

Polimer kotérhálók és kopolimerek: kaméleon gélektől intelligens gyógyszerhordozókig és nanokatalizátorokig*

IVÁN Béla**

*Polimer Kémiai Kutatócsoport, Anyag- és Környezetkémiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont,
1117 Budapest, Magyar tudósok krt. 2.*

1. Bevezetés

100 évvel ezelőtt, 1920-ban egy napjainkig nagy jelentőséggel bíró közleményt jelentetett meg a polimerek (makromolekulák) koncepciójának megalkotásáért és ezzel kapcsolatos kutatómunkájáért az 1953-ban kémiai Nobel-díjjal elismert Herman Staudinger "Über Polymerisation" című folyóiratban¹, melyben leírta a polimerek (makromolekulák) kis molekulatömegű molekulák (monomerek) összekapcsolódásával (polimerizációval) történő képződésének a menetét. Furcsa módon mind a makromolekulák létezésének, mind pedig ilyen módon lezajló képződésének a módját a kémikusok tág köre, köztük nem egy Nobel-díjas, és a széles értelemben vett tudományos világ több mint egy évtizedig elutasította.² Érdekes módon a vegyipar előbb eszmélt, és az 1920-as évek végére már több, a fémekétől, fától és kerámiáktól eltérő tulajdonsággal rendelkező polimer gyártását kezdték meg. Ide tartoznak például a poliészterek és a poliamidok (nylon), amelyek már egyértelműen polimer (makromolekula) megjelöléssel jelentek meg a szakirodalomban.³ Ezekből az új, korábban nem létező, a magyar szakirodalomban és köznyelvben "műanyag" megjelöléssel szereplő anyagokból napjainkban évente már több mint 370 millió tonnát állítanak elő és használnak fel világszerte. Ennek mennyisége a világ gazdaság növekedését meghaladó ütemben folyamatosan növekszik, és várhatóan növekedni fog a jövőben is. Megjegyzendő, hogy helyesebb megkülönböztetni a polimerek (makromolekulák) elnevezést a "műanyag" névtől, és műanyagnak azokat az anyagokat tekinteni, amelyek polimerek feldolgozásával készülnek. Így a továbbiakban ezt a két kifejezést ennek értelmében fogom használni.

Egy polimerekkel foglalkozó közleményben napjainkban nem kerülhet meg, nem kerülhet ki a műanyag termékekkel történő környezetszennyezés kérdése. A rendkívül nagy mennyiségben előállított és műanyagok előállítására felhasznált polimerek elhasználás után ugyanis hulladékként jelennek meg, és komoly gondot okoz ennek a hulladéknak a kezelése világszerte. Megjegyzendő, hogy a széles körben elterjedt nézet, miszerint a műanyagok szennyezik a környezetet annyiban hibás, miszerint nem maguk a műanya-

gok, hanem az emberek szennyezik a környezetet műanyagokkal (is). Magától értetődik, hogy az elhasznált műanyag termékek újrahasznosítása lenne környezetvédelmi szempontból a legjobb megoldás. Ez azonban még gyerekcipőben jár világszerte, nagyrészt gazdaságtalan volta miatt, továbbá amiatt, hogy a nagy mennyiségben alkalmazott polimerek többsége nem bomlik le a természetben még hosszú idő után sem. A műanyagok újrahasznosítási irányairól és a környezetszennyezés csökkentésének lehetőségeiről egy korábbi közleményben számoltam be.⁴ Meg szeretném jegyezni azt is, hogy a környezetszennyezés visszaszorítása, beleértve a műanyagokkal történő szennyezés megakadályozását, amellet, hogy igen jelentős kihívás a vegyészet foglalkozók számára is, alapvetően összetársadalmi, azaz globális megoldásokat sürgető kérdés.

A 20. században tehát az emberiség történetében megjelent egy olyan új anyagfajta, a szintetikus polimerek, amelyek korábban nem léteztek, és a mai élet gyakorlatilag elképzelhetetlen ezen makromolekuláris anyagok nélkül. Nemcsak a mindennapi tárgyaink, hanem számos csúcstechnológiai termék, például a számítógépes chipek sem léteznének polimerek nélkül, amelyek gyártása a nagytisztaságú szilícium lapok mellett az úgynevezett fotoreziszt polimereken alapszik. Ugyancsak igen hasznos és fontos szerepet töltenek be az orvoslásban is a polimerekből készült gyógyászati termékek és eszközök, kezdve az eldobható injekciós fecskendőtől a gyógyszerkibocsátó szívkoszorúér sztent bevonatáig, implantátumokig, gyógyszerekig stb. Tekintettel arra, hogy az emberiség korszakait a számottevő szerepet játszó, egyes koronként megjelenő új, gazdaságilag, társadalmilag és az élet szempontjából jelentős anyagok szerint is csoportosítják, a kőkorszak, rézkorszak, bronzkorszak és vaskorszak után napjainkat egyre szélesebb körben *polimer korszaknak* nevezik.^{5,6} Kettős értelemben is beszélhetünk polimer korszakról, ugyanis a szintetikus polimerek térhódítása mellett igen jelentős fejlődés történt az úgynevezett biológiai makromolekulák terén is, mint például a poliszacharidok (cellulóz, keményítő stb.) és különösen a fehérjék (polipeptidek), valamint az örökítőanyag szerepét betöltő RNS és DNS esetében.

* A közlemény Iván Béla, az MTA rendes tagja 2020. február 18-án tartott akadémiai székfoglaló előadásának szerkesztett változata.

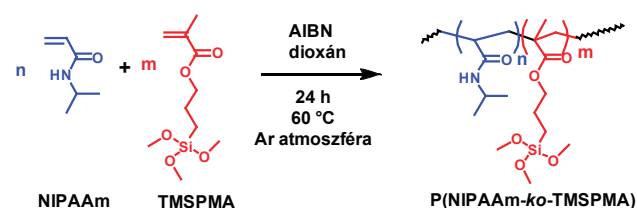
** Tel.: +36-1-382-6512; e-mail: ivan.bela@ttk.hu

A szintetikus polimerek széleskörű gyártása és alkalmazása, beleértve az egyre bővülő és nagy hozzáadott értéket képviselő speciális alkalmazásokat is, minden kétséget kizáróan a polimer kémia terén és a hozzá kapcsolódó tudományterületeken bekövetkezett, napjainkban is zajló rendkívül intenzív alap kutatásnak és az ebből eredő nagyarányú fejlődésnek köszönhető. Ide tartozik az is, hogy a polimer láncokat nemcsak egyféle, hanem kémiai szerkezetüket illetően többféle monomer egység építheti fel, és ebből eredően a kapott makromolekuláris anyagok tulajdonságai széles tartományban jól szabályozhatók. Másrészt pedig, amennyiben a polimerek megfelelő funkciós csoportokkal rendelkeznek, akkor lehetőség kínálkozik ezeket mintegy kiindulási anyagokként alkalmazni, amelynek révén eddig nem ismert új anyagok hozhatók létre. Ebben a közleményben az elmúlt fél évtizedben a kutatócsoportunkban ilyen irányokban folytatott kutatásaink néhány jellegzetes új eredményének az összegzésére kerül sor.

2. Újszerű kopolimerek

Az olyan polimereket, amelyekben nemcsak egyféle monomer egység fordul elő, kopolimereknek nevezzük. A polimer láncban random módon elhelyezkedő, különböző kémiai szerkezetű monomer egységek, az úgynevezett random kopolimerek az egyik legszélesebb körben elterjedt, és igen nagy ipari jelentőségű osztályát képezik a kopolimereknek. Kutatásaink során megkíséreltünk olyan termikusan reszponzív (intelligens) kopolimereket előállítani, amelyek vizes oldatait nemcsak kritikus oldhatósági (szételegyedési) hőmérséklettel (CST = Critical Solution Temperature)⁷, hanem szol-gél kémiai reakcióra alkalmas funkciós csoportokkal is rendelkeznek. A CST-vel rendelkező polimerek oldatainak ezen a hőmérsékleten megváltozik az oldhatósága, amely többek között abban is megnyilvánul, hogy az emiatt deszolvatálódott, vizes oldatban dehidratálódott polimerek aggregálódnak (kicsapódnak), és így az oldat átlátszatlanná válik. Ez azonban a termoreszponzív polimerek esetében egy megfordítható folyamat, és a hőmérséklet ellentétes irányú változásával a polimerek ismét feloldódnak. Meg kell itt jegyeznünk, hogy a CST koncentrációtól való függése az ilyen polimerek esetében azok szerkezetétől és az oldószerrel történő kölcsönhatásuk jellegétől függően vagy minimum vagy maximum görbét eredményez. Előbbit LCST-típusú (LCST = Lower Critical Solution Temperature), utóbbit pedig UCST-típusú (UCST = Upper Critical Solution Temperature) polimereknek nevezzük. Azt is fontos megjegyeznünk, hogy a szakirodalomban igen nagyszámú olyan közlemény található, amelyben egy adott polimer koncentráció esetén mért CST értéket hibásan LCST, illetve USCT megnevezéssel adnak meg. Ezen túlmenően, mint azt egy nemrég címdalra került közleményünkben⁷ szisztematikus kísérletekkel kimutattuk, a CST értéke nemcsak a polimer oldat koncentrációjától, hanem olyan kísérleti körülményektől is függ, mint a hűtés és fűtés sebessége, valamint az oldat transzmittancia mérése esetében az átvilágítás fényének a hullámhossza. Szol-gél reakcióra alkalmas termoreszponzív polimerek kutatása

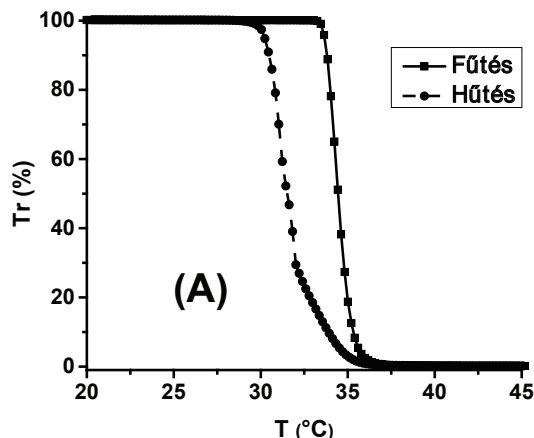
során a bizonyos körülmények között testhőmérséklethez közeli CST-vel rendelkező poli(N-izopropil-akrilamid)ot (PNIPAAm) választottuk kiindulópontnak, és vizsgáltuk a NIPAAm monomer 3-trimetoxiszililpropil-metakriláttal (TMSPMA) végmenő kopolimerizációját.⁸ Sikerült olyan gyökös kopolimerizációs körülményeket kidolgoznunk, amelyek az irodalmi példákkal ellentétben nem vezetnek gélesedéshez már a polimerizáció során. Ehhez nem az irodalomban széles körben használt, véleményünk szerint a gélesedést előidéző alkoholokat alkalmaztuk oldószerként, hanem 1,4-dioxánt. Ezt a kopolimerizációs folyamatot és az eredményeként kapott poli(N-izopropil-akrilamid-*ko*-3-trimetoxiszililpropil-metakrilát) (P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA)) kopolimert mutatja az 1. ábra. Ezt az eljárást alkalmazva akár 10 mol%-nál nagyobb TMSPMA tartalommal rendelkező gélmentes kopolimereket is sikerült előállítanunk.⁸



