno užít pro tvorbu polymerů, obsahujících skupinu $-CO-O-R^3-CO-$. V aminokyselině bude alfa-aminoskupina nést funkční substituent, to znamená aminoskupiny v symbolu R^3 nebo v místě připojení rozvětujícího nebo zesítujícího řetězce. Činidla pro zesítění mohou být například difunkční nebo polyfunkční molekuly, jako jsou dioly v případě vazby na karboxylovou skupinu, nebo dikyseliny a diisokyanáty v případě vazby na hydroxylovou skupinu nebo na aminoskupinu.

V případě, že atom uhlíku, spojující skupinu ve významu R^3 s diesterovou skupinou, je chirální, je chiralita obvykle taková, jaká se vyskytuje v přírodních produktech vzhledem k tomu, že tato struktura bude snadněji rozložena působením enzymů. V případě aminokyselin je tedy výhodnější L-konfigurace, avšak D-isomery jsou rovněž štěpitelné a v některých případech je jednodušší užít směsi isomerů než materiál s optimální chiralitou. Je také možno použít oba isomery a využít různé rychlosti enzymatické hydrolýzy u D- a L-isomerů k dosažení řízené rychlosti degradace.

Bylo často pozorováno, že v zesítěných, biologicky degradovatelných polymerech nejprve dochází k rozštěpení řetězců, působících zesítění, čímž se vystaví enzymatické hydrolýze zbytek kostry polymeru. Je proto zvláště vhodné zařadit biologicky degradovatelné esterové skupiny v polymeru do řetězců pro zesítění. Jednou z možností je tedy převést ve vodě rozpustnou přírodní nebo syntetickou látku s dlouhým řetězcem, biologicky nedegradovatelnou nebo jen pomalu biologicky degradovatelnou, například bílkovinu, jako želatinu nebo albumin, polysacharid, oligosacharid nebo polyarylamid s krátkým řetězcem, na formu, ve vodě nerozpustnou zesítěním při použití jednotek, obsahujících skupiny obecného vzorce I. Tímto způsobem je možno snížit na nejmenší míru náklady na výsledný produkt vzhledem k tomu, že je možno snížit použité množství relativně nákladných biologicky degradovatelných diesterových jednotek.

Sledové kopolymery mohou mít například strukturu

45



kde odpovídající hodnoty pro R^1 , R^2 , R^3 , m a n se volí tak, že opakující se jednotky v blocích A a B jsou odlišné a q a r znamená celé číslo, například 10 až 20. Jeden nebo větší počet dalších bloků může být ke svrchu uvedeným blokům ještě připojen.

50

Polymery podle vynálezu je možno připravit jakýmkoliv běžným způsobem, například některým z následujících postupů:

- 5 A) Homopolymer, obsahující jednotky obecného vzorce III, v nichž $a = 1$, $n = 0$ a $m = 0$ nebo 1, je možno získat kondenzační polymerací sloučeniny obecného vzorce VI



kde

10

R^8 znamená ion kovu, jako stříbra, sodíku, draslíku nebo lithia, a

X je snadno odštěpitelná skupina, například atom chloru, bromu, jodu nebo uhlovodíkovou sulfonyloxyskupinu, například mesyloxyskupinu nebo tosyloxyskupinu,

15

m znamená celé číslo 0 nebo 1, a

R^1 , R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam.

20

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit reakcí odpovídající kyseliny, v níž R^8 znamená atom vodíku s příslušnou bází, polymerace pak obvykle proběhne přímo v reakční směsi.

Kyselinu obecného vzorce VI, v níž R^8 znamená atom vodíku a $m = 1$, je možno připravit tak, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce VII

25



kde R^3 má svrchu uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VIII

30



kde

35

X^1 znamená atom chloru, bromu nebo jodu, a R^1 , R^2 a X mají svrchu uvedený význam.

Reakce se s výhodou provádí za přítomnosti slabě nukleofilní báze, například pyridinu v rozpouštědle, například halogenovaném uhlovodíku, jako chloroformu.

40

Kyselinu obecného vzorce VI, v němž R^3 znamená atom vodíku a $m = 0$, je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce IX

45



kde R^1 , R^2 a R^3 mají svrchu uvedený význam,

s halogenačním činidlem, například sulfonylchloridem, obvykle v halogenovaném uhlovodíku, například dichlormethanu jako rozpouštědle.

50

Sloučeniny obecného vzorce IX je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce X



5 kde R^3 má svrchu uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce XI



10 kde R^1 , R^2 a X^1 mají svrchu uvedený význam,
běžně v polárním rozpouštědle, například v dimethylformamidu.

15 B) Homopolymer, obsahující jednotky obecného vzorce III, v nichž $a = 1$, a m a n znamenají 0, je
možno získat tak, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce XII



20 kde R^8 znamená ion kovu ve svrchu uvedeném významu, a R^3 má svrchu uvedený význam,
se sloučeninou obecného vzorce XIII



25 kde

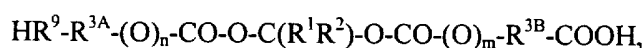
X, stejné nebo různé, mají svrchu uvedený význam a s výhodou znamenají atom chloru,
bromu nebo jodu, a

30 R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam.

Sloučeninu obecného vzorce XII je možno připravit z odpovídající kyseliny, v níž R^8 znamená
atom vodíku, reakcí s příslušnou bází, k polymeraci pak obvykle dochází přímo v reakční směsi.

35 Kyselinu obecného vzorce XII, v níž R^8 znamená atom vodíku a $m = 0$, je možno připravit tak, že
se odstraní ochranná skupina v odpovídající sloučenině obecného vzorce XII, v níž R^8 znamená
ochrannou skupinu na karboxylové skupině, například snadno hydrolyzovatelnou skupinu, jako
terc.butyl. Tuto skupinu je možno odstranit přidáním báze, například hydroxidu sodného nebo
draselného, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XII, čímž dojde k polymeraci přímo v reakční
40 směsi.

C) Sloučeniny podle vynálezu je možno získat také kondenzační polymerací sloučeniny
obecného vzorce



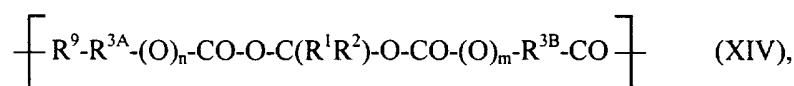
45 kde

R^1 , R^2 , m a n mají svrchu uvedený význam,

50 $\text{R}^{3\text{A}}$ a $\text{R}^{3\text{B}}$ mají význam, uvedený pro R^3 , a

R^9 znamená atom kyslíku nebo skupinu NR^4 , v níž R^4 znamená atom vodíku, acyl nebo
uhlovodíkovou skupinu ve významu symbolu R^1 ,

čímž se získá polymer s opakujícími se jednotkami obecného vzorce XIV



5 kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

Takový polymer může být vytvořen za podmínek, běžných pro kondenzaci polyesteru nebo polyamidu. Je zřejmé, že opakující se jednotka obecného vzorce XIV odpovídá jednotce obecného vzorce III, v němž symbol R^3 je tvořen skupinou $-R^{3B}-CO-R^9-R^{3A}-$.

10

Výchozí materiál je možno získat tak, že se odstraní ochranná skupina z odpovídající sloučeniny s chráněnou karboxylovou skupinou a/nebo skupinou $-R^9H$. Tuto sloučeninu je možno získat tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XV

15



kde

R^1 , R^2 , R^{3B} a m mají svrchu uvedený význam, a

20

R^A znamená ochrannou skupinu,

se sloučeninou obecného vzorce XVI

25



kde

R^{3A} , R^9 a m mají svrchu uvedený význam, a

30

R^B znamená ochrannou skupinu.

Sloučeninu obecného vzorce XV je možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XVII

35



kde

40 R^1 a R^2 mají svrchu uvedený význam, a

R^C znamená ochrannou skupinu, která se po provedení reakce odstraní,

se sloučeninou obecného vzorce XVIII

45

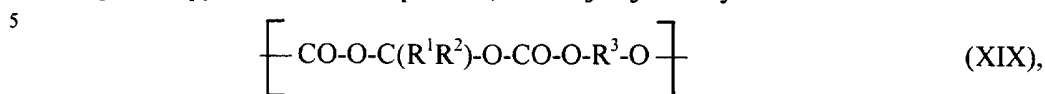


kde

50 R^{3B} , R^A a m mají svrchu uvedený význam.

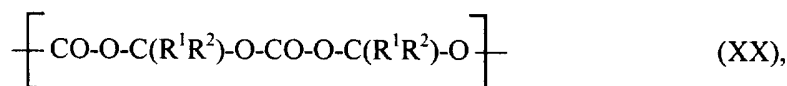
Sloučeninu obecného vzorce XVII je možno získat reakcí sloučeniny R^1-CO-R^2 ve svrchu uvedeném významu s alkoholem R^COH za vzniku hemiacetalu.

D) Reakcí sloučeniny obecného vzorce R^1-CO-R^2 ve svrchu uvedeném významu, popřípadě spolu se sloučeninou $HO-R^3-OH$ ve svrchu uvedeném významu, s fosgenem v přítomnosti báze, například pyridinu, se získá produkt, obsahující jednotky obecného vzorce XIX



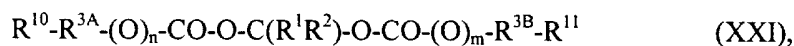
kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

Přitom se mohou vytvořit také jednotky, které je možno vyjádřit obecným vzorcem XX



kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam, je však nutno uvést, že význam R^3 , tak jak byl svrchu uveden, zahrnuje také skupinu $-C(R^1R^2)-$, takže jednotky obecného vzorce XX také spadají do definice jednotek obecného vzorce III. Homopolymery, které takové jednotky obsahují, je možno získat také reakcí sloučeniny obecného vzorce R^1-CO-R^2 ve svrchu uvedeném významu s fosgenem za přítomnosti báze, například pyridinu.

E) Sloučeniny podle vynálezu je možno získat také reakcí sloučeniny obecného vzorce XXI



kde

R^1 , R^2 , R^{3A} , R^{3B} , m a n mají svrchu uvedený význam, a

R^{10} a R^{11} , stejné nebo různé, tvoří popřípadě společně se skupinami R^{3A} a R^{3B} , na něž jsou vázány, reaktivní funkční skupiny,

s difunkční sloučeninou obecného vzorce XXII



kde

R^{3C} má význam, uvedený pro R^3 , a

R^{12} a R^{13} , stejné nebo různé, znamenají reaktivní funkční skupinu, schopné reakce se skupinami R^{10} a R^{11} za tvorby polymeru, nebo tvoří R^{12} a R^{13} odděleně nebo společně polymerovatelnou skupinu nebo skupiny, schopné interakce se skupinami R^{10} a R^{11} ,

čímž vzniká například polymerovaná verze sloučeniny obecného vzorce XXII, která obsahuje pro zesílení skupiny, odvozené od sloučeniny XXI.

Funkčními skupinami R^{10} a R^{11} mohou být například snadno odštěpitelné skupiny, jako atom chloru nebo bromu, může tedy jít o halogenalkylové skupiny, alfa-halogenmethylové esterové skupiny, alfa-halogenmethylové ketoskupiny nebo halogenkarboxylové nebo halogensulfonylové skupiny, například alkanoylhalogenidy nebo sulfonylhalogenidy, dále může jít o sulfonátové esterové skupiny, například alkylsulfonáty, jako mesyloxyskupiny a aromatické sulfonáty, jako tosyloxyskupiny, nebo může jít také o aktivované karboxylové skupiny, jako symetrické nebo směsné anhydridy, nebo o aktivované hydroxylové skupiny, nebo také o alkeny, které jsou v aktivované formě substituovány skupinami R^{3A} a/nebo R^{3B} , může například jít o alfa,beta-

nenasycené ketony a estery, epoxydové skupiny, aldehydové a ketonové skupiny a jejich acetaly. Sloučeninou obecného vzorce XXII může například být poměrně krátký dvojbavný monomer nebo předem vytvořený polymer, čímž je možno získat kopolymer, nebo může jít o polyvalentní přírodní nebo syntetický polymerní materiál, například bílkovinu nebo uhlohydrát, který bude
 5 zesítn reakčním činidlem obecného vzorce XXI. V těchto případech mohou být skupinami R^{12} a R^{13} nukleofilní skupiny, například hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny, tak jak se společně nacházejí v přírodních polymerech, jako jsou uhlohydráty a bílkoviny, tyto skupiny budou reagovat se svrchu uvedenými skupinami R^{10} a R^{11} . Je zřejmé, že skupinami R^{10} a R^{11} mohou rovněž být hydroxylové skupiny nebo aminoskupiny, kdežto skupinami R^{12} a R^{13} , které
 10 s těmito skupinami reagují, budou pak skupiny, které byly svrchu uvedeny pro symboly R^{10} a R^{11} .

Polymerovatelné sloučeniny obecného vzorce XXII zahrnují takové látky, v nichž R^{12} a R^{13} tvoří ethylenicky nenasycenou skupinu, popřípadě substituovanou, například vinylovou skupinu. Příkladem těchto sloučenin tady mohou být vinylové monomery, například vinylacetát a styren
 15 a monomery na bázi kyseliny akrylové a methakrylové, například kyselina akrylová, kyselina methakrylová, methylakrylát, methylmethakrylát, akrylamid, methakrylamid, akrylonitril, methakrylonitril, hydroxyethylmethakrylát a hydroxypropylmethakrylát. Sloučeniny tohoto typu je možno kopolymerovat se sloučeninami obecného vzorce XXI, v němž R^{10} a R^{11} obsahují
 20 ethylenicky nenasycené skupiny, to znamená za podmínek, vhodných pro polymeraci na bázi tvorby volných radikálů za vzniku příslušně zesítných polymerů.

