

STANISŁAW PENCZEK, TADEUSZ BIELA, GRZEGORZ ŁAPIENIS

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN
ul. H. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź

Gwiaździste i silnie rozgałęzione polietery oraz poliestry

Artykuł dedykowany prof. Edgarowi Bortlowi z okazji jubileuszu 75-lecia.

STAR-SHAPED AND MARKEDLY BRANCHED POLYETHERS AND POLYESTERS

Summary — On the basis of the review of the synthesis, structure, properties and possibility of application of star-shaped and/or branched polyethers and polyesters some results of authors' research have been presented. A new original method of the synthesis of star-shaped and/or branched macromolecules of polyethers, based on poly(ethylene oxide) (PEOX) and diepoxides in the presence of basic catalysts, has been elaborated. In these conditions crosslinked core as microgel coupled with PEOX arms is formed. Such macromolecules, despite a presence of crosslinked fragment, are soluble because of PEOX arms (precursors of branches) connected to microgel. Another problem, studied also by authors' group, is a new method of the analysis of star-shaped polymers. This method consists in using two dimensional liquid chromatography it means combination of LC-CC with SEC. At first the resolution according to the number of end-groups (branches) occurs and then — according to the molecular weights.

Key words: star-shaped and markedly branched polymers, polyethers, polyesters, synthesis, structure, analytical methods, two dimensional liquid chromatography.

Synteza gwiaździstych i/lub rozgałęzionych makrocząsteczek ma już dość długą historię. Najważniejszym dotychczas osiągnięciem w tej dziedzinie było opracowanie metody otrzymywania dendrymerów — rozgałęzionych makrocząsteczek o ściśle powtarzalnych sekwencjach, bez defektów strukturalnych. Ten wieloetapowy proces jest jednak pracochłonny, uciążliwy, a także wymaga na ogół wydzielenia i oczyszczenia produktów kolejnych generacji. Typowe metody syntezy makrocząsteczek polegają natomiast na reakcjach o charakterze statystycznym, a więc otrzymywane produkty nie mają tak doskonale idealnej struktury, jak produkty syntez stopniowych z wydzieleniem i oczyszczeniem produktów pośrednich, ale za to charakteryzują się względnie prostotą otrzymywania.

Polimery gwiaździste i rozgałęzione, otrzymywane z monomerów winylowych, były już wielokrotnie opisywane [1—3], podczas gdy makrocząsteczki o takiej samej strukturze, lecz o łańcuchach zawierających heteroatomy — np. odpowiednie polietery i poliestry, otrzymywane metodami polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ang. *ring-opening polymerization*) — są mniej pozna-

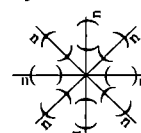
ne. W niniejszym artykule dokonano ogólnego przeglądu znanych metod syntezy i na tym tle przedstawiono oryginalną metodę otrzymywania gwiaździstych i/lub rozgałęzionych makrocząsteczek polieterów. Podobne metody są badane obecnie w zespole autorów w odniesieniu do poliestrów.

Przedstawiono także opracowane przez nas oryginalne metody analizy polimerów gwiaździstych polegające na zastosowaniu chromatografii cieczowej w warunkach krytycznych (LC-CC) i dwuwymiarowej chromatografii cieczowej (2D).

OGÓLNA METODA SYNTEZY GWIAZDZISTYCH, SILNIE ROZGAŁĘZIONYCH MAKROCZĄSTECZEK

Można rozróżnić dwa rodzaje wymienionych w tytule struktur „idealnych”:

a) „idealne” gwiazdy:



(1)

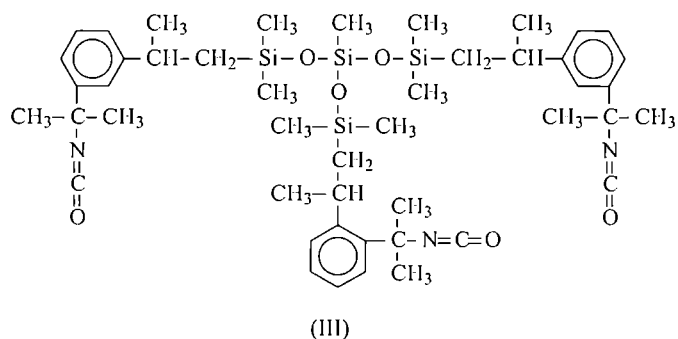
b) „idealne” struktury rozgałęzione:



Istnieje również wielka liczba struktur pośrednich, które zawierają elementy obu typów struktur (I) i (II). Powstają one w wyniku zastąpienia liniowych łańcuchów (ramion) w strukturach (I) elementami rozgałęzień typu (II).