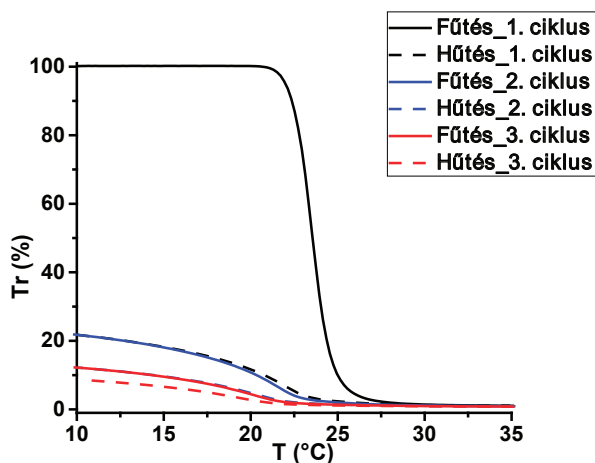
1. Ábra. A P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimer előállítása gyökös kopolimerizációval dioxán oldószerben.

Vizsgáltuk a P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimerek vizes oldatának termikus viselkedését, melynek során egy érdekes, eddig az irodalomban le nem írt jelenséget figyeltünk meg. Amint az a 2. ábrán látható, a szobahőfokon teljesen átlátszó PNIPAAm homopolimer vizes oldatának a transzmittanciája a hőmérséklet emelkedésével egy bizonyos ponton nullává válik, azaz az oldat átlátszatlanná lesz, a polimer kicsapódik, oldhatatlan állapotba kerül. Ez egy megfordítható folyamat, azaz az oldat lehűtésével visszaoldódik a polimer, az oldat újra átlátszó lesz, és ennek során hiszterézis figyelhető meg.⁷ Ezzel szemben a P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimer esetében azt a meglepő eredményt kaptuk, hogy amint azt a 3. ábra mutatja, már az első felmelegítés utáni lehűtésre sem kapjuk vissza a kiindulási transzmittanciát, azaz a kopolimer nem oldódik fel teljesen a visszahűtési folyamat során még hosszú idő után sem, vagy akár jelentős mértékű keverés alkalmazásával sem.⁸ Ezt azt jelenti, hogy a polimer láncok felfűtésekor bekövetkező dehidratálása következtében kialakuló polimer aggregátumokban lejátszódik a térhálósodást eredményező szol-gél reakció anélkül, hogy ehhez bármilyen szokásos savas vagy bázikus jellegű katalizátort adnánk. A térhálósodás mértékére jellemző gélhányad a 3. ábrán mutatott első ciklus esetében 86%-nak adódott, ami jelzi a nagyfokú térhálósodást a kicsapódott polimerben a CST feletti hőmérséklet tartományban. Amint ezen az ábrán szintén látható, többszöri fűtés-hűtés ciklusra a hűtés utáni transzmittancia tovább csökken. Ez az általunk felismert új térhálósodási folyamat számos eddig nem ismert termoreszponzív polimer gél létrehozására nyit új lehetőségeket. Meg szeretném jegyezni, hogy a P(NIPAAm-*ko*-TMSPMA) kopolimerek hagyományos szol-gél reakciójával kapott termoreszponzív hidrogélekkel kapcsolatban

igazoltuk, hogy elnyújtott gyógyszerleadásra képes mátrixként alkalmazhatók mind az úgynevezett gélkollapszus hőmérséklete (GCT = Gel Collapse Temperature) alatti, mind pedig a GCT feletti hőmérsékleteken is.⁹



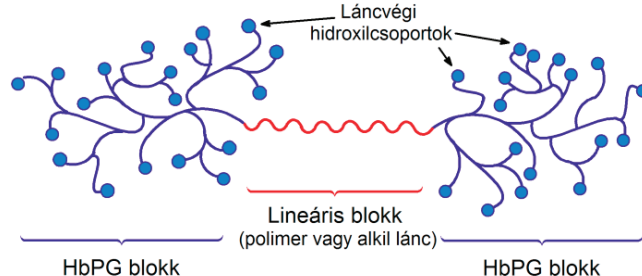
2. Ábra. A poli(N-izopropil-akrilamid) 1 mg/mL koncentrációjú vizes oldatának transzmittanciája fűtés és azt követő lehűtés során (fűtési/hűtési sebesség: 0,2 °C/min 5 perces várakozási idővel, 488 nm).



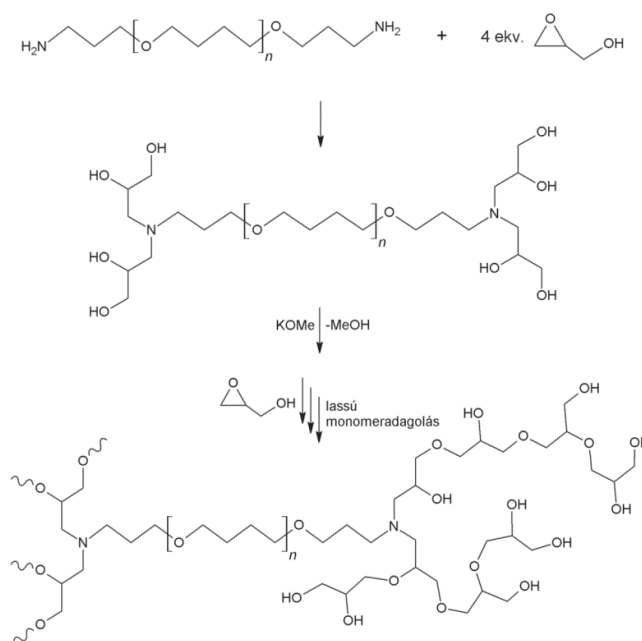
3. Ábra. A 11,1 mol% TMSPMA tartalmú P(NIPAAm-ko-TMSPMA) kopolimer vizes oldatának a transzmittanciája a hőmérséklet függvényében három fűtési-hűtési ciklusban (a folytonos vonal a felfűtést, a szaggatott vonal a lehűtést jelzi; fűtési/hűtési sebesség: 0,2 °C/min 5 perces várakozási idővel, koncentráció: 1 mg/mL, 488 nm).

Abban az esetben, ha olyan kopolimereket hozunk létre, amelyekben homopolimer láncok kapcsolódnak egymáshoz, blokk-kopolimerekhez jutunk. Kutatásaink során sikeresen előállítottunk kovalens kötással egymáshoz kapcsolt hiperelágazásos poliglicerol (HbPG) és poli(tetrahydrofuran) (PTHF) láncokból álló olyan ABA típusú blokk-kopolimereket, amelyekben két HbPG molekulát egy központi PTHF lánc kapcsol össze (HbPG-PTHF-HbPG). Ennek a sematikus szerkezetét mutatja a 4. ábra. A HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimer szintéziséhez amino-telekélikus PTHF-et, mint a glicidol gyűrűfelfnyílásos multielágazásos polimerizációja (ROMBP = Ring-Opening Multibranching

Polymerization) makroiniciátoraként alkalmaztuk. Ez a folyamat látható az 5. ábrán, mellyel többféle összetételben sikerült előállítani HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimereket.¹⁰ Az irodalomban eddig mindössze egy közleményt¹¹ találni, amely ennek a blokk-kopolimernek az előállításával foglalkozik hidroxi-telekélikus PTHF makroiniciátorként történő alkalmazásával. A közölt eredmények azonban kérdésessé teszik ennek a sikerességét. Ezzel szemben az általunk alkalmazott amino-telekélikus makroiniciátorral nagy hatékonysággal sikerült előállítani különböző összetételű HbPG-PTHF-HbPG triblokk-kopolimereket.



4. Ábra. A HbPG külső blokkokkal rendelkező ABA blokk-kopolimerek sematikus szerkezeti felépítése.

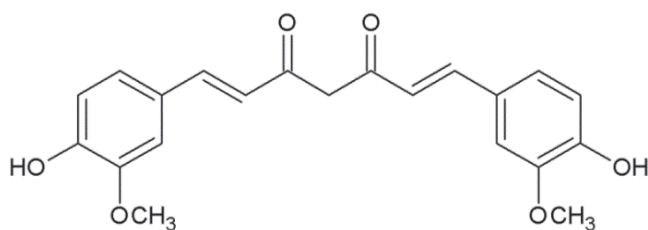


5. Ábra. HbPG-PTHF-HbPG ABA triblokk-kopolimer előállítása glicidol anionos gyűrűfelfnyílásos multielágazásos polimerizációjával amino-telekélikus poli(tetrahydrofuran) makroiniciátor alkalmazásával.

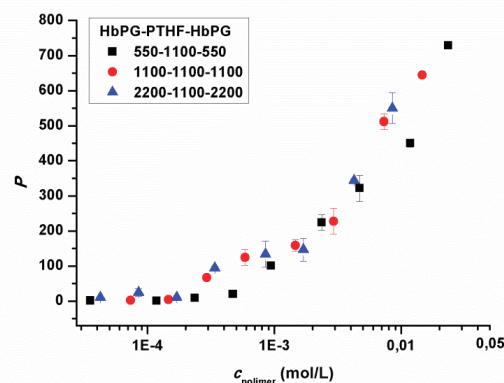
A hiperelágazásos poliglicerolról (HbPG) meg kell jegyeznünk, hogy világszerte igen intenzív kutatások folynak ezzel a random elágazásokat tartalmazó polimerrel, tekintettel arra, hogy egy biokompatibilis, széles körben engedélyezett élelmiszeradalék, és gyógyászati alkalmazásokban kiválthatja a hosszú távon a szervezetben felhalmozódó poli(etilén-glikol)t (PEG) és származékait. A megcélzott HbPG-PTHF-HbPG másik összetevője, a PTHF és elsősorban az ebből készült olyan polimerek, mint a poliuretánok rég-

óta ismert és gyógyászatban alkalmazott biokompatibilis anyagok. A két polimer összekapcsolásával, melyek közül a HbPG vízzeloldható hidrofíl, míg a PTHF apoláris szerves oldószerekben oldódó hidrofób makromolekula, egy amfifil karakterű, önszerveződésre képes, biokompatibilis ABA blokk-kopolimer előállítását céloztuk meg. Az általunk előállított HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimer amfifil jellegét igazolja, hogy vizes oldataik 10^{-4} mol/L körüli kritikus micellaképződési koncentrációval rendelkeznek, és a cmc-nél nagyobb polimer koncentrációk esetén belőlük $\sim 10\text{--}15$ nm átmérőjű micellák képződnek.