Polymery podle vynálezu je možno připravit například v roztoku, v němž se vytvoří nerozpustný polymerní materiál, po odstranění rozpouštědla je možno tento materiál zpracovat do tvaru, požadovaného pro výsledné použití, například na fólie, vlákna, jednotlivé částice nebo útvary,
 25 například implantáty pro chirurgické použití. Nezesítné polymery podle vynálezu jsou obvykle termoplastické a je tedy možno měnit jejich tvar například kalandrováním, dlužením nebo lisováním při vyšší teplotě za vzniku požadovaného výrobku. Fólie polymerů podle vynálezu je například možno získat odléváním z roztoku.

Polymery je možno získat také polymerací v emulzi, čímž se získají částice polymerního materiálu. Roztok monomeru nebo monomerů v organickém rozpouštědle, nemísitelném s vodou, je možno dispergovat ve vodné fázi a pak zahájit polymeraci. Například při svrchu uvedených reakcích typu A a B, kde se tvorbou soli zahájí polymerace, je možno rozpustit kyselinu
 35 obecného vzorce VI při reakci typu A, nebo chráněnou kyselinu obecného vzorce XII při reakci typu B v organickém rozpouštědle, například halogenovaném uhlovodíku, a směs emulgovat, například působením ultrazvuku. Přidáním báze, například hydroxidu sodného do vodné fáze, popřípadě s činidlem pro přenos fáze, se pak zahájí polymerace. K vyvolání polymerace je žádoucí emulzi zahřát. Polymerace v emulzi k získání částicového materiálu, zejména mono-
 40 dispergovaných částic, byla popsána v evropských patentových spisech č. 3905, 91453, 10986 a 106 873.

Polymery podle vynálezu mají použití například v chirurgických implantátech, jako jsou šicí materiály, protézy měkkých tkání, houby, fólie, například umělá kůže nebo obvazy na rány,
 45 například hydrogelové fólie, ohebné materiály typu fólií a další výrobky, například různé nádoby. Všechny tyto polymery jsou s výhodou biologicky degradovatelné. Biologicky degradovatelné polymery je možno použít také při výrobě prostředků, které mohou zpomalně uvolnit účinnou látku, například léčivo nebo látku, účinnou v zemědělství, může jít také o materiály pro použití v zahradnictví, například mulčovací fólie, zadržující vodu, a květináče. Při použití jako
 50 protézy mohou výsledné výrobky z polymerů podle vynálezu s výhodou obsahovat heparin, a to alespoň na svém povrchu.

V případě, že polymer podle vynálezu má být použit jako biologicky degradovatelný materiál, pomalu uvolňující účinnou látku, může být účinná látka uzavřena do obalu z biologicky degradovatelného polymeru, například ve formě kapsle nebo mikrokapsle, nebo může být účinná látka fyzikálně uložena v polymeru v průběhu polymerace, takže je v něm rovnoměrně rozložena a uvolní se v průběhu jeho biologické degradace. Účinná látka může také tvořit část skupin nebo celé skupiny R^1 , R^2 nebo R^3 , takže se uvolní enzymatickým štěpením. Typickými látkami pro toto použití jsou steroidy, antikoncepční látky, antibakteriální látky, látky, antagonistující narkotika, a protinádorové látky.

10 Polymery podle vynálezu je možno v případě, že mají příslušně krátký řetězec, použít také jako změkčovadla pro další polymery. V případě, že jsou polymery podle vynálezu biologicky degradovatelné, dojde degradací změkčovadla buď k porušení integrity materiálu, nebo k jeho zpřístupnění pro enzymatické štěpení.

15 Biologicky degradovatelné polymery podle vynálezu v částicové formě je také možno výhodně užít k diagnostickým účelům. Například v případě kontrastní látky, která je obvykle polyjodovanou aromatickou sloučeninou, může tato látka tvořit část nebo celou skupinu R^3 nebo $-C(R^1R^2)-$, takže se uvolní a bezpečně odstraní z těla biologickou degradací. Částice tohoto typu je možno při rentgenologickém vyšetření použít také k zobrazení jater a sleziny vzhledem k tomu, že jsou zachycovány v retikuloendotheliálním systému těchto orgánů. Kontrastní látka pro rentgenologické vyšetření může být také jednoduchým způsobem uložena do polymerního materiálu fyzikálně v průběhu jeho polymerace.

25 Polymerní částice podle vynálezu mohou obsahovat také paramagnetické, superparamagnetické nebo feromagnetické látky, které jsou užívány také pro zobrazování při magnetické rezonanci MRI. Je tedy možno v průběhu polymerace uložit do polymeru částice železa nebo magnetického oxidu železa s velikostí menší než 1 mikrometr, čímž vzniknou feromagnetické nebo superparamagnetické částice. Paramagnetická MRI-kontrastní činidla obsahují paramagnetické kovové ionty, například ionty gadolinia, vázané chelatačním činidlem, které brání jejich uvolnění a tak podstatně snižuje jejich toxicitu. Chelatační činidla s komplexně vázanými kovovými ionty mohou být fyzikálně uložena v polymeru v průběhu polymerace, nebo mohou skupiny R^1 , R^2 a R^3 obsahovat vhodné chelatační skupiny. Obvykle se jako chelatační činidla užívají polyamino-polykarboxylové kyseliny, například kyselina diethylenetriaminpentaocetová, jak bylo shrnuto v publikaci R. B. Lauffer, Chem. Rev., 87, 1987, str. 901 - 927.

35 Polymerní částice podle vynálezu mohou obsahovat také látky, kontrastní při zobrazení pomocí ultrazvuku, například těžké kovy, jako síran barnatý, nebo jodované sloučeniny, tak jak byly svrhu popsány v případě rentgenologických kontrastních látek s obsahem jodu.

40 Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady.

V průběhu příkladové části budou použity následující zkratky:

18-crown-6, užitý jako katalyzátor je 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekan,

45

DMSO = dimethylsulfoxid,

DMF = dimethylformamid,

THF = tetrahydrofuran, a

AIBN = azobisisobutyronitril.

50

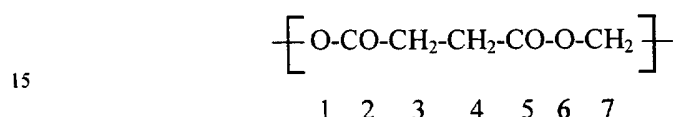
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

Poly(1,6-dioxa-2,5-dioxoheptylen)

Ke směsi 1,0 ekvivalentu disodné soli kyseliny jantarové v příslušném množství dimethylformamidu se přidá 1,0 ekvivalentu diiodmethanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti tak dlouho, až se převážná část reakčních složek spotřebuje, pak se dialyzuje k odstranění materiálů s nízkou molekulovou hmotností a odpaří, čímž se získá ester s opakujícími se jednotkami vzorce



to znamená jednotkami vzorce III, v nichž R¹ a R² jsou atomy vodíku, R³ znamená skupinu -CH₂-CH₂-, a = 1 a m = n = 0.

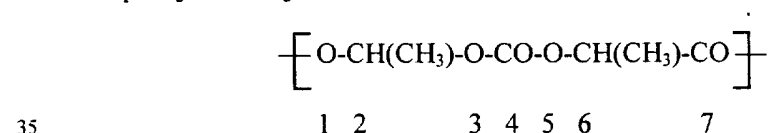
20

Příklad 2

Poly(2,6-dimethyl-4,7-dioxo-1,3,5-trioxaheptylen)

25

Ke směsi 1,1 ekvivalentu 1-chlorethylchlormravenčanu a 1,0 ekvivalentu kyseliny (S)-2-hydroxypropionové v příslušném množství dimethylformamidu se po kapkách přidá 1,0 ekvivalentu pyridinu při teplotě nižší než 12 °C. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti tak dlouho, až se většina reakčních složek spotřebuje, pak se dialyzuje k odstranění sloučenin s nízkou molekulovou hmotností a odpaří, čímž se získá výsledný polymer typu karbonátového esteru s opakujícími se jednotkami vzorce



35

to znamená jednotek vzorce III, v nichž R¹ je atom vodíku, R² je methyl, R³ je skupina CH(CH₃), a = m = 1 a n = 0.

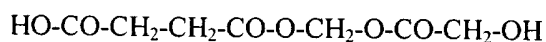
40

Příklad 3

a) Monoglykoyloxymethyljantaran

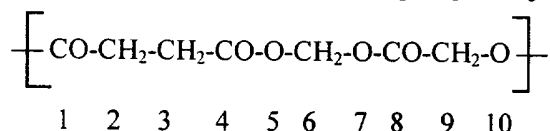
Ke směsi 1,0 ekvivalentu glykolátu sodného v příslušném množství dimethylformamidu se po kapkách přidá 1,0 ekvivalentu benzylchlormethyljantarátu, připraveného způsobem podle publikace Benneche, Strande a Wiggen, Acta. Chem. Scand., 43, 1988, str. 74 - 77, v dimethylformamidu při teplotě místnosti. Reakční směs se míchá při teplotě 50 °C tak dlouho, až je většina reakčních složek spotřebována, pak se zahustí a extrahuje roztokem uhličitanu sodného v chloroformu. Organická fáze se vysuší a odpaří, čímž se získá benzylester výsledného produktu. Katalytickou hydrogenací běžným způsobem se pak benzylová skupina odstraní, čímž se získá výsledný produkt vzorce

50



b) Poly(5,7,10-trioxa-1,4,8-trioxodecylen)

Směs monoglykoyloxymethyljantarátu a katalytické množství kyseliny p-toluensulfonové v bezvodém toluenu se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem v dusíkové atmosféře tak dlouho, až se přestane tvořit voda. Pak se rozpouštědlo odpaří při teplotě 200 °C a tlaku 13,3 Pa, čímž se získá výsledný polymer, který obsahuje opakující se jednotky vzorce



to znamená jednotek obecného vzorce III, v němž R¹ a R² jsou atomy vodíku, R³ znamená skupinu -CH₂-O-CO-CH₂-CH₂-, a = 1 a m = n = 0.

Příklad 4

a) Methylendimethakrylát

Roztok 1,00 M, 40,00 ml hydroxidu draselného se přidá k 3,44 g, 40,00 mmol kyseliny methakrylové při teplotě 0 °C a roztok se 16 hodin lyofilizuje. Pak se přidá 230 ml bezvodého dimethylformamidu a vzniklá suspenze se zahřívá na teplotu 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se v průběhu 10 minut ve dvou podílech přidá 1,61 ml 20,00 mmol diiodmethanu a reakční směs se nechá stát čtyři dny při teplotě 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 0,65 Pa, pak se přidá 140 ml diethyletheru, 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 50 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje 6 x 60 ml diethyletheru, etherové extrakty se spojí, promyjí se 4 x 50 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 72 % získá 2,63 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,97 (2 x CH₃, m), 5,63 (2 x H-C=, m), 5,88 (CH₂, s), 6,18 (2 x H-C=, m).

IR-spektrum ve formě filmu: 2987 (w), 2962 (w), 2930 (w), 1732 (str), 1638 (w), 1454 (w), 1315 (w), 1295 (w), 1158 (w), 1100 (str), 1012 (m), 989 (m).

b) Methylendiakrylát

40,00 ml, 1,00 M roztoku hydroxidu sodného se přidá k 2,88 g, 40,00 ml kyseliny akrylové při teplotě 0 °C a roztok se 16 hodin lyofilizuje. Přidá se 200 ml dimethylformamidu a suspenze se zahřívá v atmosféře bezvodého dusíku na teplotu 60 °C. Pak se v průběhu 10 minut ve dvou podílech přidá 1,61 ml, 20,00 mmol diiodmethanu a reakční směs se nechá stát 4 dny při teplotě 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 0,65 Pa a pak se přidá 140 ml diethyletheru, 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 50 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje 6 x 60 ml diethyletheru, etherové extrakty se spojí, promyjí se 4 x 50 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 34 % získá 1,06 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 5,81 - 6,61 (2 x CH₂ = CH-, m), 5,84 (CH₂, s).

c) Chlormethyl (2-methakryloyloxy)ethylkarbonát

0,89 ml, 11,00 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 0,89 ml, 11,00 mmol chlormethylchlormravenčanu a 1,22 ml, 10,00 mmol 2-hydroxyethylmethakrylátu ve 12 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 21 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs promyje 10 ml, 1,00 M kyseliny chlorovodíkové, 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 10 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 1,3 kPa, čímž se ve výtěžku 88 % získá 1,97 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,88 (CH₃, d, J = 2 Hz), 4,35 (O-CH₂-CH₂-O, m), 5,47 (H-C=, m), 5,63 (CH₂-Cl, s), 6,00 (H-C=, m).