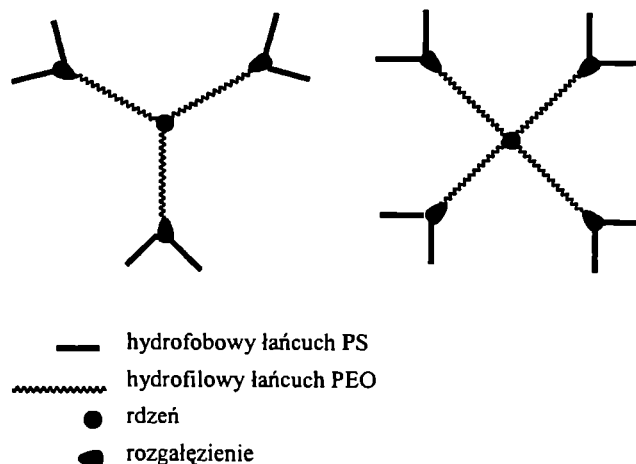
Poniżej przedstawiono kilka przykładów otrzymywania „idealnych” polimerów gwiazdzistych, które były zastosowane do syntezy polieterów i/lub poliestrów [omówione na przykładzie pochodnych poli(tlenku etylenu) (PEOX)].

a) Liniowy prekursor — w którym jedna grupa końcowa jest nieaktywna, a druga reaktywna — reaguje z wielofunkcyjnym środkiem zakońcującym. Powstaje w ten sposób polimer gwiazdzisty o ściśle zdefiniowanej liczbie ramion i rdzeniu powstałym ze środka zakończonego (zwykle małowcząsteczkowego). Metodą tą otrzymano kopolimery gwiazdziste polistyren (PS)/poli(tlenku etylenu) (PEOX) o 4 ramionach (PS)₂(PEOX)₂, stosując jako środek zakończeniowy SiCl₄, lub o 3 ramionach (PS)₂(PEOX), gdy środek zakończeniowy stanowił CH₃SiCl₃ [4]. W wyniku reakcji wielofunkcyjnych izocyjanianów [np. trójfunkcyjnego izocyjanianu o wzorze (III)] z monometylowym eterem glikolu polioksyetylenowego (MPEG) otrzymano polimery gwiazdziste o 3 i 4 ramionach [5, 6]:



b) Inna zbliżona metoda polega na reakcji wielofunkcyjnego inicjatora z monomerem, np. z tlenkiem etylenu (EOX). Aktywnymi centrami są tutaj przeważnie poli-alkoholany metali alkalicznych. W taki sposób otrzymywano polimery gwiazdziste różniące się liczbą ramion zbudowanych z homopolimeru PEOX [7] oraz kopolimerów PS-*b*-PEOX [8, 9] lub PEOX-*b*-PS [10]. Rozwinięcie tej metody pozwoliło na syntezę kopolimerów PEOX-*b*-PS o budowie zbliżonej do dendrymerowej [10]. Rysunek 1 przedstawia schematycznie budowę dwóch dendrymerycznych kopolimerów blokowych PS-*b*-PEOX o 3 i 4 ramionach z PEOX.

c) Znana jest również metoda określana zwrotem „najpierw ramię”, która polega na reakcji aktywnego



Rys. 1. Przykłady schematycznej budowy dendrymerycznych kopolimerów blokowych PS-*b*-PEOX

Fig. 1. Examples of schematic structures of dendrimeric block copolymers PS-*b*-PEOX

jednofunkcyjnego prekursora ze związkiem tworzącym większą liczbę centrów aktywnych. Została ona opracowana w odniesieniu do układu polistyren/diwinylbenzen (PS/DVB) [3, 11, 12]. W metodzie tej [w przeciwieństwie do metody przedstawionej w punkcie a)] w wyniku szeregu reakcji równoległo-następczych tworzy się rdzeń, od którego odchodzą ramiona prekursora. Powstają makrocząsteczki gwiazdziste (rozgałęzione) o różnej liczbie ramion, które na powierzchni rdzenia mają rozmieszczone aktywne centra zdolne do dalszych reakcji. W przypadku MPEG jako związki tworzące większą liczbę centrów aktywnych zastosowaliśmy diepoksydy [13]. Ten wariant został omówiony w dalszym tekście.