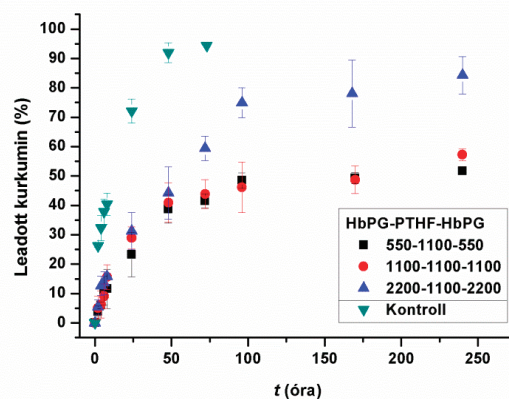
Közismert, hogy számos olyan hatóanyag létezik, amelyek gyógyászati alkalmazásának egyik jelentős akadályozó tényezője azok igen alacsony vízzeloldhatósága. Ilyen például a kurkumin (6. ábra), amely egy természetes daganatellenes szerként nyilvántartott vegyület, és vízzeloldhatósága mindössze $2,98 \cdot 10^{-6}$ mol/L. Szisztematikus kísérleteket folytatunk a kurkumin vízzeloldhatóságát illetően a vizes oldatban micellákat képező HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimer jelenlétében. Azt találtuk, hogy a cmc fölötti tartományban a HbPG-PTHF-HbPG koncentrációjának növelésével rendkívüli mértékben megnő a kurkumin oldhatósága, vagyis a HbPG-PTHF-HbPG mintegy molekuláris kapszulázó-szerként viselkedik. A 7. ábrán a kurkumin micella-víz partíciós koefficiense látható a polimer koncentráció függvényében. Amint az erről az ábráról kitűnik, a HbPG-PTHF-HbPG több mint 700-szorosára képes növelni a kurkumin vízzeloldhatóságát. Fontos megjegyezni, hogy mind a HbPG-PTHF-HbPG micellák, mind pedig a kapszulázott kurkumin tartalmú micellák nagy stabilitással rendelkeznek. NMR vizsgálatok azt mutatják, hogy a hatóanyag a micellák hidrofób összetevőjében, azaz a PTHF fázisban található a micellákban. Ezen túlmenően a liofilizált anyagok újraoldhatóak és megtartják alapvető tulajdonságaikat. Mint azt a 8. ábra mutatja, a HbPG-PTHF-HbPG nanomicellákba kapszulázott kurkumin elnyújtott idejű hatóanyag leadást biztosító gyógyszerhordozó. Citotoxikussági vizsgálatokkal azt találtuk, hogy a HbPG-PTHF-HbPG még viszonylag nagy koncentrációkban és hosszas kezelés esetén sem mutat citotoxicitást. Ezen felül a U-87 glioblastoma sejtekkel végzett kísérletek arra az eredményre vezettek, hogy a szabad kurkuminhoz képest minden kurkuminnal töltött polimer micella esetén nőtt a sejtbejutás.¹⁰



6. Ábra. A kurkumin.



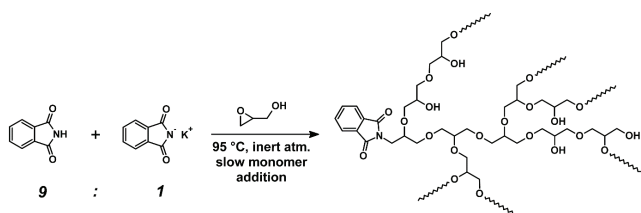
7. Ábra. A micella-víz partíciós koefficiense a HbPG-PTHF-HbPG amfifil triblokk-kopolimer koncentrációjának a függvényében.



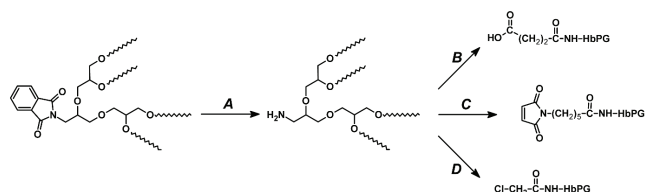
8. Ábra. A HbPG-PTHF-HbPG blokk-kopolimer által képződött micellából leadott kurkumin relatív mennyisége az idő függvényében.

Ezek az eredmények túlmenően igen ígéretesnek tűnnek azok az eredményeink is, amelyek arra vezettek, hogy a glicerol gyűrűfelnyílásos multielágazásos polimerizációját 1-oktadekanollal iniciálva olyan HbPG alapú AB blokk-kopolimerhez jutunk, amely egy oktadecil csoportot, azaz egy rövid polietilén szegmenst tartalmaz makromolekulánként (C18-HbPG).¹² Ez az amfifil karakterű polimer igen hatékonyan bizonyult vizes közegben mind poli(glikolsav-ko-tejsav) kopolimer (PLGA), mind pedig poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) nanorészecskék stabilizálására.^{12,13} Ezek a C18-HbPG-vel stabilizált biokompatibilis és biodegradábilis polimerik ígéretes nanohordozónak bizonyultak a kurkumin esetében. Azt találtuk, hogy a PCL-kurkumin kölcsönhatás erősebb a PLGA-kurkumin eseténél. A 10 w/w% kurkumint tartalmazó, C18-HbPG-vel stabilizált PCL kurkumin leadásával kapcsolatos vizsgálatok azt mutatták, hogy erősen pH-függő a kurkumin leadása, kissé mértékű 7-es pH alatt, míg elnyújtott leadás tapasztalható a bélrendszer pH-ját szimuláló oldatban (pH = 7,4), ahol $\sim 80\%$ kurkumin leadás történik 8-12 óra alatt.¹³ Ezeknek az új eredményeknek az alapján többféle HbPG-t tartalmazó amfifil AB blokk-kopolimerrel stabilizált gyógyszerhordozó nanorészecske létrehozása képzelhető el, elsősorban biológiailag lebomló polimerekből létrehozott nanorészecskék stabilizálása révén.

Nemrég sikerült a glicidol olyan polimerizációját kidolgozunk, amely makromolekulánként egy amino csoportot tartalmazó HbPG-t eredményezett.¹⁴ Ezt a glicidol gyűrűfelynyílásos elágazásos polimerizációjának ftálimid-káliummal történő iniciálásával értük el, amelynek során ftálimidet tartalmazó makromolekulához jutottunk (9. ábra). Az így kapott HbPG-t hidrazin-monohidráttal reagáltatva olyan HbPG-t kapunk, amely egy amin-csoportot tartalmaz. Az amin-csoport további lehetőségeket kínál újabb funkciók csoportok kialakítására, mint az a 10. ábrán látható, mely karboxil, maleimid és klóracetamid csoportok képződését mutatja. A monoamino-funkciós HbPG, tekintettel a HbPG fentebb már említett biokompatibilitására és a PEG-gel szembeni előnyére, alkalmas polipeptidek konjugálására. Különösen fontos ez olyan esetekben, amikor receptor-specifikus peptid révén kívánnak hatóanyagot bejuttatni szelektíven rákos sejtekbe. Ilyen esetekben ugyanis a gyógyszer-peptid konjugátum többnyire hidrofób karakterű, és nem oldódik megfelelő mértékben vízben. Megkíséreltünk létrehozni egy olyan gyógyszer-peptid-HbPG konjugátumot, amelyet a hozzákapcsolt HbPG vízdoldhatóvá tesz, és alkalmas sejtspecifikus gyógyszerhordozónak.¹⁵ Ennek során daganatos megbetegedések terápiájában alkalmazott daunomycin kapcsolására került sor egy katepszin B enzimmel könnyen hasítható peptid közbeiktatásával epidermális növekedési faktor receptorhoz (EGFR) kapcsolódó peptidhez, amely a vízdoldhatóságot biztosító amin-funkciós PEG-hez, illetve HbPG-hez van kovalens kötéssel rögzítve. Az így felépülő blokkokból álló konjugátumok vizsgálata során kiderült, hogy a konjugátumok alkotóelemeinek megfelelő megválasztásával, elsősorban rövid receptor-specifikus peptidok esetében a HbPG-peptid blokk-kopolimer (konjugátum) kiemelkedően jó receptor kötődési és sejt-felvételi tulajdonságokkal rendelkezik.¹⁵ Ezek az új eredmények egyúttal arra is utalnak, hogy a HbPG-n alapuló biokonjugátumok ígéretes lehetőségeket kínálnak a sejtspecifikus, különösen a daganatos sejteket célzó terápiákban.



9. Ábra. Makromolekulánként egy ftálimid csoportot tartalmazó hiperelágazásos poliglicidol szintézise glicidol ftálimid/ftálimid-kálium eleggyel iniciált gyűrűfelynyílásos multielágazásos polimerizációjával.