d) (2-methakryloyloxy)ethylmethakryloyloxymethylkarbonát

Roztok 1,00 M, 5,00 ml hydroxidu draselného se přidá k 0,43 g, 5,00 mmol kyseliny methakrylové při teplotě 0 °C a roztok se lyofilizuje 16 hodin. Pak se přidá 50 ml bezvodého dimethylformamidu a k výsledné suspenzi se přidá 1,11 g, 5,00 mmol chlormethyl (2-methakryloyloxy)ethylkarbonátu. Pak se jako katalyzátor přidá 0,066 g, 0,25 mmol 18-Crown-6 a reakce se nechá probíhat v atmosféře bezvodého dusíku. Po 24 hodinách při teplotě 20 °C a 6 dnech při teplotě 4 °C se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 0,65 Pa a přidá se 30 ml diethyletheru a 20 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje 3 x 20 ml diethyletheru, extrakty se spojí, promyjí se 20 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 93 % získá 1,26 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,97 (2 x CH₃, m), 4,38 (O-CH₂-CH₂-O, m), 5,53 (2 x H-C-, m), 5,77 (CH₂, s), 6,07 (2 x H-C=, m).

e) Ethylendi(chlormethylkarbonát)

0,89 ml, 11,00 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 1,32 ml, 14,83 mmol chlormethylchlormravenčanu a 0,28 ml, 5,00 mmol ethylenglykolu v 10 ml dichlormethanu při teplotě 7 °C za energického míchání v atmosféře bezvodého dusíku. Po 15 minutách při teplotě 7 °C a 6 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs přenesse do dělicí nálevky při použití 10 ml dichlormethanu. Pak se reakční směs promyje 10 ml, 1,00 M kyseliny chlorovodíkové, 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 10 ml vody. Pak se organická fáze vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 90 % získá 1,12 g produktu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,48 (s, O-CH₂CH₂-O), 5,75 (s, 2 x Cl-CH₂-O).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 65,8 (O-CH₂CH₂-O), 72,2 (2 x Cl-CH₂-O), 153,0 (2 x C = O).

f) Bis-(2-chlormethoxykarbonyloxyethyl)ether

0,89 ml, 11,00 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 1,32 ml, 14,83 mmol chlormethylchlormravenčanu a 0,47 ml, 5,00 mmol diethylenglykolu v 10 ml dichlormethanu při teplotě 7 °C za energického míchání v atmosféře bezvodého dusíku. Po 10 minutách při teplotě 7 °C a 6 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs přenesse do dělicí nálevky spolu s 10 ml dichlormethanu. Pak se reakční směs promyje 10 ml, 1,00 M roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a 10 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 1,3 kPa, čímž se ve výtěžku 86 % získá 1,26 g výsledného produktu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 3,72 (m, 2 x CH₂-O), 4,34 (m, 2 x CH₂-O-C=O), 5,71 (s, 2 x Cl-CH₂-O).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 67,6 (2 x CH₂-O), 68,5 (2 x CH₂-O-C=O), 72,1 (2 x Cl-CH₂-O), 153,2 (2 x C=O).

g) 1-chlorethyl-2-methakryloyloxyethylkarbonát

0,89 ml, 11,00 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 1,20 ml, 11,00 mmol 1-chlorethyl-chlormravenčanu a 1,22 ml, 2-hydroxyethylmethakrylátu ve 12 ml dichlormethanu při teplotě 3 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 15 minutách při teplotě 3 °C a 17 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs přenesse do dělicí nálevky spolu s 10 ml dichlormethanu. Pak se reakční směs promyje 10 ml 1,00 M kyseliny chlorovodíkové, 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 10 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 74 % získá 1,76 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,85 (3 H, d, J = 6 Hz, CH₃-CH), 1,96 (3 H, d, J = 2 Hz, CH₃-C=), 5,55 (1H, m, CH=), 6,10 (1H, m, CH=), 6,38 (1H, k, J = 6 Hz, CH-CH₃).

h) Chlormethyl-4-akryloyloxybutylkarbonát

0,89 ml, 11,00 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 0,98 ml, 11,00 mmol chlormethyl-chlormravenčanu a 1,38 ml, 4-hydroxybutylakrylátu ve 12 ml dichlormethanu při teplotě 3 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 15 minutách při teplotě 3 °C a 17 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs přenesse do dělicí nálevky spolu s 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se promyje 10 ml 1,00 M roztoku kyseliny chlorovodíkové, 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 10 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 74 % získá 1,76 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,82 (4 H, m, CH₂-CH₂), 4,27 (4 H, m, 2 x CH₂-O), 5,77 (2 H, s, Cl-CH₂-O), 5,8 - 6,7 (3 H, m, CH=CH₂).

i) 1-chlorethyl-4-akryloyloxybutylkarbonát

0,89 ml, 11,00 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 1,20 ml, 11,00 mmol 1-chlorethyl-chlormravenčanu a 1,38 ml, 10,00 mmol 4-hydroxybutylakrylátu ve 12 ml dichlormethanu při teplotě 3 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 15 minutách při teplotě 3 °C a 17 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs přenesse do dělicí nálevky spolu s 10 ml dichlormethanu. Pak se reakční směs promyje 10 ml, 1,00 M kyseliny chlorovodíkové, 10 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 10 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 90 % získá 2,26 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,80 (4 H, m, CH₂-CH₂), 1,86 (3 H, d, J = 5 Hz, CH₃), 4,24 (4 H, m, 2 x CH₂-O), 5,7 - 6,6 (4 H, m, CH=CH₂ a CH).

j) 1-methakryloyloxyethyl-2-methakryloyloxyethylkarbonát

1,183 g, 5,00 mmol 1-chlorethyl-2-methakryloyloxykarbonátu se přidá k suspenzi 0,683 g, 5,50 mmol lyofilizovaného methakrylátu draselného a 0,066 g, 0,25 mmol 18-crown-6 v 50 ml dimethylformamidu v atmosféře bezvodého dusíku. Po 5 dnech při teplotě 20 °C se rozpouštědlo

odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 60 ml dichlormethanu a 30 ml vody. Po oddělení fází se vodná vrstva extrahuje 3 x 30 ml dichlormethanu, organické fáze se spojí a promyjí 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 77 % získá 1,10 g produktu.

¹H-NMR (69 MHz, CDCl₃): 1,63 (3 H, d, J = 5 Hz, CH₃-CH), 1,98 (6 H, s, 2 x CH₃), 4,42 (4 H, s, O-CH₂CH₂-O), 5,62 (2 H, m, CH=), 6,15 (2 H, m, CH=), 6,84 (1 H, k, J = 5 Hz, CH-CH₃).

10 k) Akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonát

1,183 g, 5,00 mmol 4-akryloyloxybutylkarbonátu se přidá k suspenzi lyofilizovaného akrylátu draselného v množství 0,606 g, 5,50 mmol a 0,066 g, 0,25 mmol 18-crown-6 v 50 ml dimethylformamidu v atmosféře bezvodého dusíku. Po 5 dnech při teplotě 20 °C se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 60 ml dichlormethanu a 30 ml vody. Po oddělení fází se vodná vrstva extrahuje 3 x 30 ml dichlormethanu, organické fáze se spojí a promyjí se 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 91 % získá 1,24 g produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,82 (4 H, m, CH₂-CH₂), 4,23 (4 H, m, 2 x CH₂O), 5,88 (2 H, s, O-CH₂-O), 5,7 - 6,8 (6 H, 2 x CH=CH₂).

l) 1-akryloyloxyethyl-4-akryloyloxybutylkarbonát

1,253 g, 5,00 mmol 1-chlorethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu se přidá k suspenzi 0,606 g, 5,50 mmol lyofilizovaného akrylátu draselného a 0,066 g, 0,25 mmol 18-crown-6 v 50 ml dimethylformamidu v atmosféře bezvodého dusíku. Po 5 dnech při teplotě 20 °C se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 60 ml dichlormethanu a 30 ml vody. Po oddělení fází se vodná fáze extrahuje 3 x 30 ml dichlormethanu, organické fáze se spojí a promyjí 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Pak se organická fáze vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 89 % získá 1,28 g produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,58 (3 H, d, J = 5 Hz, CH₃-CH), 1,80 (4 H, m, CH₂-CH₂), 4,24 (4 H, m, 2 x CH₂-O), 5,7 - 6,7 (6 H, m, 2 x CH=CH₂), 6,87 (1 H, k, J = 5 Hz, CH-CH₃).

m) Methylendi(p-vinylbenzoát)

0,20 ml, 2,50 mmol diiodmethanu se přidá k roztoku 0,931 g, 5,00 mmol lyofilizovaného p-vinylbenzoátu draselného, 0,040 g, 0,25 mmol 18-crown-6 a 0,011 g, 0,10 mmol hydrochinonu ve 35 ml dimethylformamidu v atmosféře bezvodého dusíku a reakční směs se nechá stát 2,5 dne při teplotě 60 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 20 ml diethyletheru, 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 10 ml vody. Po oddělení fází se vodná vrstva extrahuje 6 x 10 ml diethyletheru, organické fáze se spojí a promyjí 5 x 10 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 83 % získá 0,64 g výsledného produktu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 5,39 (2 H, d, J = 10 Hz, 2 x CH=), 5,86 (2 H, d, J = 17,6 Hz, 2 x CH=), 6,24 (2 H, s, O-CH₂-O), 6,73 (2 H, dd, J = 11,0, 17,6 Hz, 2 x CH=), 7,45 (4 H, 2 x d, J = 6,8 Hz, Ar), 8,04 (2 H, d, J = 6,6 Hz, Ar), 8,05 (2 H, d, J = 6,6 Hz, Ar).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): 79,8 (O-CH₂-O), 116,8 (2 x CH=), 126,0, 130,2 (C₂, C'₂, C₃, C'₃), 127,8, 142,5 (C₁, C'₁, C₄, C'₄) 135,7 (2 x CH=), 164,9 (2 x C=O).

n) Methylen-di(p-brombenzoát)

0,60 ml, 7,50 mmol diiodmethanu se přidá k roztoku 3,587 g, 15,00 mmol lyofilizovaného p-brombenzoátu draselného a 0,198 g, 0,75 mmol 18-crown-6 ve 100 ml dimethylformamidu v atmosféře bezvodého dusíku a reakční směs se nechá stát 4 dny při teplotě 60 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 60 ml dichlormethanu a 30 ml vody. Po oddělení fází se vodná vrstva extrahuje 3 x 30 ml dichlormethanu, organické fáze se spojí a promyjí 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Pak se organická fáze vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 84 % získá 2,62 g produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 6,29 (2 H, s, O-CH₂-O), 7,63 (4 H, d, J = 9 Hz, Ar), 8,00 (4 H, d, J = 9 Hz, Ar).

o) Methylendi(p-hydroxybenzoát)

0,40 ml, 5,00 mmol diiodmethanu se přidá k roztoku 1,762 g, 10,00 mmol lyofilizovaného p-hydroxybenzoátu draselného v 60 ml dimethylformamidu v atmosféře bezvodého dusíku a reakční směs se nechá stát 4 dny při teplotě 60 °C. Pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 60 ml dichlormethanu a 30 ml vody. Po oddělení fází se vodná vrstva extrahuje 3 x 30 ml dichlormethanu, organické fáze se spojí a promyjí 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 65 % získá 0,94 g výsledného produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃/CD₃OD 1 : 2): 4,92 (2 H, s, 2 x OH), 6,18 (2 H, s, O-CH₂-O), 6,88 (4 H, d, J = 9 Hz, Ar), 7,96 (4 H, d, J = 9 Hz, Ar).

p) Methylen bis/p-(hydroxymethylethynyl)benzoát/

17,0 mg, 0,02 mmol bis-(trifenylfosfin)palladiumdichloridu a 2,0 mg, 0,01 mmol jodidu rtuťného se přidá k suspenzi 0,500 g, 1,21 mmol methylen-bis-(p-brombenzoátu), připraveného způsobem podle příkladu 4n), a 0,16 ml, 2,66 mmol propargylalkoholu v 10 ml triethylaminu za energického míchání při teplotě 20 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 10 dnech stání při teplotě 20 °C se triethylamin odpaří za sníženého tlaku, přidá se 20 ml vody a směs se extrahuje 3 x 15 ml dichlormethanu. Dichlormethanové fáze se promyjí 10 ml 0,5 M kyseliny chlorovodíkové, vysuší síranem hořečnatým a dichlormethan se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 85 % získá 0,37 g surového produktu.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 3,67 (2 H, s, OH), 4,47 (4 H, s, CH₂-O), 6,18 (2 H, s, O-CH₂-O), 7,2 - 7,5 (4 H, Ar), 7,8 - 8,0 (4 H, Ar).

q) Bis-1-chlorethylester kyseliny adipové

10,0 mg, 0,07 mmol bezvodého chloridu zinečnatého se přidá při teplotě 20 °C k 2,92 ml, 20,0 mmol adipoylchloridu v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se při teplotě -5 °C k reakční směsi po kapkách přidá 2,26 g, 40,00 mmol acetaldehydu. Reakční směs se udržuje na teplotě -5 až 0 °C a přidá se 20 ml dichlormethanu. Chlorid zinečnatý, který katalyzoval reakci, se odstraní průchodem reakční směsi chromatografickým sloupcem, obsahujícím oxid hlinitý (Fluka 06290, typ 5016 A zásaditý, 20 g) při teplotě 5 °C při použití dichlormethanu jako elučního činidla. Rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 67 % získá 3,64 g surového produktu.