d) Pewnym uproszczeniem powyższych metod jest synteza wielofunkcyjnego inicjatora w reakcji inicjatora jednofunkcyjnego ze związkiem zawierającym wiele reaktywnych grup. Powstaje w ten sposób wielofunkcyjny inicjator o znacznych wymiarach cząsteczki, który z tego powodu nie ma tendencji do asocjacji. W ten sposób otrzymano wieloanionowe rdzenie w polimeryzacji DVB [7, 14] lub 1,3-diizopropenylobenzenu [15], inicjowanej związkami litu (np. *n*-butylolitem). Na tak utworzonym, nadal rozpuszczalnym rdzeniu, został następnie spolimeryzowany tlenek etylenu (EOX). Metodę tę można wykorzystać do syntezy polimerów gwiazdzistych o różnych ramionach (metoda „ramię-rdzeń-ramię”): np. PS-DVB-PEOX [14, 16, 17].

KILKA PRZYKŁADÓW POLIMERÓW GWIAZDZISTYCH NA PODSTAWIE PEOX I INNYCH POLIETERÓW

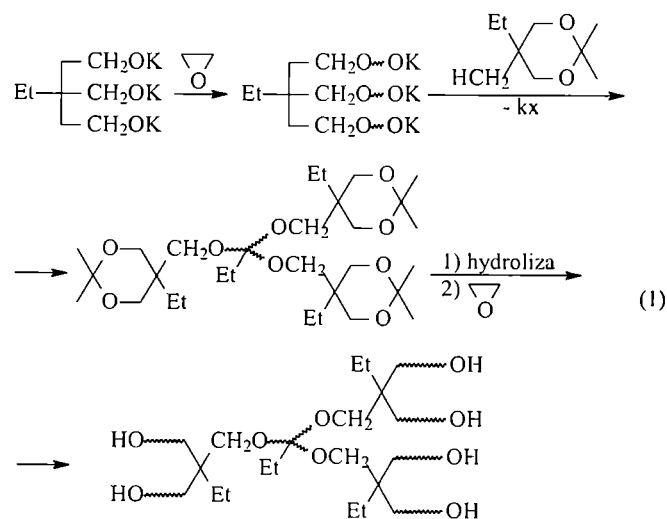
W ofertach handlowych firm, takich jak Polymer Source (Kanada), Aldrich lub Shearwater Polymers (USA), występują polimery gwiazdziste PEOX o różnej liczbie ramion (np. 3, 4, 6, 8), zawierające na końcach

ramion różne grupy funkcyjne: hydroksylowe, karboksylowe, aminowe, sulfonowe.

Wyjątkowo interesującymi produktami handlowymi są kopolimery PEOX z polilaktydem (PLA), ponieważ PEOX jest biogodny, a PLA nie tylko biogodny, ale również biodegradowalny. Firma Polymer Source oferuje np. czteroramienne kopolimery gwiazdziste o ramionach zbudowanych z PEOX-*b*-PLA oraz z PEOX i poli(ϵ -kaprolaktonu) (PCL).

Trój- i czteroramienne kopolimery gwiazdziste PEOX-*b*-PLA oraz PEOX-*b*-PCL otrzymano stosując jako inicjatory alkoholany trimetylopropanu i pentaerytrytu [18]. Celem syntezy było zbadanie wpływu struktury takich kopolimerów na właściwości termiczne oraz fizyczne w porównaniu z właściwościami liniowymi kopolimerów blokowych. Jako inicjator zastosowano również handlowy czteroramienno gwiazdzisty PEOX, którego ramiona przekształcono w kopolimery blokowe PEOX-*b*-PLA oraz PEOX-*b*-(PLA-poliglikolid) [metoda c)] [19]. Trójramienny polimer gwiazdzisty polilaktydu otrzymany z alkoholany gliceryny przekształcono w kopolimer o ramionach PLA-*b*-MPEG, postępując wg metody a) [20].