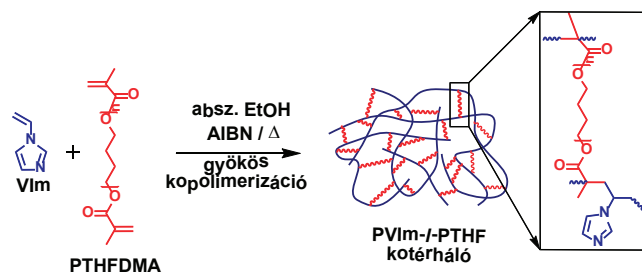


10. Ábra. A mono-ftálimid csoport átalakítása amin csoporttá, majd karboxil, maleimid és klóracetamid csoport kialakítása hiperelágazásos poliglicidol láncon (A: hidrazin-monohidrát, B: borostyánkősav anhidrid, C: 6-maleimid-hexánsav, D: pentaklórfenil-klóracetát)

3. Polimer kotérhálók

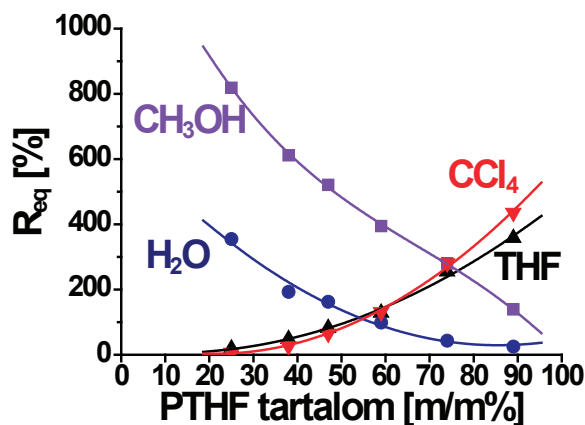
Kutatócsoportunkban hosszabb ideje foglalkozunk olyan térhálós polimerekkel, amelyekben a térhálósítószer nem kis molekulatömegű kettő vagy több funkciók csoporttal rendelkező molekula (térhálósítószer), hanem megfelelő funkciók csoportokkal rendelkező makromolekula. Az ilyen térhálót, amelyekben az egyik polimer lánc a térhálósító szere a másik polimer láncnak, kotérhálónak nevezzük. Különösen nagy érdeklődés kíséri világszerte az amfifil kotérhálók (AKTH-k) kutatását, amelyek egymással nem elegyedő, kovalens kötéssel összekapcsolt hidofil és hidrofób láncokból épülnek fel. Ezt a széleskörű érdeklődést tükrözi, hogy a Royal Society nemrég adott ki egy ezekkel az anyagokkal foglalkozó könyvet,¹⁶ amelyben az egyik fejezet kutatócsoportunk N-vinil-imidazon alapuló amfifil kotérhálókval eddig elért eredményeinek az összegzéséről szól.¹⁷

A polimer kotérhálók egyik leggyakoribb előállítási eljárása az úgynevezett makromonomer módszer, amelynek során egy polimerizációra képes végcsoportokkal rendelkező, azaz telekelikus polimert kopolimerizálnak egy kis molekulatömegű monomerrel, többnyire gyökös kopolimerizációval. Ezt a folyamatot mutatja a poli(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofuran) (PVI-*l*-PTHF) szintézisére a 11. ábra, melynek során metakrilát-telekelikus PTHF és VIm kopolimerizációja eredményezi ezt a különleges anyagot. (A kotérhálók elnevezésében az *-l-* rövidítés a "linked by" kifejezést jelöli.) Ahhoz hogy egy ilyen folyamat révén a megcélzott kotérháló képződjön, valamint ne lépjen fel fázisszétválás a szintézis során, több követelménynek kell egyidejűleg teljesülnie: (1) a monomer és makromonomer kopolimerizálható legyen, azaz a makromonomer polimerizálható csoportjai és a kopolimerizációban résztvevő kis molekulatömegű monomer szerkezete olyan legyen, hogy ezek hatékonyan részt tudjanak venni a kopolimerizációs reakcióban, azaz az egymás iránti reaktivitásuk megfelelő legyen; (2) olyan polimerizációs körülményeket kell teremteni, hogy a térhálós polimer létrejöttéhez legalább kettő makromonomer beépüljön a kis molekulájú monomer mindegyik növekvő láncába, amit gyökös kopolimerizációban a monomerek és az iniciátor koncentrációja arányának helyes megválasztásával lehet elérni; (3) olyan közös oldószerben vagy oldószer elegyben kell kivitelezni a polimerizációt, amelyben az összes komponens, azaz a telekelikus makromonomer, a kis molekulájú monomer és a belőle képződő polimer is oldódik, máskülönben a polimerizáció során fázisszeparáció lép fel, és nem képződik kotérháló.



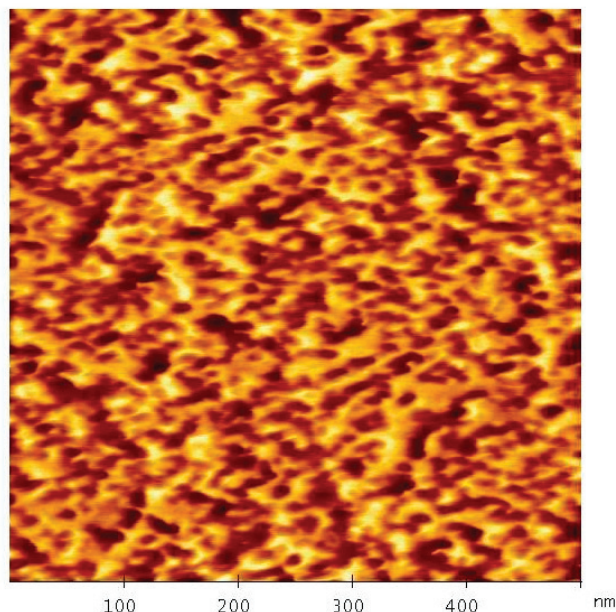
11. Ábra. A poli(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofuran) (PVI-*l*-PTHF) amfifil kotérháló makromonomer módszerrel történő előállításának a sémája.

Az N-vinil-imidazol alapú kotérhálók több szempontból is kitüntetett helyet foglalnak el a kotérhálók között. Az imidazol gyűrű egyrészt megtalálható a legfontosabb biomakromolekulákban (DNS, RNS, fehérjék), enzimekben, B-12 vitaminban, számos gyógyszerben és növényvédőszerben, ionos folyadékokban stb. Másrészt pedig az imidazol, szerkezetéből következően számos fémionnal képes stabil komplexeket képezni. A 11. ábrán feltüntetett szerkezetű kotérhálót két olyan polimer alkotja, amelynek homopolimerjei, azaz a poli(N-vinil-imidazol) (PVI_m) és a poli(tetrahidrofuran) (PTHF) nem elegyednek egymással. A köztük lévő erős kémiai kötés azonban meggátolja a makroszkópikus szételegyedésüket a kotérhálókban. Az egymással nem elegyedő polimer láncokból felépülő kotérhálók esetében kezdetektől fogva az egyik legalapvetőbb kérdésként merült fel az, hogy ezek miként helyezkednek el a kotérhálókban. Ennek felderítésére általunk korábban kidolgozott¹⁸ reakciókörülményeket alkalmazva szisztematikusan kísérletsorozattal különböző átlag molekulatömegű PTHF makromonomerekkel széles összetétel tartományban előállítottunk egy PVI_m-*l*-PTHF amfifil kotérháló mintasorozatot, és alapvető tulajdonságaik felderítése mellett atomerő mikroszkópiával (AFM) vizsgáltuk a kotérhálók összetételétől és a PTHF keresztkötő átlag molekulatömegétől függő morfológiáját.¹⁹ Különböző hidrofíl (víz, metanol) és hidrofób (THF, CCl₄) oldószerekben történő duzzadás során kapott egyensúlyi duzzadási fok értékeket mutatja a 12. ábra a kotérhálók PTHF tartalmának a függvényében. Jól kitűnik erről az ábráról, hogy a kotérhálók amfifil tulajdonságúak, azaz az összetételtől függő mértékben képesek mind hidrofíl, mind pedig hidrofób oldószerekben duzzadni, vagyis mindegyik típusú anyaggal kölcsönhatásba lépni. Ezt azt jelenti, hogy ezek a kotérhálók a környezetüktől (oldószertől) függően vagy hidrogélként vagy organogélként (hidrofób gélként) viselkednek. Az ilyen típusú anyagokat, azaz amelyek a környezetüktől függően képesek más-más tulajdonságot mutatni, "kaméleon" anyagoknak nevezik. A kotérhálók ilyen típusú viselkedését többféle alkalmazásban is fel lehet használni, mint arra majd példa is szerepelni fog a továbbiakban.

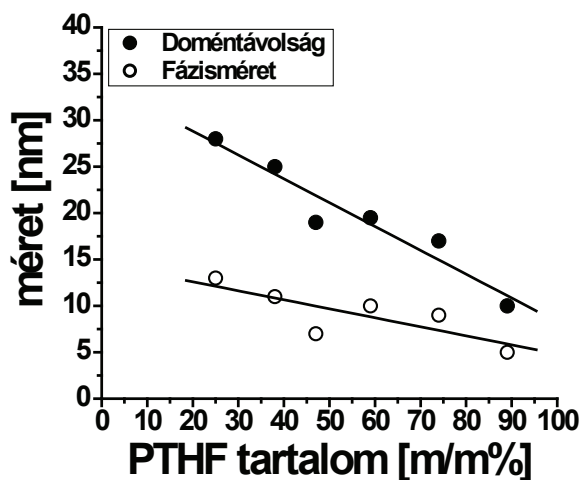


12. Ábra. A poli(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofuran) (PVI_m-*l*-PTHF) kotérhálók egyensúlyi duzzadási foka (R_{eq}) különböző oldószerekben a kotérhálók PTHF tartalma függvényében ($M_{n,PTHF} = 2170$ g/mol).

A kotérhálókkal, különösen az amfifil kotérhálókval kapcsolatos kutatások kezdetétől alapvető kérdésként merül fel, hogy az egymással makroszkópiusan nem elegyedő polimer láncok milyen térbeli elrendeződésben találhatók ezekben a különleges anyagokban. Ennek tisztázása érdekében kutatócsoportunkban előállítottunk széles összetétel tartományban különböző átlag molekulatömeggel rendelkező MA-PTHF-MA makromonomerekkel PVI_m-*l*-PTHF kotérhálókat, és a Freburgi Egyetem munkatársaival együttműködve atomerő mikroszkópiás (AFM) vizsgálatokkal felderítettük ezeknek az anyagoknak a morfológiáját.^{19,20} Ennek során azt találtuk, hogy ezekben az anyagokban az egymással kovalens kötéssel összekapcsolt, egymással nem elegyedő polimer komponensek nanométer tartományba eső, rendezetlen elrendezésben elkülönülő doméneket alkotnak. Kisebb térhálósító arányoknál a térhálósító komponens elkülönülten a másik komponens, a PVI_m-*l*-PTHF esetében a PVI_m fázisba ágyazódóan foglal helyet irreguláris szférikus domén szigetekként. A PTHF mennyiségét növelve széles összetétel tartományban (~40-65 w/w%) kölcsönösen folytonos (kofolytonos), azaz egymásba fonódó nanofázisok vannak jelen ezekben a kotérhálókban, amely többféle alkalmazási lehetőséget is előrevetít. Egy ilyen kölcsönösen folytonos nanofázisú morfológiával rendelkező PVI_m-*l*-PTHF kotérháló fázismódusú AFM képét mutatja a 13. ábra. Nagyobb keresztkötő arányoknál a másik összetevő, azaz a PVI_m jelenik meg elkülönült nanométerű egyedi fázisokként. Amint a 14. ábrán látható, a PTHF keresztkötő mennyiségének, azaz a térhálósűrűségnek a növelésével a doménméretek csökkennek, és az összetételtől függően az elkülönülő komponensek átlagos doménmérete az 5-15 nm, míg az átlagos doméntávolság a 10-30 nm tartományba esik. Ezt kisszögű röntgenszórási (SAXS) vizsgálatok is alátámasztották.²⁰ Ha összevetjük az AFM vizsgálatokkal nyert eredményeket a 12. ábrán látható duzzadási vizsgálatok eredményeivel, akkor megállapíthatjuk, hogy a mind hidrofíl, mind pedig hidrofób oldószerekben duzzadni képes kotérhálók összetételi tartománya (~40-65 w/w%) igen jó egyezést mutat az AFM mérésekkel kapott kofolytonos morfológiájú elrendezést mutató kotérháló összetétellel. Ez azt jelenti, hogy a kölcsönösen folytonos (kofolytonos) nanofázisú szerkezet biztosítja a mindkét típusú oldószerekben lehetséges duzzadási képességet ezekben az amfifil kotérhálókban. Meg kell jegyezzük, hogy a PVI_m-*l*-PTHF kotérhálók rendezetlen nanofázisú morfológiájára kapott eredmények jól egyeznek korábbi, poli(2-hidroxi-etil-metakrilát)-*l*-poliizobutilén kotérhálók esetén kapott eredményekkel.²¹