¹H-NMR (69 MHz, CDCl₃): 1,5 - 1,9 (4 H, m, CH₂-CH₂), 1,77 (6 H, d, J = 6 Hz, 2 x CH₃), 2,1 - 2,5 (4 H, m, 2 x CH₂-O), 6,49 (2 H, k, J = 6 Hz, 2 x Cl-CH-O).

5 Příklad 5

a) Práškový akrylamidový polymer, zesítěný 5 % methyldimethakrylátu

10 0,50 g, 2,72 mmol methyldimethakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4a), ve 2 ml dimethylformamidu se přidá k roztoku 10,00 g, 140,70 mmol akrylamidu a 0,02 g, 0,86 mmol azobisisobutyronitrilu AIBN v dimethylformamidu a reakční směs se zahřívá na 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po přibližně 50 minutách se čirá reakční směs změní na bílou suspenzi. Reakční směs se udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Po zchlazení na 20 °C se reakční směs zfiltruje, pevný podíl se několikrát promyje dimethylformamidem a suší ve vakuu, čímž se získá výsledný produkt ve formě prášku. Tento produkt je
15 nerozpustný ve vodě na rozdíl od nezesítěného polyakrylamidu, připraveného stejným způsobem. IR-spektrum v bromidu draselném: 3379 (široký str), 3199 (str), 2932 (W), 1739 (m), 1662 (str), 1616 (str), 1451 (m), 1415 (m), 1348 (W), 1320 (W), 1102 (W), 976 (W), 610 (široký, m). V případě, že se spektrum polyakrylamidu, připraveného stejným způsobem, odečte od spektra zesítěného polyakrylamidu, získají se vrcholy, pocházející od činidla pro zesítení: 1740 (str),
20 1471 (W), 1387 (W), 1152 (m), 1084 (str), 963 (str).

b) Gel akrylamidového polymeru, zesítěný 5 % methyldimethakrylátu

25 0,01 g, 0,43 mmol AIBN se přidá k roztoku 5,00 g, 70,34 mmol akrylamidu a 0,250 g, 1,36 mmol methyldimethakrylátu, připraveného podle příkladu 4a), ve 20 ml směsi vody a DMSO v poměru 90 : 10 při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku za energického míchání. Po přibližně 25 minutách se reakční směs změní na gel a udržuje se celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k ukončení reakce. Výsledný gel není rozpustný ve vodě, kdežto odpovídající akrylamidový homopolymer je ve vodě rozpustný.
30

c) Akrylamidový polymer, zesítěný 2,6 % methyldimethakrylátu

35 0,01 g, 0,43 mmol AIBN se přidá k roztoku 5,00 g, 70,34 mmol akrylamidu a 0,131 g, 0,709 mmol methyldimethakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4a), ve 20 ml směsi vody a DMSO při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku za energického míchání. Po přibližně 25 minutách se reakční směs změní na gel a udržuje se celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k ukončení reakce. Výsledný gel je ve vodě nerozpustný, kdežto odpovídající akrylamidový homopolymer je ve vodě rozpustný.
40

d) Akrylamidový polymer, zesítěný 1,3 % methyldimethakrylátu

45 0,01 g, 0,43 mmol AIBN se přidá k roztoku 5,00 g, 70,34 mmol akrylamidu a 0,065 g, 0,035 mmol methyldimethakrylátu, připraveného podle příkladu 4a), ve 20 ml směsi vody a DMSO v poměru 90 : 10 při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku za energického míchání. Po přibližně 25 minutách se reakční směs změní na gel a udržuje se celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k ukončení reakce. Výsledný gel je ve vodě nerozpustný, kdežto odpovídající akrylamidový homopolymer je ve vodě rozpustný.

50 Stupeň bobtnání kopolymeru akrylamidu a methyldimethakrylátu, připravený způsobem podle tohoto příkladu, je nepřímo úměrný stupni zesítení, to znamená procentuálnímu množství použitého methyldimethakrylátu.

Příklad 6

Methylakrylátový polymer, zesítený 2 % methyleniakrylátu

- 5 0,005 g, 0,03 mmol AIBN se přidá k roztoku 3,029 g, 35,20 mmol methylakrylátu a 0,110 g, 0,70 mmol methyleniakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4b), v 10 ml dimethylformamidu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po přibližně 50 minutách se čirá reakční směs změní v gel. Reakční směs se udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Výsledný gel je nerozpustný v tetrahydrofuranu, kdežto polymethylakrylát je v tetrahydrofuranu rozpustný, což prokazuje zesítení gelu.
- 10

Příklad 7

- 15 Polymer akrylové kyseliny, zesítený 2 % methyleniakrylátu

- 0,005 g, 0,03 mmol AIBN se přidá k roztoku 2,534 g, 35,20 mmol kyseliny akrylové a 0,110 g, 0,70 mmol methyleniakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4b), v 10 ml dimethylformamidu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po přibližně 60 minutách se čirá reakční směs změní na gel. Reakční směs se udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Výsledný gel je nerozpustný v dimethylformamidu, kdežto polyakrylová kyselina je v dimethylformamidu rozpustná, což prokazuje zesítení gelu.
- 20

- 25 Příklad 8

Akrylamidový polymer, zesítený 0,5 % methyleniakrylátu

- 0,005 g, 0,03 mmol AIBN v roztoku ve 2 ml tetrahydrofuranu se přidá k roztoku 2,500 g, 35,17 mmol akrylamidu a 0,027 g, 0,18 mmol methyleniakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4b), v 10 ml tetrahydrofuranu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po přibližně 2 hodinách nedojde k viditelné změně reakční směsi. Z tohoto důvodu se přidá ještě 0,005 g, 0,03 mmol AIBN. Pak se počne polymer z reakční směsi srážet, po celkové době 5 hodin se reakční směs zchladí a zfiltruje. Polymer se několikrát promyje tetrahydrofuranem a pak se suší za sníženého tlaku. Výsledný polymer je ve vodě nerozpustný, kdežto polyakrylamid je ve vodě rozpustný, což prokazuje tvorbu zesíteného polymeru. IR-spektrum polymeru tuto strukturu potvrzuje. V případě, že se IR-spektrum polyakrylamidu, připraveného stejným způsobem, od tohoto spektra odečte, je možno potvrdit přítomnosti činidla pro zesítení. Koncentrace 0,5 % činidla pro zesítení je však v tomto případě příliš nízká k získání přesného spektra po odečtení obou spekter.
- 30
- 35
- 40

Příklad 9

- 45 Akrylamidový polymer, zesítený 0,5 % 2-methakryloyloxyethylmethakryloyloxymethylkarbonátu

- 0,005 g, 0,03 mmol AIBN se přidá k roztoku 2,500 g, 35,20 mmol akrylamidu a 0,048 g, 0,18 mmol 2-methakryloyloxyethylmethakryloyloxymethylkarbonátu, připraveného podle příkladu 4d), v 10 ml tetrahydrofuranu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 2 hodinách nedošlo v reakční směsi k žádné viditelné změně. Z tohoto důvodu se přidá ještě 0,005 g, 0,03 mmol AIBN v roztoku ve 2 ml tetrahydrofuranu. Pak se polymer počne srážet z reakční směsi a po celkem 4 hodinách se reakční směs zchladí a zfiltruje. Polymer se několikrát promyje tetrahydrofuranem a suší za sníženého tlaku.
- 50

IR-spektrum v bromidu draselném: 3350 (široký, m), 3198 (m), 2933 (w), 1659 (str), 1617 (m), 1450 (w), 1420 (w). Polymer je rozpustný ve vodě na viskózní roztok, takže patrně je jen málo zesítěný.

5

Příklad 10

2-hydroxyethylmethakrylátový polymer, zesítěný 0,5 % 2-methakryloyloxyethylmethakryloyloxymethylkarbonátu

10

0,005 g, 0,03 mmol AIBN se přidá k roztoku 4,578 g, 35,20 mmol 2-hydroxyethylmethakrylátu a 0,0479 g, 0,18 mmol 2-methakryloyloxyethylmethakryloyloxymethylkarbonátu, připraveného podle příkladu 4d), v 10 ml tetrahydrofuranu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po jedné hodině se přidá ještě 10 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se změnila na gel. Směs se udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Výsledný gel je nerozpustný v dichlormethanu, kdežto poly-2-hydroxyethylmethakrylát je v dichlormethanu rozpustný, což prokazuje zesílení gelu.

15

20

Příklad 11

Methylmethakrylátový polymer, zesítěný 2 % akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu

0,005 g, 0,03 mmol AIBN se přidá k roztoku 3,029 g, 35,20 mmol methylakrylátu a 0,192 g, 0,70 mmol akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu, připraveného způsobem podle příkladu 4k), v 10 ml dimethylformamidu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po jedné hodině se čirá reakční směs změnila v gel. Pak se reakční směs udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Výsledný gel je v tetrahydrofuranu nerozpustný, kdežto polymethylmethakrylát je v tetrahydrofuranu rozpustný, což prokazuje zesílení gelu.

25

30

Příklad 12

Akrylamidový polymer, zesítěný 2 % akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu

0,005 g, 0,03 mmol AIBN se přidá k roztoku 2,592 g, 35,20 mmol akrylamidu a 0,202 g, 0,74 mmol akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu, připraveného podle příkladu 4k), v 10 ml dimethylformamidu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po přibližně 40 minutách se reakční směs zakalí bílým zákalem a polymer se počne srážet. Pak se reakční směs zchladí a zfiltruje po celkem dvouhodinovém zahřívání na 60 °C. Polymer se několikrát promyje dimethylformamidem a suší za sníženého tlaku.

35

40

IR-spektrum v bromidu draselném: 3387 (široký, m), 3195 (m), 2932 (w), 2360 (w), 1661 (str), 1611 (m), 1451 (w), 1415 (w) cm^{-1} . Polymerní produkt je nerozpustný ve vodě, kdežto polyakrylamid je ve vodě rozpustný, což potvrzuje zesílení polymeru.

45

Příklad 13

Akrylamidový polymer, zesítěný 2 % 1-akryloyloxyethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu

0,005 g, 0,03 mmol AIBN se přidá k roztoku 2,502 g, 35,20 mmol akrylamidu a 0,202 g, 0,70 mmol 1-akryloyloxyethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu, připraveného způsobem podle příkladu 4l), v 10 ml dimethylformamidu při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po

50

přibližně 30 minutách se polymer počne z reakční směsi srážet. Pak se reakční směs chladí a zfiltruje po celkem dvouhodinovém zahřívání na teplotu 60 °C. Polymer se několikrát promyje dimethylformamidem a pak se suší za sníženého tlaku.

- 5 Spektrum v infračerveném světle v bromidu draselném: 3390 (široký, m), 3197 (m), 2933 (w), 1661 (str), 1611 (m), 1452 (w), 1415 (w) cm^{-1} . Polymerní produkt je ve vodě nerozpustný, kdežto polyakrylamid je ve vodě rozpustný, což prokazuje zesílení polymeru.

10 Příklad 14

Poly(methyltereftalát)

- 15 Roztok 1,00 M, 10,00 ml hydroxidu draselného se při teplotě 0 °C přidá k roztoku 0,83 g, 5,00 mmol kyseliny tereftalové a roztok se 16 hodin lyofilizuje. Pak se přidá 50 ml bezvodého dimethylformamidu a suspenze se zahřívá na 70 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se přidá 1,61 ml, 20,00 mmol diiodmethanu a 0,066 g, 0,25 mmol 18-crown-6 a reakční směs se udržuje 3 dny na teplotě 70 °C a 3 dny na teplotě 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 6,5 Pa a pak se přidá 30 ml diethyletheru a 30 ml vody. Pak se pH vodné suspenze upraví na 9 20 přidáním 1,00 M roztoku hydroxidu sodného, pak se suspenze promyje 3 x 30 ml diethyletheru. Vodná suspenze se odstředí, kapalný podíl se slijí a pevný podíl se uvede do suspenze v absolutním ethylalkoholu. Odstředění a slití se opakuje a pevný podíl se usuší ve vakuu, čímž se ve výtěžku 32 % získá 0,29 g výsledného produktu ve formě prášku.

- 25 IR-spektrum v bromidu draselném: 3400 (w, široký), 1732 (str), 1600 (w), 1558 (w), 1456 (w), 1400 (w), 1288 (m), 1256 (m), 1244 (m), 1158 (w), 1118 (w), 1053 (str), 1014 (m), 978 (m), 727 (m) cm^{-1} . Rozpustnost produktu ukazuje na to, že byl vytvořen polymer.

30 Příklad 15

Polymer ethylendi(chlormethylkarbonátu) a kyseliny tereftalové

- 35 0,489 g, 1,98 mmol ethylendi(chlormethylkarbonátu), připraveného podle příkladu 4e), se přidá k suspenzi 0,480 g, 1,98 mmol didraselné soli kyseliny tereftalové a 0,027 g, 0,10 mmol 18-crown-6 ve 20 ml dimethylformamidu. Po dvou dnech při teplotě 20 °C se reakční směs zahřeje na 60 °C a na této teplotě se udržuje 3 týdny. Pak se rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 60 ml dichlormethanu a 30 ml vody. Fáze se oddělí a dichlor- 40 methanová fáze se promyje 30 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 53 % získá 0,35 g výsledného produktu.

- 45 $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 4,47 (4 H, s, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 6,02 (4 H, s, 2 x $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 8,12 (4 H, s, Ar). Při filtraci na gelu při vyšší teplotě (GPC) je možno prokázat, že podíl materiálu má molekulovou hmotnost vyšší než 20 000 při použití polyethylenglykolu jako standardu.