Znane są również przykłady syntezy gwiazdzistych, silnie rozgałęzionych homopolimerów tlenku etylenu; przykład takiej wieloetapowej syntezy przedstawia równanie (1). Na każdym kolejnym etapie podwaja się



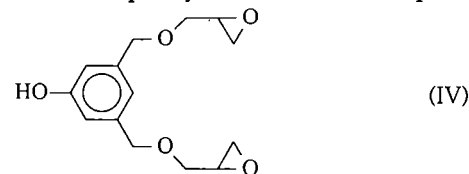
X = Cl, I

liczba ramion, a ich długość może być dowolnie regulowana liczbą użytych cząsteczek monomeru. Ponieważ inicjowanie i propagacja przebiegają ze zbliżoną szybkością, więc rozkład ciężarów cząsteczkowych każdego ramienia jest na każdym etapie zbliżony do rozkładu Poissona [21].

Fréché i współpr. otrzymali szereg polimerów zbudowanych z dendrymerowych polieterów aromatycznych połączonych liniowym [22, 23] lub gwiazdzistym PEOX [24]. Otrzymali oni również gwiazdziste, silnie rozgałęzione polieteru aromatyczne o rdzeniu dendry-

merowym, do których przyłączyli MPEG oraz związki biologicznie czynne: cholesterol, fenyloalaninę i tryptofan [25].

Syntetyzowano również silnie rozgałęzione polieteru w reakcji kondensacji pochodnych MPEG z 3,5-dihydroksybenzoanem metylu [26], w polimeryzacji 3-etylo-3-hydroksy metylooksetanu [27, 28], w reakcji trioli z diepoksydem (1,2,7,8-diepoksyoktanem) [29], w poli-



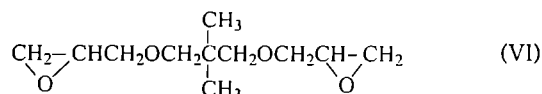
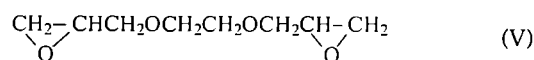
meryzacji diglicydowego eteru floroglucyniny (IV) [30] oraz w polimeryzacji glicydolu [31–33].

NOWA METODA SYNTEZY SILNIE ROZGAŁĘZIONEGO POLIMERU GWIAZDZISTEGO Z PEOX I DIEPOKSYDU

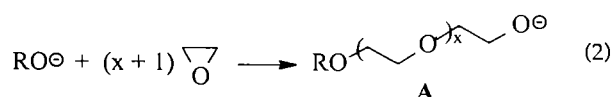
Dotychczas nie były znane gwiazdziste polimery zawierające PEOX i zbudowane wyłącznie z elementów hydrofilowych, a więc takie, w których ramiona i rdzeń miałyby właściwości hydrofilowe. W naszych pracach zastosowaliśmy trój etapową metodę syntezy (ramię I-rdzeń-ramię II), która nie wymaga wyodrębniania produktów przejściowych. Ramiona są zbudowane z łańcuchów EOX, a rdzeń ze związku diepoksydowego [13, 34], który może być eterem diglicydowym PEOX.

Umożliwia to otrzymanie ramion pierwszej i drugiej generacji o jednakowej lub różnej długości, a dobór odpowiedniego czynnika zakończonego pozwala na wprowadzenie różnych grup końcowych do drugiej generacji ramion. Dzięki tej metodzie można również syntetyzować polimery o odmiennej budowie chemicznej ramion.

Poniżej przedstawiono schematycznie przebieg syntezy polimeru gwiazdzistego zbudowanego z PEOX [13], w którym rdzeń jest pochodną diglicydowego eteru glikolu etylenowego (EDGE) (V) albo glikolu neopentylowego (EDGNP) (VI). Możliwe są różne inne warianty.