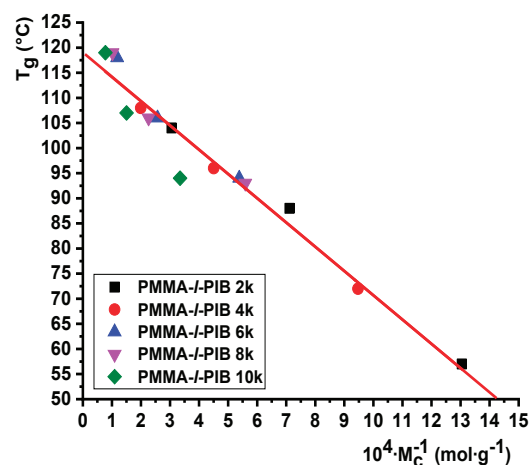
13. Ábra. Egy kölcsönösen folytonos nanofázis szeparált morfológiával rendelkező poli(N-vinil-imidazol)-/poli(tetrahidrofurán) (PVIIm-PTHF) kotérháló minta fázis módusú AFM felvétele, melyben a sötét részek a PTHF, a világos részek a PVIIm fázisokat jelzik ($M_{n,PTHF} = 2170$ g/mol, 47 w% PTHF tartalom, kép mérete: 500x500 nm).



14. Ábra. Az AFM mérésekkel a poli(N-vinil-imidazol)-/poli(tetrahidrofurán) (PVIIm-PTHF) kotérhálóban a PTHF fázisokra kapott átlagos doménméret és a fázisok átlagos doméntávolsága a PTHF tartalom függvényében ($M_{n,PTHF} = 2170$ g/mol).

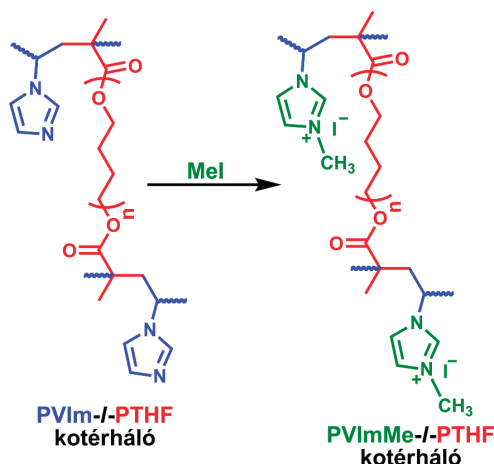
Differenciális pásztázó kalorimetriával (DSC) történt vizsgálatok során azt találtuk, hogy az eddig vizsgált fázisszeparációt mutató kotérhálók két üvegesedési hőmérséklettel (T_g) rendelkeznek. Ez, egyezésben az AFM-mel végzett vizsgálatok eredményeivel, szintén igazolja az amfifil kotérhálók fázisszeparált szerkezetét.¹⁹⁻²² Korábbi vizsgálataink során arra a meglepő eredményre jutottunk, hogy a PVIIm-PTHF kotérhálók esetében a PVIIm komponens T_g -je csökken a PTHF keresztkötő relatív mennyiségének, azaz a térhálósűrűség növekedésével, és ezzel együtt a PVIIm keresztkötések közötti átlagos molekulatömegének (M_c) a csökkenésével.²² Még meglepőbb eredményt

kaptunk, ha a kapott T_g értékeket ábrázoltuk a homopolimerekre ismert Fox-Flory összefüggés szerint ($T_g = T_{g,\infty} - K/M_n$, ahol $T_{g,\infty}$ a végtelen hosszú homopolimer üvegesedési hőmérséklete, K anyagi állandó, M_n pedig a homopolimer számátlag molekulatömege), azaz a PVIIm komponens T_g -jét az $1/M_c$ függvényében, ugyanis függetlenül a PTHF keresztkötő átlagos molekulatömegétől ez az ábrázolás egyenest eredményezett. Ez azt jelenti, hogy a PTHF keresztkötő úgy viselkedik a kotérhálókban mint egy "molekuláris olló", és mintegy elvágva a PVIIm láncokat, azok az üvegesedési átmenet szempontjából úgy viselkednek, mint a megfelelő hosszúságú szabad homopolimer láncok. Ezt az általunk elsőként felismert jelenséget "olló effektus" megjelöléssel neveztük el. Magától értetődő kérdésként merült fel, hogy vajon ez a PVIIm-PTHF kotérhálókra jellemző egyedi jelenség, vagy érvényes-e más kotérhálók esetében is. Ennek felderítése érdekében szisztematikusan kísérleti munkával előállítottunk összetétel és ezzel együtt M_c szempontjából is jól definiált poli(metil-metakrilát)-/poliizobutilén (PMMA-PIB) kotérháló sorozatot öt különböző molekulatömegű metakrilát-telekelikus poliizobutilén (MA-PIB-MA) és metil-metakrilát (MMA) kopolimerizációjával, majd DSC mérésekkel meghatároztuk a komponensek T_g értékeit.²³ Mint a 15. ábrán láthatjuk, a PMMA T_g értékei a kotérhálókban az $1/M_c$ függvényében ebben az esetben is egy egyenesre esnek. Az így kapott egyenes meredekségéből kapott K értékre $4.83 \cdot 10^4$ °Cg/mol adódott, ami igen jó egyezésben van az irodalomban a PMMA homopolimerekre kapott K értékkel ($4.67 \cdot 10^4$ °Cg/mol).²⁴ Ezek az eredmények tehát azt jelentik, hogy újabb példa igazolja az olló effektust a makromolekuláris keresztkötővel kapott, egymással nem elegyedő polimer komponensekből álló kotérhálók esetében. Mindez azt jelenti, hogy joggal feltételezhetjük, miszerint ez egy általános jelenség lehet az ilyen típusú kotérhálók esetében. Erre utalnak jelenleg más összetevőkből álló kotérhálókkal folyamatban lévő vizsgálataink eddigi eredményei is. Mivel a felhasználás szempontjából döntő jelentőséggel bír egy makromolekuláris anyag T_g -je, ezeknek az eredményeknek az ismeretében ebből a szempontból jól tervezhetővé válnak a polimer kotérhálók.

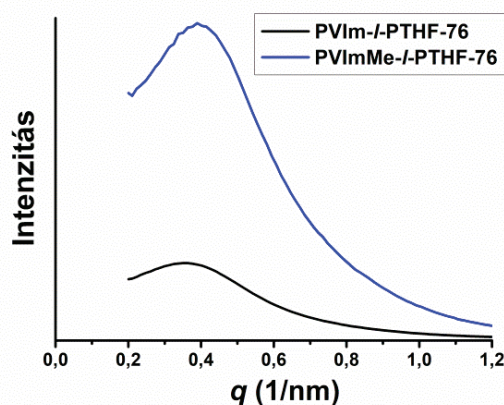


15. Ábra. A poli(metil-metakrilát (PMMA) komponens üvegesedési hőmérséklete (T_g) a poli(metil-metakrilát)-/poliizobutilén (PMMA-PIB) kotérhálókban az $1/M_c$ függvényében.

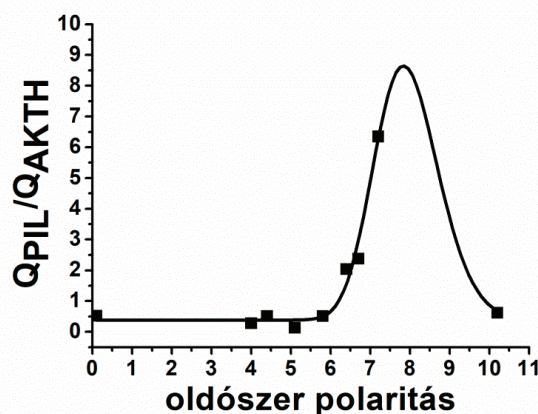
Mint ismeretes, az ionos folyadékok igen széles körű érdeklődést váltottak ki. Napjainkban pedig az olyan polimerek kutatása is előtérbe került, amelyek ionos folyadék tulajdonságú csoportokat tartalmaznak. Ezeket a polimereket poli(ionos folyadék)oknak (PIL = poly(ionic liquid)) hívják.²⁰ Tekintettel arra, hogy a legtöbb ionos folyadék alkilezett imidazon alapszik, megkíséreltünk létrehozni egy eddig a szakirodalomban tudomásunk szerint egyáltalán nem szereplő új anyagot, amely poli(N-vinil-imidazol) alapú kotérháló alkilezésével olyan PIL kotérhálót (PIL-CN = poly(ionic liquid) conetwork) eredményez, amelyben a fentiekben bemutatott nanoszerkezetű elrendezésben foglal helyet az imidazol gyűrűk alkilezésével nyert PIL komponens. Ezt úgy értük el, hogy a nanofázisú PVIm-*l*-PTHF kotérhálót metil-jodiddal kezeltük.²⁰ Ezt a folyamatot mutatja a 16. ábra. Azt találtuk, hogy ez az eljárás nagyfokú alkilezést eredményez, és a létrejövő PIL-CN-ek megtartják a nanofázisszeparált szerkezetet, mint azt az AFM és SAXS mérések eredményei mutatják. Jól tükrözi a PIL-CN-ek nanofázisú szerkezetét az is, hogy a SAXS görbékben (17. ábra) a szórás maximum helye, azaz az átlagos doméntávolság csak kismértékben változik a metilezés hatására. A kapott nanofázisú PIL-CN-ek duzzadási viselkedését összehasonlítottuk a PVIm-*l*-PTHF kotérhálók duzzadási képességével, és nemvárt eredményeket kaptunk. A PIL-CN-ek egyensúlyi duzzadási foka ugyanis több poláros oldószerben is, például víz, alkoholok, acetonitril, kisebbnek adódott, mint a kiindulási kotérhálóké, ugyanakkor olyan apotikus poláros oldószerek esetében, mint a DMSO, DMF és N-metil-pirrolidon (NMP), a PIL-CN-ek szuperabszorbens jelleget mutatnak. Jól tükrözi ezt a különbséget a 18. ábra, mely azt mutatja, hogy a kétféle kotérháló egyensúlyi duzzadásának a hányadosa az oldószerek polaritásának a függvényében egy Gauss-görbével illeszthető maximum görbét eredményez. Megjegyzendő, hogy ebben az ábrázolásban az utolsó pont a 10,2 értékű polaritással rendelkező vízhez tartozik. A PIL-CN-ek ilyen típusú különleges viselkedése többféle új alkalmazás előtt nyithatja meg az utat a gyógyásztól a környezetvédelemig.