50 Příklad 16

Polyester methylendi(p-hydroxybenzoátu) a adipoylchloridu

- 0,560 ml, 6,94 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 1,00 g, 3,47 mmol methylendi(p- hydroxybenzoátu), připravenému podle příkladu 4o), a 0,635 g, 3,47 mmol adipoylchloridu ve

30 ml bezvodého dichlormethanu při teplotě 20 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 18 hodinách při teplotě 20 °C se k reakční směsi přidá 10 ml vody a fáze se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 3 x 10 ml dichlormethanu a organické fáze se spojí a promyje 3 x 20 ml vody. Objem organické fáze se dichlormethanem doplní na 250 ml. Výsledná organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 13,3 Pa, čímž se ve výtěžku 67 % získá 0,93 g produktu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,76 (4 H, m, CH₂-CH₂), 2,59 (4H, m, 2 x CH₂-C=O), 6,20 (2H, s, O-CH₂-O), 7,16 (4H, Ar), 8,06 (4H, Ar). Analýzou GPC při použití polyethylenglykolu jako standardu je možno prokázat, že frakce tohoto materiálu mají molekulovou hmotnost vyšší než 20 000.

Příklad 17

Polymer bis(2-chlormethoxykarbonyloxyethyl)ether a di-draselné soli kyseliny fumarové

1,456 g, 5,00 mmol bis(2-chlormethoxykarbonyloxyethyl)etheru, připraveného způsobem podle příkladu 4f), se přidá k suspenzi 0,961 g, 5,00 mmol didraselné soli kyseliny fumarové a 0,039 g, 0,15 mmol 18-crown-6 v 50 ml DMF a reakční směs se zahřívá na 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Po 11 dnech při teplotě 60 °C se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. K odparku se přidá 40 ml chloroformu a organická vrstva se promyje 3 x 30 ml vody. Vodné extrakty se spojí a extrahují se 3 x 20 ml chloroformu. Organické fáze se spojí a odpaří ve vakuu, čímž se ve výtěžku 94 % získá 1,57 g produktu ve formě hnědého oleje.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 40 °C): 3,78 (4H, m, 2 x CH₂-O), 4,38 (4H, m, 2 x CH₂-O-C=O), 5,94 (4H, s, 2 x O-CH₂-O), 6,98 (2H, s, CH=CH). Analýzou GPC při použití polyethylenglykolu jako standardu je možno prokázat, že frakce materiálu má molekulovou hmotnost vyšší než 20 000.

Příklad 18

Methylen bis/p-(2,3-epoxy-1-propyloxy)benzoát/

1,347 g, 12,00 mmol terc.butoxidu draslíku se přidá k roztoku 1,728 g, 6,00 mmol methylen-di(p-hydroxybenzoátu), připraveného podle příkladu 4o), v 75 ml DMF v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se přidá ještě 2,22 g, 24,00 mmol epichlorhydrinu a směs se udržuje 24 hodin na teplotě 20 °C, načež se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí přidáním 75 ml dichlormethanu a 30 ml vody a pH se upraví na neutrální hodnotu přidáním 1M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení fází se dichlormethanová vrstva promyje 3 x 30 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 51 % získá 1,22 g produktu ve formě bezbarvého oleje.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 2,8 (4H, m, 2 x epoxy-CH₂), 3,3 (2H, m, 2 x epoxy-CH), 4,05 (2H, dd, J = 22, 11 Hz, 2 x O-CH-H), 4,12 (2H, dd, J = 22, 11 Hz, 2 x O-CH-H), 6,14 (2H, s, O-CH₂-O), 6,9 (4H, m, 2 x Ar), 7,9 (4H, m, 2 x Ar).

Příklad 19

Hexamethylen-di(chlormethylkarbonát)

1,77 ml, 22,00 mmol pyridinu se po kapkách přidá k roztoku 2,61 ml, 29,70 mmol

chlormethylchlormravenčanu a 1,182 g, 10,00 mmol 1,6-hexandiolu ve 40 ml dichlormethanu při teplotě 7 °C za energického míchání v atmosféře bezvodého dusíku. Po 15 minutách při teplotě 7 °C a 6 hodinách při teplotě 20 °C se reakční směs přenesse do dělicí nádoby po přidání 2 x 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se promyje 20 ml 1,00 M roztoku kyseliny chlorovodíkové,
 5 20 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 20 ml vody. K organické fázi se přidá ethylacetát čímž vznikne čirý roztok, který se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 99 % získá 2,76 g výsledného produktu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,2 - 2,0 ((8H, m, (CH₂)₄), 4,22 (4H, t, J = 6 Hz, 2 x CH₂-O), 5,73
 10 (4H, s, 2 x Cl-CH₂-O).

Příklad 20

15 Polymer bis-1-chlorethylesteru kyseliny adipové a didraselné soli kyseliny tereftalové

1,122 g, 10,00 mmol terc.butoxidu draslíku se přidá k roztoku 0,831 g, 5,00 mmol kyseliny tereftalové v 50 ml DMF při teplotě 20 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se přidá k výsledné suspenzi ještě 1,356 g, 5,00 mmol bis 1-chlorethylesteru kyseliny adipové, připraveného podle příkladu 4q), a reakční směs se zahřívá na 60 °C. Po jedné hodině zahřívání na 60 °C se přidá ještě 0,066 g, 0,25 mmol 18-crown-6. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku po 8 dnech zahřívání na 60 °C a odparek se rozpustí přidáním 60 ml chloroformu, 30 ml ethylacetátu a 50 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 3 x 25 ml chloroformu. Organické extrakty se spojí, promyjí se 2 x 50 ml vody a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 13 % získá 0,238 g surového produktu.

Příklad 21

30

Polymer bis-1-chlorethylesteru kyseliny adipové a didraselné soli kyseliny fumarové

1,122 g, 10,00 mmol terc.butoxidu draslíku se přidá k roztoku 0,580 g, 5,00 mmol kyseliny fumarové v 50 ml DMF při teplotě 20 °C v atmosféře bezvodého dusíku. K výsledné suspenzi se přidá 1,356 g, 5,00 mmol bis-1-chlorethylesteru kyseliny adipové, připraveného podle příkladu 4q), a výsledná suspenze se zahřívá na teplotu 60 °C. Po jedné hodině zahřívání na 60 °C se přidá 0,066 g, 0,25 mmol 18-crown-6. Rozpouštědlo se odpaří po 8 dnech zahřívání na 60 °C za sníženého tlaku a odparek se rozpustí přidáním 60 ml chloroformu, 30 ml ethylacetátu a 50 ml 1M roztoku hydroxidu sodného ve vodě. Po oddělení fází se vodná fáze extrahuje 3 x 25 ml chloroformu. Organické vrstvy se spojí, promyjí 2 x 50 ml vody a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 18 % získá 0,276 g surového produktu.

45 Příklad 22

Poly(methylenadipoát)

1,122 g, 10,00 mmol terc.butoxidu draslíku se přidá k roztoku 0,731 g, 5,00 mmol kyseliny adipové v 50 ml DMF při teplotě 20 °C v atmosféře bezvodého dusíku. K výsledné suspenzi se přidá ještě 1,215 g, 5,00 mmol bis-chlormethylesteru kyseliny adipové, připraveného podle publikace Rosnati, Bovet. Rend. Ist. super Sanita 15, 1951, 473, 486, a reakční směs se zahřívá na 60 °C. Po jedné hodině při této teplotě se přidá ještě 0,066 g, 0,25 mmol 18-crown-6. Po 8 dnech zahřívání na 60 °C se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí

přidáním 60 ml chloroformu, 30 ml ethylacetátu a 50 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného. Fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje 3 x 25 ml chloroformu, organické vrstvy se spojí, promyjí se 2 x 50 ml vody a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 39 % získá 0,618 g surového produktu.

5

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,67 (4H, m, široký, CH₂-CH₂), 2,37 (4H, m, široký, 2 x CH₂-O), 5,77 (2H, s, O-CH₂-O).

10 Příklad 23

Polymer hexamethylendi(chlormethylkarbonátu) a di-draselné soli kyseliny tereftalové

0,804 g, 7,16 mmol terc.butoxidu draslíku se přidá k roztoku 0,595 g, 3,58 mmol kyseliny tereftalové ve 40 ml DMF při teplotě 20 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se k výsledné suspenzi přidá 1,00 g, 3,58 mmol hexamethylen di(chlormethylkarbonátu), připraveného způsobem podle příkladu 19, a 0,047 g, 0,179 mmol 18-crown-6 a reakční směs se zahřívá na 60 °C. Po 6 dnech zahřívání na tuto teplotu se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Odparek je nerozpustný v dichlormethanu a 1M roztoku hydroxidu sodného, což ukazuje na tvorbu polymeru.

20

Příklad 24

25 Methylendi(3,3-dimethoxypropionát)

19,95 g, 75 mmol 3,3-dimethoxypropionátu cezia se přidá k 1 litru bezvodého DMF. K suspenzi se přidá 10,04 g, 37,5 mmol diiodmethanu a reakční směs se míchá 2 dny při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se DMF odpaří za sníženého tlaku 1,3 Pa. K odparku se přidá 500 ml etheru, roztok se promyje 250 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje 5 x 75 ml diethyletheru. Etherové extrakty se spojí, promyjí se 2 x 100 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 72 % získá 7,1 g výsledného produktu.

30

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2,61 (CH₂, d), 3,26 (CH₃, s), 4,76 (CH, t), 5,70 (CH₂, s).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): 38,52 (CH₂), 53,37 (CH₃O), 79,02 (OCH₂O), 168,32 (C=O).

35

Příklad 25

40

Epoxydová pryskyřice na bázi methylenbis/p-(2,3-epoxy-1-propyloxy)benzoátu/ a alifatickém polyaminu

Vzorek methylen bis/p-(2,3-epoxy-1-propyloxy)benzoátu/, připraveného způsobem podle příkladu 18, se smísí se stejným množstvím běžně dodávaného alifatického polyaminu jako činidla pro vytvrzení. Tato směs se pak užije jako lepidlo ke slepení dvou skleněných desek při teplotě místnosti. Bylo možno pozorovat, že k vytvrzení pryskyřice a dobrého slepení skel bylo dosaženo po 24 hodinách po smísení obou složek.

50

Příklad 26

Vodný polymerní gel, připravený zesítním vodného roztoku polyvinylalkoholu působením methylen di(3,3-dimethoxypropionátu)

- 5 a) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu o koncentraci 6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotky, střední molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzovaný na 98 %, se upraví na pH 0,8 přidáním 18% roztoku kyseliny chlorovodíkové. K tomuto roztoku se přidá 0,10 g, 0,35 mmol methylen di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a roztok se dobře promíchá. Po 24 hodinách při teplotě místnosti je viskozita roztoku vyšší než počáteční viskozita a po 48 hodinách při teplotě místnosti se z roztoku vytvoří poměrně pevný gel. Tento gel se důkladně promývá celý den přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v tomto gelu je 98,5 % objemových.
- 10
- 15 b) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, střední molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,3 přidáním 18% roztoku kyseliny chlorovodíkové. K získanému roztoku se přidá 0,10 g, 0,35 mmol methylen di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a roztok se dobře promíchá. Po 6 hodinách se z roztoku vytvoří gel a po 48 hodinách je možno pozorovat syneresi. Gel se důkladně promývá celý den přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v tomto gelu je 95,5 % objemových.
- 20
- 25 c) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotky, střední molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,8 přidáním 18% roztoku kyseliny chlorovodíkové. K tomuto roztoku se přidá 19,6 mg, 0,07 mmol methylen di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, v 1 ml vody a roztok se dobře promíchá. Po 3 hodinách při teplotě 50 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v tomto gelu je 98 % objemových.
- 30
- 35 d) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, střední molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,8 přidáním 18% roztoku kyseliny chlorovodíkové. K tomuto roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylen di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a roztok se dobře promíchá. Po 3 hodinách při teplotě 50 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se důkladně promývá celý den velkým přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k vysušení. Obsah vody v gelu je 95 % objemových.
- 40
- 45 e) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,8 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 19,6 mg, 0,07 mmol methylen di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, v jednom ml vody a roztok se dobře promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se důkladně promyje přebytkem vody v průběhu celého dne a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k vysušení. Obsah vody v gelu je 98 % hmotnostních.
- 50
- 55 f) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,8 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylen di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a roztok se dobře promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 98 % hmotnostních.
- 60
- 65 g) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 19,6 mg, 0,07 mmol

methylendi(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného podle příkladu 24, v 1 ml vody a roztok se důkladně promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se důkladně promývá celý den přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 98 % objemových.

5

h) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylendi-(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného podle příkladu 24, a roztok se důkladně promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se důkladně promývá celý den přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 95 % objemových.

10

15 **Příklad 27**

Polymerní gel s obsahem chloramfenikolu, připravený radikálovou polymerací účinné látky, akrylamidu a methylendimethakrylátu ve směsi vody a DMSO v poměru 90 : 10

20

0,010 g, 0,061 mmol AIBN se přidá k roztoku 5,00 g, 70,34 mmol akrylamidu, 0,250 g, 1,36 mmol methylendimethakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4a), a 0,051 g, 0,157 mmol chloramfenikolu ve 20 ml směsi vody a DMSO při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku za energického míchání. Po 1,5 hodině se přidá ještě 0,010 g, 0,061 mmol AIBN. Po celkem 3 hodinách se reakční směs zchladí na 20 °C. Pak má reakční směs formu měkkého gelu. Tento gel se nerozpouští ve vodě ani po 7 dnech, kdežto odpovídající akrylamidový homopolymer je ve vodě rozpustný.