Etap a: synteza prekursora (I generacja ramion)



Na etapie a otrzymywano więc liniowe makrocząsteczki (zwane dalej prekursorami) w wyniku anionowej polimeryzacji tlenku etylenu w roztworze THF. Jako inicjatory stosowano *t*-BuOK, *t*-BuOCs oraz

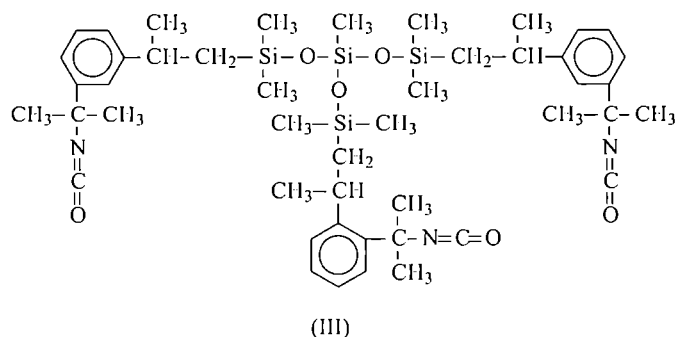
b) „idealne” struktury rozgałęzione:



Istnieje również wielka liczba struktur pośrednich, które zawierają elementy obu typów struktur (I) i (II). Powstają one w wyniku zastąpienia liniowych łańcuchów (ramion) w strukturach (I) elementami rozgałęzień typu (II).

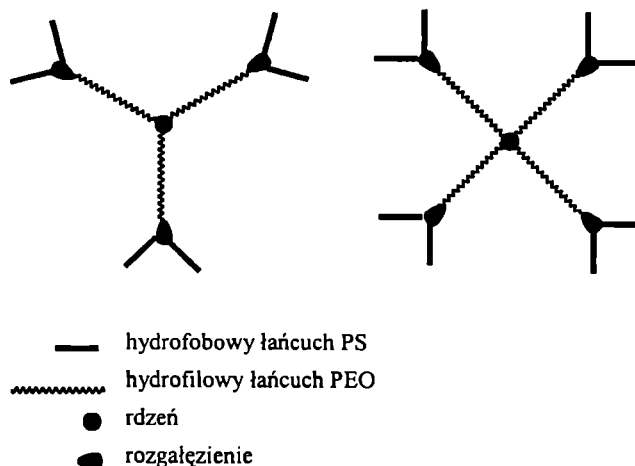
Poniżej przedstawiono kilka przykładów otrzymywania „idealnych” polimerów gwiazdzistych, które były zastosowane do syntezy polieterów i/lub poliestrów [omówione na przykładzie pochodnych poli(tlenku etylenu) (PEOX)].

a) Liniowy prekursor — w którym jedna grupa końcowa jest nieaktywna, a druga reaktywna — reaguje z wielofunkcyjnym środkiem zakońcującym. Powstaje w ten sposób polimer gwiazdzisty o ściśle zdefiniowanej liczbie ramion i rdzeniu powstałym ze środka zakończonego (zwykle malocząsteczkowego). Metodą tą otrzymano kopolimery gwiazdziste polistyren (PS)/poli(tlenku etylenu) (PEOX) o 4 ramionach (PS)₂(PEOX)₂, stosując jako środek zakończone SiCl₄, lub o 3 ramionach (PS)₂(PEOX), gdy środek zakończone stanowił CH₃SiCl₃ [4]. W wyniku reakcji wielofunkcyjnych izocyjanianów [np. trójfunkcyjnego izocyjanianu o wzorze (III)] z monometylowym eterem glikolu polioksyetylenowego (MPEG) otrzymano polimery gwiazdziste o 3 i 4 ramionach [5, 6]:



b) Inna zbliżona metoda polega na reakcji wielofunkcyjnego inicjatora z monomerem, np. z tlenkiem etylenu (EOX). Aktywnymi centrami są tutaj przeważnie poli-alkoholany metali alkalicznych. W taki sposób otrzymywano polimery gwiazdziste różniące się liczbą ramion zbudowanych z homopolimeru PEOX [7] oraz kopolimerów PS-*b*-PEOX [8, 9] lub PEOX-*b*-PS [10]. Rozwinięcie tej metody pozwoliło na syntezę kopolimerów PEOX-*b*-PS o budowie zbliżonej do dendrymerowej [10]. Rysunek 1 przedstawia schematycznie budowę dwóch dendrymerycznych kopolimerów blokowych PS-*b*-PEOX o 3 i 4 ramionach z PEOX.

c) Znana jest również metoda określaną zwrotem „najpierw ramię”, która polega na reakcji aktywnego



Rys. 1. Przykłady schematycznej budowy dendrymerycznych kopolimerów blokowych PS-*b*-PEOX