16. Ábra. Poli(ionos folyadék) kotérháló (PIL-CN) előállítás poly(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofuran) kotérháló imidazol gyűrűinek metil-jodiddal történő metilezésével.



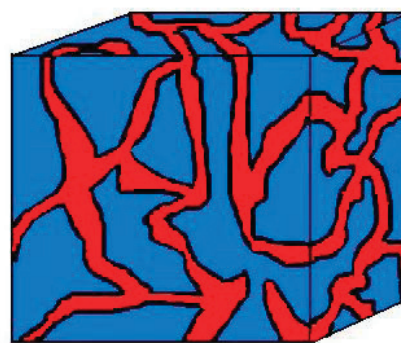
17. Ábra. A kiindulási PVIm-*l*-PTHF (alsó görbe) és metilezett kotérháló (PVImMe-*l*-PTHF, felső görbe) kisszögű röntgenszórási (SAXS) görbéi.



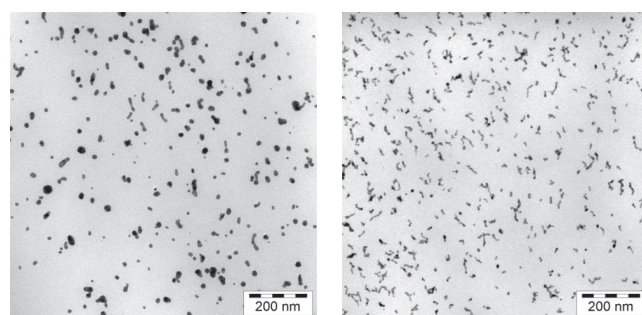
18. Ábra. Az 57 w% PTHF-et tartalmazó PVIm-*l*-PTHF amfil kotérháló (AKTH) és a metilezett származéka (PIL) egyensúlyi duzzadási fokainak a hányadosa ($Q_{\text{PIL}}/Q_{\text{AKTH}}$) az oldószerek polaritásának a függvényében.

Az amfil kotérhálók egyik legérdekesebbnek tűnő csoportjába tartoznak a polielektrolit láncokat tartalmazó kotérhálók. Különösen a poli(met)akrilsavat tartalmazó amfil kotérhálók tűnnek igen érdekes új anyagoknak. Eddigi ismereteink szerint azonban nem létezik hidrofób makromonomereknek, mint például a poliizobutilén (PIB), valamint PTHF és olyan, polielektrolitokat eredményező monomereknek és a belőlük képződő polimereknek közös oldószere, amely lehetővé tenné ilyen típusú kotérhálók közvetlen előállítását. Sikert azonban már korábban apoláris csoporttal, mint például trimetilsziloxi védőcsoporttal rendelkező metakrilsav (trimetoxiszilil-metakrilát) és metakrilát-telekelikus PIB kopolimerizációjával kotérhálót előállítani, és a védőcsoportot savas hidrolízissel a képződött kotérhálóban eltávolítani, amely poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén (PMMA-*l*-PIB) kotérhálót eredményezett.²⁵ Tekintettel azonban arra, hogy a trimetoxiszilil védőcsoport könnyen hidrolizálódik már levegő nedvességének hatására is, 1-etoxietil-védőcsoporttal rendelkező monomerekkel is megkíséreltük amfil kotérhálók előállítását metakrilát-telekelikus PIB keresztkötővel. Ez mind metakrilsav,²⁶

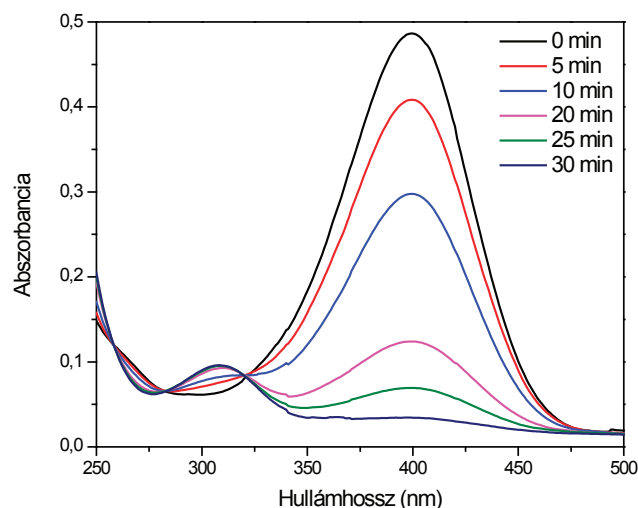
a megfelelő fém nanorészecskéket eredményezte. Mint az a 22. ábrán látható, az így kapott, arany nanorészecskéket tartalmazó kotérhálók transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvétele egyértelműen igazolja az arany nanorészecskék létrejöttét. A kotérhálók hidrofil PDMAAm fázisában képződött arany nanorészecskék mérete a 10 nm körüli tartományba esik, ami megfelel a PDMAAm fázis átlagos méretének, igazolva ezzel a nanoreaktor koncepciónk működőképességét. Hasonló eredményre jutottunk ezüst nanorészecskéket tartalmazó kotérháló alapú nanohibridek előállításakor is. Mint ismert, a nemesfémek makroszkópikus méretben a legtöbb kémiai reakció szempontjából inert anyagként viselkednek, nanoméretű részecskéik azonban jelentős kémiai aktivitást mutatnak, többek között katalitikus hatással is rendelkeznek többféle reakcióban is. Emiatt igen széles körben kutatás tárgyát képezi a fém nanorészecskék katalitikus aktivitásának a vizsgálata. Elsősorban kolloidok által stabilizált nanorészecskéket vizsgáltak eddig. Ezeknek megvan azonban az a hátránya, hogy nehezen távolíthatók el a reakcióközelebről, valamint könnyen előfordulhat aggregációjuk és szedimentációjuk. Az amfifil kotérhálókon alapuló nanohibridek azonban makroszkópikus méretű, könnyen kezelhető anyagok, amelyek esetében nem lépnek fel a kolloidok által stabilizált nanorészecskékénél tapasztalható problémák. Ezzel kapcsolatban meg kell jegyeznünk, hogy a stabilizáló anyagok, többek között polimerek, szerkezetének előnyös megválasztásával elérhető a szervesetlen nanorészecskék nagyfokú stabilitása. Erre mutatnak egyedülálló példát a Szegedi Egyetem munkatársaival folytatott együttműködésünk során kváziélő atomátadásos gyökös polimerizációval (ATRP = Atom Transfer Radical Polymerization) előállított poli(poli(etilén-glikol)-metakrilát-*ko*-akrilsav) kopolimerekkel kapott eredmények, melyek szerint ezek a kopolimerek szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskék nagyfokú és hosszútávú stabilitását eredményezték, amelyek így biológiai alkalmazást nyerhetnek, például mint MRI kontrasztanyagok.³⁰⁻³² Mint azt példaként a 23. és 24. ábrák mutatják, ezüst nanorészecskéket tartalmazó PDMAAm-*l*-PIB kotérhálók nagy aktivitású katalizátornak bizonyultak a környezetileg káros 4-nitrofenol nátrium-borohidriddel 4-aminofenollá történő redukciójában. Jól látható ezeken az ábrákon, hogy a 4-nitrofenol abszorbanciája fél óra alatt közel nullává csökken, azaz teljessé válik ez a redukciós reakció a kotérháló-ezüst nanohibrid katalitikus hatása következtében. Meg kell említeni, hogy katalizátor hiányában nem következik be ez a redukció hosszabb idő elteltével sem. Ezek az újfajta nanohibridek tehát számos lehetőséget kínálnak akár a környezetszennyezés csökkentésére, akár különféle reakciók hatékony katalizátoraként vagy egyéb speciális, például fotonikai, elektronikai stb. alkalmazásokra.



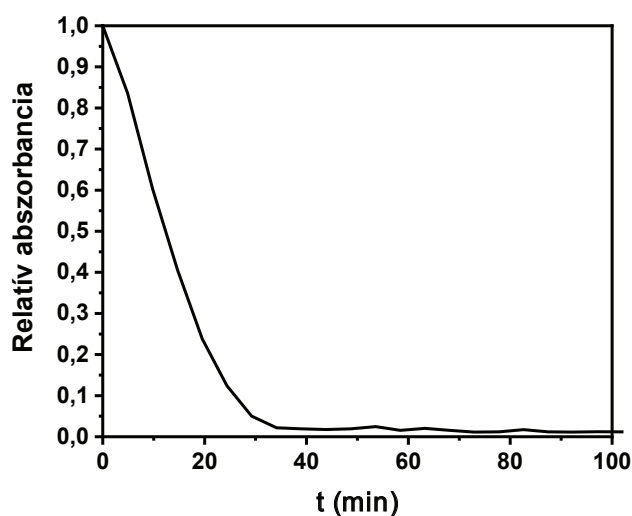
21. Ábra. Nanoreaktornak alkalmas, kölcsönösen folytonos nanofázis szerkezetű kotérháló sématisztikus képe.



22. Ábra. Hidrazinnal (bal oldali kép) és NaBH_4 oldattal (jobb oldali kép) történő redukálás eredményeként kapott, arany nanorészecske tartalmazó poli(N,N-dimetil-akrilamid)-/*l*-poliizobutilén (PDMAAm-*l*-PIB) kotérhálók transzmissziós elektronmikroszkópos (TEM) felvételei ($M_{n, \text{PIB}} = 6230 \text{ g/mol}$, $w_{\text{PIB}} = 31 \text{ w\%}$).