25

30 **Příklad 28**

30

Polymerní gel s obsahem testosteronu, připravený radikálovou polymerací roztoku účinné látky, akrylamidu a methylendiakrylátu ve směsi vody a DMSO v poměru 90 : 10

35

0,010 g, 0,061 mmol AIBN se přidá k roztoku 5,0 g, 70,34 mmol akrylamidu, 0,212 g, 1,36 mmol methylendiakrylátu, připraveného podle příkladu 4b), a 0,050 g, 0,173 mmol testosteronu ve 20 ml směsi vody a DMSO v poměru 90 : 10 při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku za energického míchání. Po 40 minutách se reakční směs změní v gel. Pak se reakční směs udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Po zchlazení na 20 °C testosteron v gelu krystalizuje. Tento gel se ve vodě nerozpouští, kdežto odpovídající akrylamidový homopolymer je ve vodě rozpustný.

40

45 **Příklad 29**

45

Polymerní gel s obsahem 5-fluoruracilu, připravený radikálovou polymerací roztoku účinné látky, akrylamidu a methylendiakrylátu ve směsi vody a DMSO v poměru 14 : 1

50

Vodný roztok, obsahující 250 mg, 0,961 mmol 5-fluoruracilu v 10 ml se v množství 5 ml přidá k roztoku 5,00 g, 70,34 mmol akrylamidu a 0,212 g, 1,36 mmol methylendiakrylátu, připraveného podle příkladu 4b), v 10 ml směsi vody a DMSO při teplotě 60 °C v atmosféře bezvodého dusíku za energického míchání. Pak se přidá 0,010 g, 0,061 mmol AIBN a po 35 minutách se reakční směs změní v gel. Směs se udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Vzniklý gel se ve vodě nerozpouští, kdežto odpovídající akrylamidový homopolymer je ve vodě nerozpustný.

Příklad 30

5 Polymerní gel s obsahem sulfadiazinu, připravený tak, že se uvede do suspenze účinná látka ve vodném roztoku polyvinylalkoholu, který se pak zesítí methylen-di(3,3-dimethoxypropionátem)

10 a) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 19,6 mg, 0,07 mmol methylen-di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného podle příkladu 24, v 1 ml vody a 0,20 g, 0,8 mmol sulfadiazinu a disperze se důkladně promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se roztok změní na gel, v němž se práškový materiál nachází ve formě suspenze. Gel se jeden den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení.
15 Obsah vody v gelu je 98 % objemových.

20 b) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylen-di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného podle příkladu 24, a 0,20 g, 0,8 mmol sulfadiazinu a suspenze se dobře promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z polymeru vytvoří gel, v němž se práškový materiál nachází v suspenzi. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 95 % objemových.
25

Příklad 31

30 Polymerní gel s obsahem progesteronu, připravený tak, že se uvede do suspenze účinná látka ve vodném roztoku polyvinylalkoholu, který se pak zesítí methylen-di(3,3-dimethoxypropionátem)

35 a) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K tomuto roztoku se přidá 19,6 mg, 0,07 mmol methylen-di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného podle příkladu 24, v 1 ml vody a 0,07 g, 0,2 mmol progesteronu a disperze se důkladně promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z polymeru vytvoří gel, v němž se práškový materiál nachází ve formě suspenze. Tento gel se důkladně promyje po dobu jednoho dne přebytkem vody a pak se skladuje pod vodu, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v tomto gelu je 98 % objemových.
40

45 b) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. Ke vzniklému roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylen-di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a 0,07 g, 0,2 mmol progesteronu a suspenze se dobře promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z polymeru vytvoří gel, v němž se práškový materiál nachází v suspenzi. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 95 % objemových.
50

Příklad 32

Polymerní gel s obsahem 5-fluoruracilu, připravený rozpuštěním účinné látky ve vodném roztoku polyvinylalkoholu s jeho následným zesítením methylen-di(3,3-dimethoxypropionátem)

a) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 19,6 mg, 0,07 mmol methylenđi(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, v 1 ml vody a 13 mg, 0,1 mmol 5-fluoruracilu, rozpuštěného v 0,5 ml vody a roztok se důkladně promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se důkladně promývá celý den přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 98 % objemových.

b) 6 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních vody, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K takto získanému roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylenđi(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a 13 mg, 0,1 mmol 5-fluoruracilu, rozpuštěného v 0,5 ml vody a roztok se důkladně promíchá. Po 40 minutách zahřívání na 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 95 % objemových.

Příklad 33

Polymerní gel, obsahující Omnipaque^R, připravený rozpuštěním diagnostického prostředku ve vodném roztoku polyvinylalkoholu s jeho následným zesítním methylenđi(3,3-dimethoxypropionátem)

a) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. Ke vzniklému roztoku se přidá 19,6 mg, 0,07 mmol methylenđi(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, v 1 ml vody a 1 ml prostředku Omnipaque^R s obsahem 300 mg jodu v 1 ml a roztok se důkladně promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 98 % objemových.

b) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18 % kyseliny chlorovodíkové. Ke vzniklému roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylenđi(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a 1 ml prostředku Omnipaque^R s obsahem 300 mg jodu v 1 ml a roztok se důkladně promíchá. Po 40 minutách zahřívání na 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v tomto gelu je 95 % objemových.

Příklad 34

Polymerní gel, obsahující magnetické mikrokapsle škrobu, připravený tak, že se materiál uvede do suspenze ve vodném roztoku polyvinylalkoholu s jeho následným zesítním methylenđi(3,3-dimethoxypropionátem)

a) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K získanému roztoku se přidá 19,6 mg,

0,07 mmol methylen(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, v 1 ml vody a 0,5 ml suspenze, obsahující magnetické mikrokapsle škrobu, připravené podle přihlášky WO 85/02772 (Schröder) s obsahem 7,5 mg železa v 1 ml, 0,9% chlorid sodný, 0,5% glycerol, a suspenze se dobře promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z polymeru vytvoří
 5 gel, obsahující magnetický materiál ve formě suspenze. Gel se důkladně promývá celý den přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 98 % objemových.

b) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 0,1 g, 0,35 mmol methylen(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a 0,5 ml suspenze, obsahující tytéž mikrokapsle magnetického škrobu, jako v předchozím stupni, a suspenze se důkladně promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z polymeru vytvoří gel,
 15 obsahující magnetický materiál ve formě suspenze. Tento gel se celý den důkladně promývá přebytkem vody a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 97 % objemových.

20 Příklad 35

Homopolymerace methyldimethakrylátu

0,5 g, 2,7 mmol methyldimethakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4a), se smísí
 25 s 2,5 mg, 15 mikromol AIBN. Po 2 hodinách zahřívání na teplotu 70 °C se z monomeru vytvoří tvrdá pevná látka. Tento polymer je nerozpustný, což ukazuje na pevně zesítěný produkt.

30 Příklad 36

Homopolymerace (2-methakryloyloxy)ethylmethakryloyloxymethylkarbonátu

0,4340 g, 1,6 mmol (2-methakryloyloxy)ethylmethakryloyloxymethylkarbonátu, připraveného
 35 způsobem podle příkladu 4d), se smísí s 22,0 mg, 13,2 mikromol AIBN. Po 2 hodinách zahřívání na teplotu 70 °C se z monomeru vytvoří tvrdá pevná látka. Získaný polymer je nerozpustný, což prokazuje jeho pevně zesítěnou strukturu.

40 Příklad 37

Kopolymerace methyldimethakrylátu a methylmethakrylátu v emulzi

50 ml roztoku dodecylsulfátu sodného ve vodě o koncentraci 1 % hmotnostní se předeřívá na 60 °C v atmosféře dusíku. Pak se za energického míchání k roztoku přidá 0,20 g, 1,09 mmol methyldimethakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4a), a 9,80 g, 0,098 mol methylmethakrylátového monomeru. Polymerace se zahájí redox-systémem s obsahem methabisulfitu a persíranu, a to s obsahem 1,6 mg, 7,2 mikromol methabisulfitu draselného a 0,08 mg, 0,3 mikromol persulfátu draselného. Polymerace se nechá probíhat 8 hodin a pak se směs zchladí na teplotu místnosti. Výsledná emulze má obsah pevných látek 11,1 %, což odpovídá 66 %
 50 přeměny. Získaný polymer není rozpustný v THF, který je dobrým rozpouštědlem pro poly(methylmethakrylát), což ukazuje na zesítení polymeru.

Příklad 38

Kopolymerace methyldimethakrylátu a styrenu v emulzi

5 50 ml roztoku dodecylsulfátu sodného ve vodě o koncentraci 1 % hmotnostní se přehřívá na 60 °C v atmosféře dusíku. Pak se za energického míchání přidá 0,20 g, 1,09 mmol methyldimethakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 4a), a 9,80 g, 0,094 molu styrenového monomeru. Polymerace se zahájí redox-systémem methabisulfit/persulfát s obsahem 1,6 mg, 7,2 mikromol methabisulfitu draselného a 0,08 mg, 0,3 mikromol persulfátu draselného.

10 Polymerace se nechá probíhat 8 hodin a pak se směs zchladí na teplotu místnosti. Výsledná emulze má obsah pevného podílu 11,2 %, což odpovídá přeměně 68 %. Takto získaný polymer není rozpustný v THF, který je jinak dobrým rozpouštědlem pro polystyren, což prokazuje zesílení polymeru.

15

Příklad 39

Kopolymerace akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu a methylmethakrylátu v emulzi

20

50 ml roztoku dodecylsulfátu sodného ve vodě o koncentraci 1 % hmotnostní se přehřívá na 60 °C v atmosféře dusíku. Pak se za energického míchání přidá 0,20 g, 0,74 mmol akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu, připraveného způsobem podle příkladu 4k), a 9,80 g, 0,098 molu methylmethakrylátového monomeru. Polymerace se zahájí redox-systémem methabisulfit/persulfát, obsahujícím 1,6 mg, 7,2 mikromol methabisulfitu draselného a 0,08 mg, 0,3 mikromol persulfátu draselného. Polymerace se nechá probíhat 8 hodin a pak se směs zchladí na teplotu místnosti. Výsledná emulze má obsah pevných látek 11,2 %, což odpovídá přeměně 67 %. Získaný polymer není rozpustný v THF, který je dobrým rozpouštědlem pro poly-

25 (methylmethakrylát), což prokazuje zesílení polymeru.

30

Příklad 40

Kopolymerace akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu a styrenu v emulzi

35

50 ml roztoku dodecylsulfátu sodného ve vodě o koncentraci 1 % hmotnostní se přehřívá na 60 °C v atmosféře dusíku. Pak se přidá 0,20 g, 0,74 mmol akryloyloxymethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu, připraveného způsobem podle příkladu 4k), a 9,80 g, 0,094 molu styrenového monomeru za energického míchání. Polymerace se zahájí redox-systémem methabisulfit/persulfát s obsahem 1,6 mg, 7,2 mikromol methabisulfitu draselného a 0,8 mg, 0,3 mikromol persulfátu draselného. Polymerace se nechá probíhat celkem 8 hodin a pak se směs zchladí na teplotu místnosti. Obsah pevného podílu ve výsledné emulzi je 12 %, což odpovídá stupni přeměny 72 %. Takto získaný polymer není rozpustný v THF, který je jinak dobrým rozpouštědlem pro polystyren, což ukazuje na zesílení polymeru.

40

45

Příklad 41

50 Polymerní gel, obsahující mikrokapsle magnetického škrobu, připravený radikálovou polymerací suspenze mikrokapslí magnetického škrobu, akrylamidu a 1-akryloyloxyethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu ve směsi vody a DMSO v poměru 90 : 10

0,50 ml vodné suspenze mikrokapslí magnetického škrobu, připravené podle přihlášky WO 85/02722 (Schröder), s obsahem 7,5 mg železa v 1 ml, 0,9 % chloridu sodného a 0,5 % glycerolu

se přidá k roztoku 5,00 g, 70,34 mmol akrylamidu a 0,359 g, 1,36 mmol 1-akryloyloxyethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu, připraveného způsobem podle příkladu 41), v 10 ml směsi vody a DMSO v poměru 90 : 10, při teplotě 60 °C, v atmosféře bezvodého dusíku a za energického míchání. Pak se přidá ještě 0,010 g, 0,061 mmol AIBN a po přibližně 40 minutách se reakční směs změní na gel. Reakční směs se udržuje celkem 2 hodiny na teplotě 60 °C k dovršení reakce. Získaný gel se nerozpouští ve vodě, kdežto odpovídající akrylamidový homopolymer je ve vodě rozpustný.