Fig. 1. Examples of schematic structures of dendrimeric block copolymers PS-*b*-PEOX

jednofunkcyjnego prekursora ze związkiem tworzącym większą liczbę centrów aktywnych. Została ona opracowana w odniesieniu do układu polistyren/diwinylbenzen (PS/DVB) [3, 11, 12]. W metodzie tej [w przeciwieństwie do metody przedstawionej w punkcie a)] w wyniku szeregu reakcji równoległo-następczych tworzy się rdzeń, od którego odchodzą ramiona prekursora. Powstają makrocząsteczki gwiazdziste (rozgałęzione) o różnej liczbie ramion, które na powierzchni rdzenia mają rozmieszczone aktywne centra zdolne do dalszych reakcji. W przypadku MPEG jako związki tworzące większą liczbę centrów aktywnych zastosowaliśmy diepoksydy [13]. Ten wariant został omówiony w dalszym tekście.

d) Pewnym uproszczeniem powyższych metod jest synteza wielofunkcyjnego inicjatora w reakcji inicjatora jednofunkcyjnego ze związkiem zawierającym wiele reaktywnych grup. Powstaje w ten sposób wielofunkcyjny inicjator o znacznych wymiarach cząsteczki, który z tego powodu nie ma tendencji do asocjacji. W ten sposób otrzymano wieloanionowe rdzenie w polimeryzacji DVB [7, 14] lub 1,3-diizopropenylobenzenu [15], inicjowanej związkami litu (np. *n*-butylolitem). Na tak utworzonym, nadal rozpuszczalnym rdzeniu, został następnie spolimeryzowany tlenek etylenu (EOX). Metodę tę można wykorzystać do syntezy polimerów gwiazdzistych o różnych ramionach (metoda „ramię-rdzeń-ramię”): np. PS-DVB-PEOX [14, 16, 17].

KILKA PRZYKŁADÓW POLIMERÓW GWIAZDZISTYCH NA PODSTAWIE PEOX I INNYCH POLIETERÓW

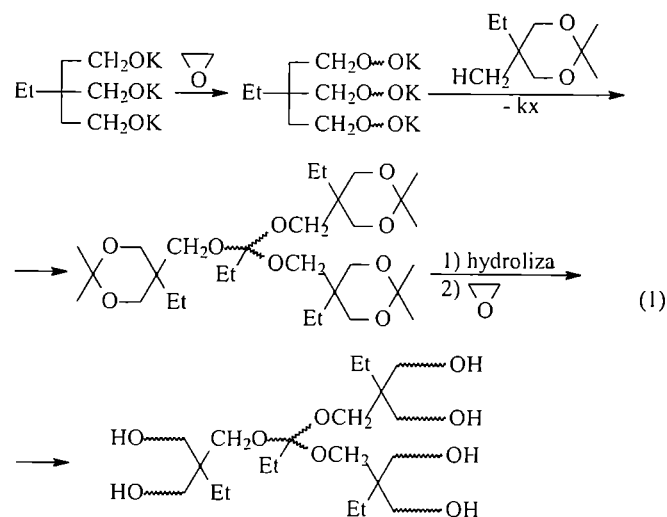
W ofertach handlowych firm, takich jak Polymer Source (Kanada), Aldrich lub Shearwater Polymers (USA), występują polimery gwiazdziste PEOX o różnej liczbie ramion (np. 3, 4, 6, 8), zawierające na końcach

ramion różne grupy funkcyjne: hydroksylowe, karboksylowe, aminowe, sulfonowe.

Wyjątkowo interesującymi produktami handlowymi są kopolimery PEOX z polilaktydem (PLA), ponieważ PEOX jest biogodny, a PLA nie tylko biogodny, ale również biodegradowalny. Firma Polymer Source oferuje np. czteroramiennne kopolimery gwiazdziste o ramionach zbudowanych z PEOX-*b*-PLA oraz z PEOX i poli(ϵ -kapolaktonu) (PCL).