23. Ábra. A 4-nitrofenol és nátrium-borohidrid reakcióelegy UV-VIS spektruma a reakcióidő függvényében PDMAAm-*l*-PIB-ezüst nanohibrid katalizátor jelenlétében ($w_{\text{PIB}} = 50 \text{ w\%}$ a kotérhálóban, 4-nitrofenol: $\text{NaBH}_4 = 1:200$).



24. Ábra. A 4-nitrofenol és nátrium-borohidrid reakcióelegy 400 nm-nél mért relatív abszorbananciája a reakcióidő függvényében PDMAAm-*l*-PIB-ezüst nanohibrid katalizátor jelenlétében ($w_{\text{PIB}} = 50$ w% a kotérhálóban, 4-nitrofenol:NaBH₄ = 1:200).

4. Összefoglalás

Az utóbbi években kopolimerekkel és polimer kotérhálókval folytatott kutatásaink főbb eredményeit foglalja össze ez a tanulmány. Ennek során sikeresen valósítottuk meg N-izopropil-akrilamid (NIPAAm) és 3-trimetoxiszililpropil-metakrilát (TMSPMA) gélesedés nélküli kopolimerizációját, amely szol-gél kémiai reakcióra alkalmas termoreszponzív (intelligens) kopolimereket eredményezett. Ezek termoreszponzív viselkedésének tanulmányozása során egy új, eddig nem ismert jelenséget tapasztaltunk, miszerint a szol-gél reakció a kopolimerek kritikus oldhatósági hőmérséklete fölötti hőmérsékleten katalizátor hozzáadása nélkül lejárásodik, és oldhatatlan térhálós polimerek képződnek.

Sikeresen állítottunk elő mindössze egy amin-csoportot tartalmazó monofunkciós hiperelágazásos poliglicerolt (HbPG) glicidol ftálimid/kálium-ftálimid iniciátor rendszerrel kivitelezett anionos gyűrűfelfnyílásos multielágazásos polimerizációjával és azt követő hidrazinos kezeléssel, amellyel végzett vizsgálataink eredményei szerint kiemelkedő sajátosságú, célzott tumorterápiára alkalmas bikonjugátumok előállítására válik lehetővé. HbPG-poli(tetrahidrofuran)-HbPG (HbPG-PTHF-HbPG) szintézise amin-teleklikus PTHF-fel olyan ABA blokk-kopolimereket eredményezett, melyek vízben rosszul oldódó hatóanyagok, például kurkumin, rendkívül hatékony szolubilizáló hordozójának bizonyultak. Azt találtuk, hogy AB típusú HbPG alapú blokk-kopolimerek pedig kiváló stabilizáló hatással rendelkeznek vízben nem diszpergálható biodegradálható polimer, például poli(ϵ -kaprolakton) és poli(tejsav-*ko*-glikolsav), nanorészecskék esetében.

Kutatócsoportunk alapvetően új eredményeket ért el az elmúlt években egymással nem elegyedő, kovalens kémiai kö-

tésekkel összekapcsolt polimer láncokból felépülő polimer kotérhálók kutatása terén. Kimutattuk, hogy az üvegesedési átmenet szempontjából az úgynevezett, korábban csak egy esetben közölt "olló effektus" más felépítésű kotérhálók esetén is érvényes, ami arra utalhat, hogy ez egy általános jelenség a polimer kotérhálók körében. Szisztematikus atomerő mikroszkópos (AFM) vizsgálatokkal felderítettük poli(N-vinil-imidazol)-*l*-poli(tetrahidrofuran) (PVIm-*l*-PTHF) amfilil kotérhálók (AKTH-k) nanofázisszeparált szerkezetét, melynek során azt találtuk, hogy ezek a kotérhálók széles összetétel tartományban kölcsönösen folytonos (kofolytonos), 5-15 nm méretű doménekből álló nanofázisú morfológiával rendelkeznek. Tudomásunk szerint a világon elsőként állítottunk elő PVIm-*l*-PTHF amfilil kotérhálók alkilezésével poli(ionos folyadék) (PIL) kotérhálókat. AFM és kisszögű röntgenszórás (SAXS) mérésekkel ezekről kiderült, hogy megtartják a kiindulási kotérhálókhoz hasonló nanofázisú szerkezetüket és szuperabszorbensként viselkednek bizonyos oldószerek (DMSO, DMF, NMP) esetében. Furcsa, eddig nem ismert módon az oldószer polaritás függvényében a PIL kotérhálók relatív egyensúlyi duzzadási fokai jól illeszthetők egy Gauss-görbével. Trimetilszililoxi és 1-etoxietil védőcsoportok alkalmazásával sikeresen állítottunk elő pH-reszponzív poli(metakrilsav)-*l*-poliizobutilén (PMAA-*l*-PIB) és poliakrilsav-*l*-poliizobutilén polielektrolit kotérhálókat. A pH-reszponzív tulajdonságuk alapján létrehoztunk egy pH-szelep prototípusát. A PMAA-*l*-PIB hidrogéljeivel kapcsolatban olyan eredményeket kaptunk, miszerint szemben a homopolimer polielektrolit gélekkel, a polielektrolit kotérhálók esetén nem következik be még viszonylag nagy kalcium ion koncentrációknál sem gélkollapszus, ami lehetőséget biztosít széleskörű orvosi biológiai felhasználásukra. A nanofázisú kotérhálókról igazoltuk, hogy szelektív duzzasztással nanoreaktorként működnek, és a kiválasztott fázisban lezajló reakciókkal eddig nem ismert, újszerű, speciális nanohibridek hozhatók létre. Sikeresen előállítottunk kotérháló-ezüst és kotérháló-arany nanohibrideket. Azt találtuk, hogy a kotérháló-ezüst nanohibridek kiváló, többször felhasználható katalizátorai a környezetileg káros nitrofenol redukciójának. Együttműködésben a Szegedi Egyetem munkatársaival azt találtuk, hogy kvázielő atomátadási gyökös polimerizációval (ATRP) előállított poli(poli(etilén-glikol)-metakrilát-*ko*-akrilsav) kopolimerek hatékony stabilizátorai szuperparamágneses vas-oxid nanorészecskéknél, amely lehetőséget teremthet ezek MRI kontrasztanyagként történő felhasználására.

Összegzésül megállapíthatjuk, hogy a kutatócsoportunkban az elmúlt időszakban előállított új makromolekuláris anyagok és az elért új eredmények előrevetítik ezeknek az új anyagoknak a széles felhasználási lehetőségeit a gyógyásztól az energetikáig és környezetvédelemig.

Köszönetnyilvánítás

Hálás köszönettel tartozom a kutatócsoportunk munkájában résztvevő minden eddigi és jelenlegi munkatársamnak, hallgatóknak és diákoknak. Külön köszönöm a közös munkát és közös erőfeszítéseinket azoknak, akikkel együtt dolgozhattam az elmúlt fél évtizedben: Aiman Aitkazina, Aldilene Santos Franca, Alexin Balázs, Alexy Andrea, Bajcsi Áron, Becsei Bálint, Bencskó György, Bisztrán Márk, Domján Attila, Erdős Mátyás, Érsek Gábor, Fecske Dóra, Fejér Máté, Fodor Csaba, György Csilla, Ignáth Tamás, Kali Gergely, Kalocsai Dániel, Kasza György, Koronka Dániel, Kovács Ervin, Lontay Dávid, Menyhért Balázs, Mészáros Márton, Mohácsi Attila, Néder Anita, Nádor Attila, Osváth Zsófia, Pásztói Balázs, Pásztor Szabolcs, Petróczy Anna, Podlaviczki Blanka, Réti Zsombor, Sármezey Bence, Sasvári Gergő, Sóvári Beatrix, Stumphäuser Tímea, Szabari Zsolt, Szabó Ákos, Szanka István, Szarka Györgyi, Szőke Anita, Tóth Tamás, Varga Bence, Verebélyi Klára, Závoczki László, Zvekán Fanni. Köszönöm munkahelyem (MTA TTK, TTK) minden munkatársának és vezetőinek, hogy munkánkat segítették, támogatták, közülük különösen a következőknek: Buday László, Keserű György Miklós, Pokol György, Szépvölgyi János, Tompos András. Együttműködő hazai és külföldi partnereinknek, közülük is különösen a következőknek ezúton is köszönöm az eredményes közös munkát: Ábrahám Ágnes, Bánhegyi Péter, Bocz Katalin, Dmitrij Bondarev, Bösze Szilvia, Csiszár Emília, Gyulai Gergő, Hajós Szilárd, Hegedüs Imre, Horváti Kata, Illés Erzsébet, Inzelt György, Karger-Kocsis József, Kállay-Menyhárd Alfréd, Karsai Péter, Kerényi Péter, Benjamin Kerscher, Kéki Sándor, Kiss Éva, Köhidai László, Kun Róbert, Lajkó Eszter, Láng Orsolya, Madarász János, Marosi György, Marossy Kálmán, Medzihradsky-Schweiger Hedvig, Mihály Judith, Mező Gábor, Molnár Andor, Molnár Péter, Jaroslav Mosnacek, Katarina Mosnácková, Németh Péter, Rolf Mülhaupt, Nagy Endre, Nagy Gábor, Nagy Nóra, Neurórh Katalin, Pethő Lilla, Pomlányi Péter, Pomozi István, Ronkay Ferenc, Semperger Orsolya, Szabó Ilona, Szabó Márk, Száz Dénes, Szabó Gábor, Tamás-Bényei Péter, Ralf Thomann, Yi Thomann, Tombácz Etelka, Tóth Ildikó, Tobias Tröschler, Vargha Viktória, Varga Zoltán, Wacha András, Zsuga Miklós. Köszönöm a kutatásaink anyagi támogatását a következő intézményeknek és programoknak: Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (NKTH) (K81592, K112094, NN116252, NN129366), BIONANO_GINOP-2.3.2-15-2016-00017 program, Európai Unió Regionális Program (EU-HUSK), European Research Area Chemistry (ERA-Chemistry) program, Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), HunProtEx program, MedInProt program.