10 Příklad 42

Polymer hexamethylendi(chlormethylkarbonátu) a kyseliny 2,3,5,6-tetrajdtereftalové

Roztok 0,61 g, 2 mmol hexamethylendi(chlormethylkarbonátu), připraveného způsobem podle příkladu 19, ve 2 ml bezvodého DMF se po kapkách přidá k suspenzi 1,49 g, 2 mmol didraselné soli kyseliny 2,3,5,6-tetrajdtereftalové a 0,03 g, 0,1 mmol 18-crown-6 v 18 ml bezvodého dimethylformamidu v dusíkové atmosféře. Po 4 dnech zahřívání na teplotu 60 °C se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku 65 Pa. Odparek se rozpustí ve 400 ml chloroformu a roztok se promývá 3 x 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 x 200 ml vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá 1,16 g produktu.

¹H-NMR (300 MHz): 1,38 - 1,45 (m, plocha = 0,24), 1,65 - 1,76 (m, plocha = 0,24), 4,18 - 4,25 (m, plocha = 0,23), 5,73 (s, plocha = 0,01), 5,99 (s, plocha = 0,21). Poměr ploch mezi signálem s hodnotou 5,73 pro alfa-chlormethylenovou skupinu alifatického monomeru a signálem s hodnotou 5,99 pro methyldiesterové skupiny potvrzuje, že došlo k tvorbě polymeru.

Příklad 43

30 Kovalentní vazba MCPA na 2-hydroxyethylmethakrylátový polymer zesítěný 0,5 % 2-methakryloyloxyethylmethakryloyloxymethyl karbonátu

2,0 g gelu, popsaného v příkladu 10, se nechá nabobtnat ve 20 ml bezvodého DMSO. Suspenze gelu se přidá k roztoku 2,0 g, 10 mmol kyseliny 2-methyl-4-chlorfenoxyoctové, MCPA, N-ethyl-N'-(3-(N"-dimethylamino)propyl)karbodiimidu a 160 mg, 1 mmol 4-pyrrolidinpyridinu ve 30 ml bezvodého DMSO v atmosféře bezvodého dusíku. Pak se suspenze protřepává 24 hodin při teplotě místnosti, načež se získaný gel promývá DMSO a nakonec vodou a suší se ve vakuu, čímž se získá výsledný produkt. Výsledný gel, který je možno uvést do suspenze ve vodě, obsahuje ve vodě vysoce rozpustnou látku proti plevelům, MCPA, kovalentně vázanou na gel a je tedy materiálem, který může zajistit zpomalené uvolňování této agrochemické látky do okolního prostředí.

Příklad 44

45 Kovalentní vazba kyseliny 5-acetylamo-3-(N-methylacetylamo)-2,4,6-trijodbenzoové (Isopaque) na 2-hydroxyethylmethakrylátový polymer, zesítěný 0,5 % 2-methakryloyloxyethylmethakryloyloxymethylkarbonátu

50 a) β-alanin-O-benzylester amidu sloučeniny Isopaque

0,69 g, 5 mmol uhličitanu draselného se přidá k roztoku 1,76 g, 5 mmol H-β-alanin-O-benzylesteru v 50 ml bezvodého dimethylformamidu při teplotě 0 °C. Po 10 minutách při teplotě

místnosti se k suspenzi při teplotě 0 °C v atmosféře dusíku po kapkách přidá roztok 3,23 g, 5 mmol 5-acetylamo-3-N-methylacetylamo)-2,4,6-trijodbenzoylchloridu (chlorid kyseliny Isopaque) ve 20 ml bezvodého dimethylformamidu. Pak se reakční směs zahřívá na teplotu 50 °C. Po 24 hodinách se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a přidá se 500 ml chloroformu a 200 ml vody. Organická fáze se promyje 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogen-
 5 uhličitanu sodného, 100 ml 0,01 M roztoku kyseliny chlorovodíkové a 2 x 100 ml vody. Organická fáze se vysuší a rozpouštědlo se odpaří, čímž se ve výtěžku 79 % získá 3,10 g produktu.

10 ¹H-NMR (300 MHz): 1,72 - 1,83 (m), 2,15 - 2,23 (m), 2,72 - 2,81 (m), 3,0 - 3,09 (m), 3,67 - 3,78 (m), 5,05 - 5,20 (m), 6,6 - 7,0 (m), 7,31 - 7,35 (m), 8,5 - 8,9 (m).

b) Debenzylace β-alanin-O-benzylesteru amidu sloučeniny Isopaque

15 β-alanin-O-benzylester amidu sloučeniny Isopaque, který byl připraven v předchozím stupni, se v množství 1,578 g, 2 mmol rozpustí v 50 ml bezvodého methanolu. K roztoku se najednou přidá 0,4 g, 10% palladia na aktivním uhlí za míchání. Pak se nechá roztokem 2 hodiny probublávat plynný vodík, načež se reakční směs ještě 2 hodiny míchá. Směs se zfiltruje a rozpouštědlo se
 20 odpaří, čímž se získá žlutý odparek, který se čistí na slabém kationtoměniči, čímž vznikne výsledný produkt.

c) Vazba kyseliny 5-acetylamo-3-(N-methylacetylamo)-2,4,6-trijodbenzoové (Isopaque) na
 25 polymerní gel

Karboxylová kyselina, získaná svrchu ve stupni b), se naváže na gel, popsáný v příkladu 10, způsobem, který byl popsán v příkladu 43.

30 Příklad 45

Methylen di(3-methoxypropenoát)

35 14,01 g, 50 mmol methylen di(3,3-dimethoxypropionátu), připraveného způsobem podle příkladu 24, a katalytické množství kyseliny p-toluensulfonové se přidá k 250 ml toluenu. Methanol se odstraní zahřátím reakční směsi v atmosféře dusíku. Po ukončení reakce se toluen oddestiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku po destilaci se přidá 250 ml diethyletheru a vzniklá směs se promyje 5 x 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a 3 x 50 ml vody. Organická
 40 vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se ve výtěžku 79 % získá 8,52 g produktu.

Příklad 46

45 Vodný polymerní gel, připravený zesítním vodného roztoku polyvinylalkoholu methylen di(3-methoxypropenoátem)

a) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 55 mg 0,23 mmol
 50 methylen di(3-methoxypropenoátu), připraveného způsobem podle příkladu 45, v 1 ml směsi dioxanu a vody 50 : 50 a roztok se dobře promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se důkladně promyje přebytkem vody v průběhu celého dne a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 98 %

objemových.

b) 5 g vodného roztoku polyvinylalkoholu (6,25 % hmotnostních ve vodě, 7,0 mmol, vztaženo na monomerní jednotku, průměrná molekulová hmotnost 126 000, hydrolyzován na 98 %) se upraví na pH 0,4 přidáním 18% kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 110 mg, 0,56 mmol methylen-di(3-methoxypropenoátu), připraveného způsobem podle příkladu 45, ve 2 ml směsi dioxanu a vody v poměru 50 : 50 a roztok se dobře promíchá. Po 40 minutách při teplotě 80 °C se z roztoku vytvoří gel. Tento gel se důkladně promyje přebytkem vody v průběhu dne a pak se skladuje pod vodou, aby nedošlo k jeho vysušení. Obsah vody v gelu je 97 % objemových.

Příklad 47

a) Methylen bis(10-undecenoát)

12,75 g, 75 mmol kyseliny 10-undecylenové se rozpustí ve 100 ml vody. Ke směsi se přidá 13,04 g, 40 mmol uhličitanu cezného. Voda se odstraní za sníženého tlaku a sůl se suší 2 hodiny ve vakuu, pak se smísí se 150 ml DMF a ke vzniklému roztoku se přidá diiodmethan. Reakční směs se míchá tři dny při teplotě 60 °C v atmosféře dusíku. Pak se DMF odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu 8 : 2 jako elučního činidla. Pak se rozpouštědlo odpaří, čímž se ve výtěžku 54 % získá 7,18 g výsledného produktu.

¹NMR-(300 MHz, CDCl₃): 1,2 - 1,4 (10 x CH₂, m), 1,6 (2 x CH₂, m), 2,0 (2 x CH₂, m), 2,19 (2 x CH₂, t), 4,9 (2 x H₂C=, m), 5,88 (O-CH₂-O, s), 5,9 (2 x HC=, m).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 24,92 - 33,98 (8 x CH₂), 79,04 (O-CH₂-O), 114,18 (=CH₂), 139,11 (=CH), 172,48 (C=O).

b) Methylenbis(10,11-epoxyundekanoát)

8,8 g, 25 mmol methylenbis(10-undecenoátu) se přidá v atmosféře dusíku k methylenchloridu a směs se zchladí na 0 °C. Ke 150 ml methylenchloridu se přidá 50 mmol, 15,75 g 55% kyseliny methachlorperbenzoové, organická vrstva se oddělí a vysuší síranem hořečnatým. Pak se kyselina methachlorperbenzoová přidá po kapkách k diesteru. Po ukončeném přidávání se teplota zvýší na 25 °C. Po 5 hodinách je reakce ukončena. Směs se promyje 75 ml nasyceného vodného roztoku sířičitanu sodného a 2 x 75 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se čistí na neutrálním oxidu hlinitém. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 82 % získá 8,45 g produktu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,2 - 1,7 (14 x CH₂, m), 2,35 (2 x CH₂CO, t), 2,45 (2 x CH, q), 2,75 (2 x CH, q), 2,90 (2 x CH, m), 5,75 (O-CH-O).

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 24,58 (CH₂), 25,99 (CH₂), 28,94 (CH₂), 29,09 (CH₂), 29,32 (2 x CH₂), 32,45 (CH₂), 33,92 (CH₂), 47,06 (CH₂-O), 52,36 (CH-O), 79,06 (O-CH₂-O), 172,2 (C=O).

Příklad 48

a) Methylen-dibenzoyloxyacetát

49,8 g, 300 mmol kyseliny benzyloxyoctové se rozpustí v 500 ml směsi vody a methanolu v poměru 60 : 40 a k roztoku se přidá 48,9 g, 150 mmol uhličitanu cezného. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbývající voda se azeotropně odstraní při použití benzenu. Sůl se

rozpustí v 1500 ml dimethylformamidu a k roztoku se přidá 40,2 g, 150 mmol diiodmethanu. Pak se reakční směs míchá 3 dny při teplotě 60 °C v atmosféře dusíku. DMF se odstraní za sníženého tlaku a odparek se rozpustí ve 250 ml etheru a promyje se 250 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 3 x 75 ml vody a pak se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se čistí na sloupci silikagelu při použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 3 jako elučního činidla, čímž se ve výtěžku 46 % získá 23,6 g produktu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4,1 (2 x CH₂, s), 4,6 (2 x CH₂, s), 5,9 (O-CH₂-O, s), 7,35 (2 x C₆H₅, m).

b) Methylendihydroxyacetát

0,52 g, 1,5 mmol methylendobenzoyloxyacetátu a 100 mg 10% palladia na aktivním uhlí se přidá ke 100 ml bezvodého ethanolu. Pak se za atmosférického tlaku přivádí vodík. Reakce je dovršena po 16 hodinách při teplotě místnosti, pak se reakční směs zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku 1,3 Pa, čímž se ve výtěžku 95 % získá 0,23 g výsledného produktu.

¹H-NMR (200 MHz, MeOH): 4,2 (CH₂, s), 4,9 (OH), 5,9 (OCH₂O, s). Produkt je možno použít pro tvorbu polyesterů s di- nebo polykyselinami a pro tvorbu polyurethanů s isokyanáty.

Příklad 49

Homopolymerace methylendiepoxypropionátu

3,3 ml, 3M bezvodého terc.butylhydroperoxidu a 6,7 ml, 1,5M butyllithia se rozpustí ve 30 ml THF, zchlazeného na -78 °C. Roztok se 5 minut míchá a pak se přidá 0,78 g, 5 mmol methylendiakrylátu. Reakční směs se nechá 1 hodinu stát v atmosféře dusíku. Pak se chladná směs zfiltruje přes neutrální oxid hlinitý a odpaří, čímž se získá průhledný polymer. Rozpustnost produktu prokazuje vznik polymeru.

Příklad 50

Homopolymerace 1-akryloyloxyethyl-4-akryloyloxybutyl karbonátu

348,2 mg, 1,22 mmol 1-akryloyloxyethyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu, připraveného způsobem podle příkladu 4 l), se smísí s 1,7 mg, 10,2 mikromol AIBN. Po 2 hodinách při teplotě 70 °C vytvoří monomer tvrdou pevnou látku. Získaný polymer je nerozpustný, což prokazuje, že jeho struktura je pevně zesítěna.

Příklad 51

Epoxidová pryskyřice na bázi methylenbis-(10,11-epoxyundekanoátu) a alifatického polyaminu

Vzorek methylen bis(10,11-epoxyundekanoátu), připraveného podle příkladu 47, se smísí se stejným hmotnostním množstvím běžného vytvrzovacího činidla na bázi alifatického polyaminu. Směs se vytvrzuje na skleněné desce při teplotě 70 °C. Pryskyřice ztvdne, dobrého vytvrzení je možno dosáhnout po 2 hodinách mísení.

Příklad 52

Polymer z 1,6-diisokyanáthexanu a methylen-di-P-hydroxybenzoátu)

- 5 0,927 g, 5,51 mmol 1,6-diisokyanáthexanu se přidá k roztoku methylen-di(p-hydroxybenzoátu), připraveného způsobem podle příkladu 40), užije se 1,588 g, 5,51 mmol uvedené látky v 15 ml DMF a směs se nechá reagovat v atmosféře dusíku. Pak se reakční směs zahřívá 3 dny na teplotu 100 °C, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku při teplotě 50 °C a pak se směs dále zchladí na 20 °C, čímž vznikne pryžovitý materiál, prakticky nerozpustný ve směsi chloroformu a DMSO, což prokazuje vznik polymeru.