Irodalomjegyzék

1. Staudinger, H. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1920**, 53, 1073-1085. <https://doi.org/10.1002/cber.19200530627>
2. Mülhaupt, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1054-1063. <https://doi.org/10.1002/anie.200330070>
3. Carothers, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 2548-2559. <https://doi.org/10.1021/ja01383a041>
4. Iván, B. *Magyar Tudomány* **2010**, 171, 280-287
5. *Stone Age, Iron Age, Polymer Age*, in "Opportunities in Chemistry", szerk.: Pimentel, G., National Academy of Sciences of the USA, Washington, D. C., **1985**, pp. 47-60. ISBN 978-0-309-03633-7
6. Iván, B. *Magyar Kémiai Folyóirat* **2016**, 122, 5-12.
7. Osváth, Zs.; Iván, B. *Macromol. Chem. Phys.* **2017**, 218, 1600470. <https://doi.org/10.1002/marc.201600724>
8. Osváth, Zs.; Tóth, T.; Iván, B. *Polymer* **2017**, 108, 395-399. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2016.12.002>
9. Osváth, Zs.; Tóth, T.; Iván, B. *Macromol. Rapid Commun.* **2017**, 38, 1600724. <https://doi.org/10.1002/marc.201600724>
10. Kasza, Gy.; Fecske, D.; Gyulai, G.; Horváti, K.; Szabó, M.; Szarka, Gy.; Kiss, É.; Domján, A.; Bösze, Sz.; Iván, B. *közlés alatt*
11. Lim, S.-H.; Cha, E.-J.; Huh, J.; Ahn, C.-H. *Macromol. Chem. Phys.*, **2009**, 210, 1734-1738. <https://doi.org/10.1002/macp.200900217>
12. Kasza, Gy.; Gyulai, G.; Ábrahám, Á.; Szarka, Gy.; Iván, B.; Kiss, É. *RSC Adv.* **2017**, 7, 4348-4352. <https://doi.org/10.1039/C6RA27843D>
13. Nagy, N. Zs.; Varga, Z.; Mihály, J.; Kasza, Gy.; Iván, B.; Kiss, É. *EXPRESS Polym. Lett.* **2020**, 14, 90-10. <https://doi.org/10.3144/expresspolymlett.2020.8>
14. Kasza, Gy.; Kali, G.; Domján, A.; Pethő, L.; Szarka, Gy.; Iván, B. *Macromolecules*, **2017**, 50, 3078-3088. <https://doi.org/10.1021/acs.macromol.7b00413>
15. Pethő, L.; Kasza, Gy.; Lajkó, E.; Lang, O.; Köhidai, L.; Iván, B.; Mező, G. *Soft Matter* **2020**, 16, 5759-5769. <https://doi.org/10.1039/D0SM00428F>
16. *Amphiphilic Polymer Co-networks: Synthesis, Properties, Modelling and Applications*, Ed., Patrickios, C. S., The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2020** ISBN 978-1-78801-370-3
17. Fodor, Cs.; Stumphäuser, T.; Iván, B. "Poly(N-vinylimidazole)-Based Nanostructured Amphiphilic Conetworks", in "Amphiphilic Polymer Co-networks: Synthesis, Properties, Modelling and Applications", Ed., Patrickios, C. S.; The Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2020**, pp. 15-46. <https://doi.org/10.1039/9781788015769-00015>
18. Fodor, Cs.; Kali, G.; Iván, B. *Macromolecules* **2011**, 44, 4496-4502. <https://doi.org/10.1021/ma200700m>
19. Fodor, Cs.; Kali, G.; Thomann, R.; Thomann, Y.; Iván, B.; Mülhaupt, R. *RSC Adv.* **2017**, 7, 6827-6834. <https://doi.org/10.1039/C6RA25356C>
20. Stumphäuser, T.; Kasza, G.; Domján, A.; Wacha, A.; Varga, Z.; Thomann, Y.; Thomann, R.; Pásztói, B.; Trötschler, T. M.; Kerscher, B.; Mülhaupt, R.; Iván, B. *Polymers* **2020**, 12, 2292. <https://doi.org/10.3390/polym12102292>
21. Iván, B.; Haraszti, M.; Erdődi, G.; Scherble, J.; Thomann, R.; Mülhaupt, R. *Macromol. Symp.* **2005**, 227, 265-273. <https://doi.org/10.1002/masy.200550926>
22. Fodor, Cs.; Domján, A.; Iván, B. *Polym. Chem.* **2013**, 4, 3714-3724. <https://doi.org/10.1039/c3py00299c>

23. Pásztor, Sz.; Becsei, B.; Szarka, Gy.; Thomann, Y.; Thomann, R.; Mühlhaupt, R.; Iván, B. *Materials* **2020**, *13*, 4822.
<https://doi.org/10.3390/ma13214822>
24. O'Driscoll, K.; Saneyei, R. A. *Macromolecules* **1991**, *24*, 4779-4780.
<https://doi.org/10.1021/ma00015a038>
25. Haraszti, M.; Tóth, E.; Iván, B. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 4952-4958.
<https://doi.org/10.1021/cm061119v>
26. Kali, G.; Iván, B. *Macromol. Chem. Phys.* **2015**, *216*, 605-613.
<https://doi.org/10.1002/macp.201400478>
27. Pásztor, Sz.; Iván, B.; Kali, G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2017**, *55*, 1818-1821.
<https://doi.org/10.1002/pola.28569>
28. Horkay, F.; Tasaki, I.; Basser, P. J. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 195-199.
<https://doi.org/10.1021/bm0056153>
29. Kali, G.; Iván, B. *Eur. Polym. J.* **2016**, *84*, 668-674.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.10.006>
30. Illés, E.; Tombácz, E.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Szabó, Á.; Iván, B. *J. Magn. Magn. Mater.* **2015**, *380*, 132-139.
<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2014.10.146>
31. Illés, E.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Farkas, K.; Földesi, I.; Szabó, Á.; Iván, B.; Tombácz, E. *Nanomaterials* **2018**, *8*, 776.
<https://doi.org/10.3390/nano8100776>
32. Illés, E.; Szekeres, M.; Tóth, I. Y.; Szabó, Á.; Iván, B.; Turcu, R.; Vékás, L.; Zupkó, I.; Jaics, E.; Tombácz, E. *J. Magn. Magn. Mater.* **2018**, *451*, 710-720.
<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2017.11.122>

Polymer conetworks and copolymers: from chameleon gels to intelligent drug carriers and nanocatalysts

This study summarizes our research achievements obtained in the course of recent years. The gel-free copolymerization of N-isopropylacrylamide (NIPAAm) and 3-trimethoxysilylpropyl methacrylate (TMSPMA) was successfully accomplished, which resulted in thermoresponsive (intelligent) copolymers capable of sol-gel reaction for obtaining various novel polymer structures. The investigation of the thermoresponsive behavior of the NIPAAm-TMSPMA copolymers resulted in the observation of a phenomenon not known previously, according to which the sol-gel reaction takes place without the addition of any catalyst above the critical solution temperature of the copolymers resulting in insoluble crosslinked polymers.

Hyperbranched polyglycerol (HbPG) with one amine functionality was successfully synthesized by the anionic ring-opening multibranching polymerization of glycidol with the phthalimide/potassium-phthalimide initiating system followed by treatment with hydrazine monohydrate. Our investigations showed that the monoamine functional HbPG is an excellent conjugating agent for peptide bioconjugates with receptor targeting moieties connected to antitumor agents. The synthesis of HbPG-poly(tetrahydrofuran)-HbPG (HbPG-PTHF-HbPG) ABA block copolymers with amine-telechelic PTHF macroinitiators resulted in nanomicrogels in aqueous media, which proved to be outstanding solubilizing materials for water insoluble compounds and drugs, such as curcumin. It has been found by us that AB-type amphiphilic block copolymers of HbPG are excellent stabilizing agents for nanoparticles of water-insoluble nanoparticles of biocompatible polymers, such as poly(ϵ -caprolactone) and poly(lactic/glycolic acid).

Our research group has achieved several fundamentally new research results in the course of the investigations of polymer conetworks composed of covalently bonded, otherwise immiscible polymer chains. It has been found that the so-called "scissor effect" related to the glass transition temperature of the crosslinked chains in conetworks, reported for one conetwork type previously, is valid in another conetwork series as well. This indicates that this phenomenon is most likely a general property of polymer conetworks. With systematic atomic force microscopy (AFM) investigations on poly(N-vinylimidazole)-*l*-poly(tetrahydrofuran) (PVIm-*l*-PTHF) conetworks, it has been revealed that the immiscible polymer components form nanophases with 5-15 nm domain sizes, and bicontinuous (cocontinuous) nanophasic morphology exists in broad composition ranges in these conetworks.

To the best of our knowledge, poly(ionic liquid) (PIL) conetworks were obtained by us first time by the alkylation of the imidazole moieties in the PVIm-*l*-PTHF conetworks. The results of AFM and small angle X-ray (SAXS) measurements revealed that the PIL conetworks keep the bicontinuous nanophasic morphologies even after the alkylation process. It was found that the new PIL conetworks behave as superabsorbents for aprotic polar solvents, such as DMSO, DMF and NMP. Surprisingly, a so far unknown Gaussian type relationship was observed between the relative equilibrium swelling ratios of the PIL conetworks as a function of solvent polarity.

With the use of trimethylsilyloxy and 1-ethoxyethyl protecting groups, a series of pH-responsive poly(methacrylic acid)-*l*-polyisobutylene (PMAA-*l*-PIB) and poly(acrylic acid)-*l*-polyisobutylene polyelectrolyte conetworks were successfully synthesized. On the basis of the pH-responsive behavior of the PMAA-*l*-PIB conetworks, a pH-valve prototype was successfully assembled and tested. It was found by us that in contrast to homopolymer polyelectrolyte hydrogels, the PMAA-*l*-PIB conetworks do not undergo gel collapse even at relatively high calcium ion concentrations, which provides broad medical application possibilities for these conetworks and their hydrogels. The nanophasic bicontinuous morphology of amphiphilic conetworks were utilized as nanoreactor for the synthesis of specialty nanohybrids by selectively swelling one of the nanophases with reactants and carrying out the reaction inside the swollen nanophase to form nanoparticles. This way, conetwork-silver and conetwork-gold nanohybrids were successfully prepared. It was found that the conetwork-silver nanohybrids are highly efficient, easily recyclable catalysts for the reduction of the environmentally dangerous 4-nitrophenol. As to inorganic nanoparticles, in collaboration with colleagues at the University of Szeged, it was proved that superparamagnetic iron oxide nanoparticles are efficiently stabilized by poly(poly(ethylene glycol) methacrylate-*co*-acrylic acid) random copolymers prepared by quasiliving atom transfer radical polymerization (ATRP). This provides a unique opportunity to apply such effectively stabilized iron oxide nanoparticle dispersions as MRI contrasting agents.

In sum, it can be concluded that the new macromolecular materials developed and the new scientific results obtained in the course of the research activities in our group can be broadly utilized in fields like medical applications, energetics and environmental protection.