Příklad 53

- 15 Charakteristika polymerů, vyrobených způsobem podle příkladů 37, 38, 39 a 40

Vlastnosti polymerů byly sledovány na zařízení Malvern PS/MW 4700 při použití Buccardovy komory. Každý vzorek se zředí až na opakní roztok a nechá se delší dobu stát při teplotě 25 °C před analýzou. Užije se viskozita vody, 0,0891 Pa a přístroj se nastaví na příkon světla 79 mW, otvor PM - 200 mikrometrů, úhel rozptylu = 90°, ruční ovládání, sériové zkoušky, odečtení vzorku 4 sekundy, trvání pokusu 90 sekund, způsob výpočtu nezávislý na modelu, chyba je minimalizována. K získání výsledků pro distribuci hmoty byl užít index lomu pro částice 1,45. Každý vzorek byl analyzován při trojnásobném opakování.

- 25 V následující tabulce je uveden hydrodynamický průměr D_h a standardní odchylka pro distribuci SD-distribuce pro každý vzorek. V závorce jsou uvedeny experimentální hodnoty SD.

příklad	D_h	SD-distribuce
37	57,5 (\pm 1,5) nm	11,2 (\pm 1,7) nm
38	58,7 (\pm 0,9) nm	12,1 (\pm 1,3) nm
39	56,7 (\pm 0,7) nm	16,6 (\pm 1,2) nm
40	62,1 (\pm 1,6) nm	14,0 (\pm 2,6) nm

30 Příklad 54

a) Enzymaticky katalyzovaná hydrolýza arylamidového polymeru, zesíťovaného 2 % akryloyloxy-methyl-4-akryloyloxybutylkarbonátu

- 35 432 mg polymeru z příkladu 12 a 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (Sterile, Hydro Pharma) se přidá do dvou reakčních nádobek. K jedné z nich se přidá také 1000 mikrolitrů esterázy (Sigma, E-2138, 2530 U). Pak se pH v každé nádobce udržuje na 8,4 přidáváním 0,10 M roztoku hydroxidu sodného. Zaznamenáním spotřeby hydroxidu sodného je možno vypočítat rychlost hydrolýzy. Bylo prokázáno, že v průběhu 21 hodin je hydrolýza polymeru v nádobce s esterázou 8,5x rychlejší než hydrolýza v nádobce bez esterázy.

b) Enzymaticky katalyzovaná hydrolýza akrylamidového polymeru, zesíťovaného 2 % methylen-dimethakrylátu ve srovnání s kontrolním polyesterem

- 45 Do jedné nádobky se vloží 500 mg akrylamidového polymeru, zesíťovaného 2 % methylen-dimethakrylátu, připraveného způsobem podle příkladu 5a), 40 ml 0,16 M fosfátového pufru PBS o pH 7,4 a 800 mikrolitrů esterázy (Sigma, E-2138, 2024 U).

Jako kontrolní vzorek slouží 500 mg akrylamidového polymeru, zesíťeného 2 % ethylen-dimethakrylátu, připraveného podle příkladu 5a), při použití ethylen-dimethakrylátu místo methylen-dimethakrylátu, 40 ml 0,16 M fosfátového pufru PBS o pH 7,4 a 800 mikrolitrů esterázy (Sigma, E-2138, 2024 U) ve druhé nádobce.

5

V případě kontrolního polyesteru klesne pH pufru v průběhu 200 hodin z hodnoty 7,1 na 6,9, kdežto pH v roztoku pufru s obsahem akrylamidového polymeru, zesíťeného methylen-dimethakrylátu se v průběhu 24 hodin sníží ze 7,1 na 6,4, což prokazuje, že se kyselé metabolity tvoří daleko rychleji v případě methylen-dimethakrylátového polymeru než v případě kontrolního polyesteru.

10

Příklad 55

15

Polymer škrobu, zesíťený methylen bis(10,11-epoxyundekanoátem)

20

1,11 g, 3,9 mmol isopropoxidu titaničitého se přidá k roztoku 1,0 g, 2,6 mmol methylen bis(10,11-epoxyundekanoátu), připraveného způsobem podle příkladu 47, a 1,0 g škrobu v 50 ml bezvodého DMSO. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 250 ml směsi chloroformu a etheru v poměru 1 : 1, olejovitý materiál se rozpustí ve vodě a extrahuje se 2 x 50 ml chloroformu. Vodná fáze se podrobí dialýze nebo filtraci na gelu, čímž se získá výsledný polymer.

25

Příklad 56

Polymer dextransu 70 000, zesíťený methylen bis(10,11-epoxyundekanoátem)

30

1,11 g, 3,9 mmol isopropoxidu titaničitého se přidá k roztoku 1,0 g, 2,6 mmol methylen bis(10,11-epoxyundekanoátu), připraveného způsobem podle příkladu 47, a dextransu 70000 v 50 ml bezvodého DMSO. Reakční směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 250 ml směsi chloroformu a etheru, olejovitý materiál se rozpustí ve vodě a extrahuje se 2 x 50 ml chloroformu. Vodná fáze se dialyzuje nebo se podrobí filtraci na gelu, čímž se získá výsledný polymer.

35

Příklad 57

40

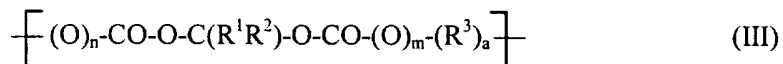
Polymer z proteinu, zesíťeného methylenbis(10,11-epoxyundekanoátem)

1,0 g, 2,6 mmol methylenbis(10,11-epoxyundekanoátu), připraveného způsobem podle příkladu 47, se přidá k roztoku 1,0 g lidského albuminu séra v 50 ml pufru. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se odpaří. Polymer se několikrát promyje tetrahydrofuranem a pak se suší za sníženého tlaku.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Biologicky degradovatelné polymery s obsahem diesterových jednotek obecného vzorce III



10 kde

R^1 a R^2 znamenají vodík nebo alifatickou skupinu o až 10 atomech uhlíku, arylalifatickou skupinu o až 20 atomech uhlíku nebo arylou skupinu o až 20 atomech uhlíku, nebo společně tvoří alkylidenovou, alkenylidenovou, alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu o až 10 atomech uhlíku,

15

R^3 znamená alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu o až 20 atomech uhlíku, cykloalkylenovou skupinu o až 10 atomech uhlíku, aralkylenovou skupinu o až 20 atomech uhlíku, arylenovou skupinu o až 20 atomech uhlíku nebo heterocyklickou skupinu o až 20 atomech uhlíku s jedním nebo větším počtem heteroatomů ze skupiny kyslík, síra nebo dusík, přičemž tyto skupiny mohou obsahovat funkční substituenty a/nebo může být jejich uhlovodíkový řetězec přerušen jedním nebo větším počtem heteroatomů ze skupiny kyslík, síra nebo dusík,

20

25 a, m, n, stejné nebo různé, znamenají 0 nebo 1,

přičemž

- i) v případě, že $a = 0$ a polymerem je zesítěný polymer, získaný radikálovou polymerací, pak alespoň jeden ze symbolů m a n znamená 1,
- ii) polymer je odlišný od kopolymeru polykarbonátdimethylakrylátu s 2,2'-bis-/4-(3-methakryloxy-2-hydroxypropoxy)fenyl/propanem.

30

35 2. Polymery podle nároku 1, obsahující řetězec R^3 , nepřerušovaný heteroatomy.

3. Polymery podle nároku 2, v nichž R^1 a R^2 znamenají atom vodíku nebo alkyl nebo alkenyl o až 10 atomech uhlíku, aralkyl o až 20 atomech uhlíku nebo aryl o až 20 atomech uhlíku, nebo spolu tvoří alkylenovou nebo alkenylenovou skupinu o až 10 atomech uhlíku.

40

4. Polymery podle nároku 3, v nichž $n = 0$ a m znamená 0 nebo 1.

45

5. Polymery podle nároku 3 nebo 4, v nichž diesterové jednotky tvoří zesítení polymerních řetězců.

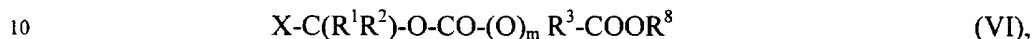
50 6. Polymery podle některého z nároků 3 až 5, které jsou sledovými nebo roubovanými polymery.

7. Polymery podle nároku 2 pro použití ve formě chirurgických implantátů, protéz měkkých

tkání, pěnových materiálů, filmů, obvazů na rány, ohebných fólií, zásobníků a prostředků pro zpomalené uvolnění účinných látek nebo zemědělských chemických látek, pro částicové kontrastní prostředky nebo změkčovadla.

5

8. Způsob výroby polymerů podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se homopolymer s obsahem jednotek obecného vzorce III, v němž $a = 1$, $n = 0$ a m znamená 0 nebo 1, syntetizuje kondenzační polymerací sloučeniny obecného vzorce VI



kde

15 R^8 znamená ion stříbra, sodíku, draslíku nebo lithia,

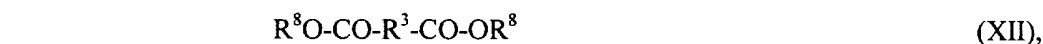
X znamená snadno odštěpitelnou skupinu ze skupiny Cl, Br, I, mesyloxyskupina nebo tosyloxyskupina,

m znamená 0 nebo 1 a

20

R^1 , R^2 a R^3 mají význam, uvedený v nároku 1.

9. Způsob výroby polymerů podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se homopolymer, obsahující jednotky obecného vzorce III, podle nároku 1, v němž $a = 1$ a m i n znamenají 0, syntetizuje kondenzací sloučeniny obecného vzorce XII



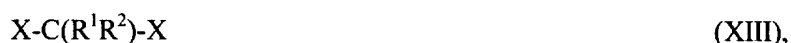
30 kde

R^8 má význam, uvedený v nároku 8,

R^3 má význam, uvedený v nároku 1,

35

se sloučeninou obecného vzorce XIII



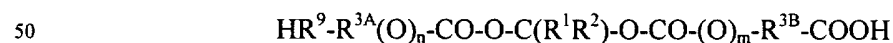
kde

X , stejné nebo různé, mají význam, uvedený v nároku 8, a

R^1 , R^2 mají význam, uvedený v nároku 1.

45

10. Způsob výroby polymerů podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se kondenzační polymerací polymeruje sloučenina obecného vzorce



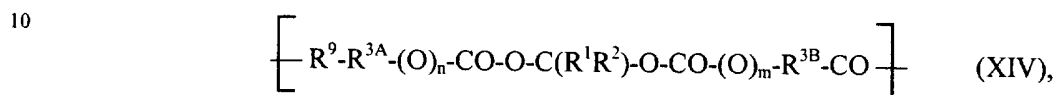
kde

R^1 , R^2 , m a n mají význam, uvedený v nároku 1,

R^{3A} a R^{3B} mají význam, uvedený pro R^3 v nároku 1, a

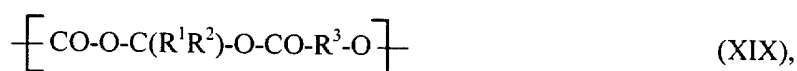
5 R^9 znamená atom kyslíku nebo skupinu NR^4 , v níž R^4 znamená atom vodíku, acylovou skupinu nebo uhlovodíkový zbytek, vázaný atomem uhlíku ve významu R^1 z nároku 1,

za vzniku polymeru s opakujícími se jednotkami obecného vzorce XIV



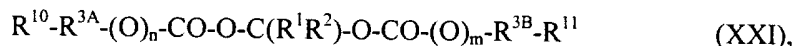
15 kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam.

11. Způsob výroby polymerů podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce R^1-CO-R^2 , kde R^1 a R^2 mají význam, uvedený v nároku 1, popřípadě spolu se sloučeninou obecného vzorce $HO-R^3-OH$, kde R^3 má význam, uvedený v nároku 1, s fosgenem za přítomnosti báze za vzniku produktu, obsahujícího jednotky obecného vzorce XIX



25 kde R^1 , R^2 a R^3 mají význam uvedeny v nároku 1.

12. Způsob výroby polymerů podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce XXI



kde

35 R^1 , R^2 , R^{3A} , R^{3B} , m a n mají význam, uvedený v nároku 1,

40 R^{10} a R^{11} , stejné nebo různé, znamenají atomy halogenu nebo sulfonátové esterové zbytky, aktivované karboxyskupiny nebo aktivované hydroxyskupiny, nebo tvoří se skupinami R^{3A} a/nebo R^{3B} , na něž jsou vázány, aktivované alkeny, epoxyskupiny, aldehydové nebo ketonové skupiny nebo jejich acetaly,

s difunkční sloučeninou obecného vzorce XXII



kde

50 R^{3C} znamená skupinu, uvedenou pro R^3 v nároku 1, a

R^{12} a R^{13} , stejné nebo různé, znamenají hydroxyskupiny nebo aminoskupiny, schopné reakce s R^{10} a R^{11} ,

za vzniku polymeru,

5 nebo mohou symboly R^{12} a R^{13} jednotlivě nebo společně tvořit polymerovatelnou skupinu nebo skupiny z případně substituovaných ethylenicky nenasycených skupin, schopných interakce s R^{10} a R^{11} .

10

Konec dokumentu