Trój- i czteroramiennne kopolimery gwiazdziste PEOX-*b*-PLA oraz PEOX-*b*-PCL otrzymano stosując jako inicjatory alkoholany trimetylopropanu i pentaerytrytu [18]. Celem syntezy było zbadanie wpływu struktury takich kopolimerów na właściwości termiczne oraz fizyczne w porównaniu z właściwościami liniowymi kopolimerów blokowych. Jako inicjator zastosowano również handlowy czteroramienny gwiazdzisty PEOX, którego ramiona przekształcono w kopolimery blokowe PEOX-*b*-PLA oraz PEOX-*b*-(PLA-poliglikolid) [metoda c)] [19]. Trójramienny polimer gwiazdzisty polilaktydu otrzymany z alkoholu gliceryny przekształcono w kopolimer o ramionach PLA-*b*-MPEG, postępując wg metody a) [20].

Znane są również przykłady syntezy gwiazdzistych, silnie rozgałęzionych homopolimerów tlenku etylenu; przykład takiej wieloetapowej syntezy przedstawia równanie (1). Na każdym kolejnym etapie podwaja się



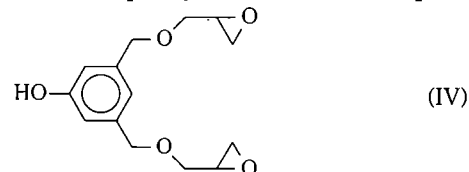
X = Cl, I

liczba ramion, a ich długość może być dowolnie regulowana liczbą użytych cząsteczek monomeru. Ponieważ inicjowanie i propagacja przebiegają ze zbliżoną szybkością, więc rozkład ciężarów cząsteczkowych każdego ramienia jest na każdym etapie zbliżony do rozkładu Poissona [21].

Fréché i wspólnie otrzymali szereg polimerów zbudowanych z dendrymerowych polieterów aromatycznych połączonych liniowym [22, 23] lub gwiazdzistym PEOX [24]. Otrzymali oni również gwiazdziste, silnie rozgałęzione polieteru aromatyczne o rdzeniu dendry-

merowym, do których przyłączyli MPEG oraz związki biologicznie czynne: cholesterol, fenyloalaninę i tryptofan [25].

Syntetyzowano również silnie rozgałęzione polieteru w reakcji kondensacji pochodnych MPEG z 3,5-dihydroksybenzoanem metylu [26], w polimeryzacji 3-etylo-3-hydroksy metylooksetanu [27, 28], w reakcji trioli z diepoksydem (1,2,7,8-diepoksyoktanem) [29], w poli-



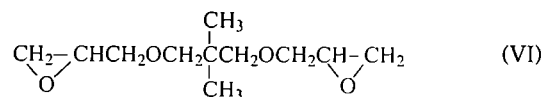
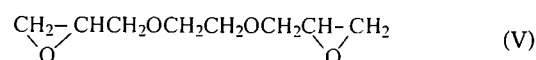
meryzacji diglicydowego eteru floroglucyniny (IV) [30] oraz w polimeryzacji glicydolu [31–33].

NOWA METODA SYNTEZY SILNIE ROZGAŁĘZIONEGO POLIMERU GWIAZDZISTEGO Z PEOX I DIEPOKSYDU

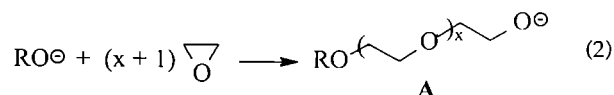
Dotychczas nie były znane gwiazdziste polimery zawierające PEOX i zbudowane wyłącznie z elementów hydrofilowych, a więc takie, w których ramiona i rdzeń miałyby właściwości hydrofilowe. W naszych pracach zastosowaliśmy trójetapową metodę syntezy (ramię I-rdzeń-ramię II), która nie wymaga wyodrębniania produktów przejściowych. Ramiona są zbudowane z łańcuchów EOX, a rdzeń ze związku diepoksydowego [13, 34], który może być eterem diglicydowym PEOX.

Umożliwia to otrzymanie ramion pierwszej i drugiej generacji o jednakowej lub różnej długości, a dobór odpowiedniego czynnika zakończonego pozwala na wprowadzenie różnych grup końcowych do drugiej generacji ramion. Dzięki tej metodzie można również syntetyzować polimery o odmiennej budowie chemicznej ramion.

Poniżej przedstawiono schematycznie przebieg syntezy polimeru gwiazdzistego zbudowanego z PEOX [13], w którym rdzeń jest pochodną diglicydowego eteru glikolu etylenowego (EDGE) (V) albo glikolu neopentylowego (EDGNP) (VI). Możliwe są różne inne warianty.



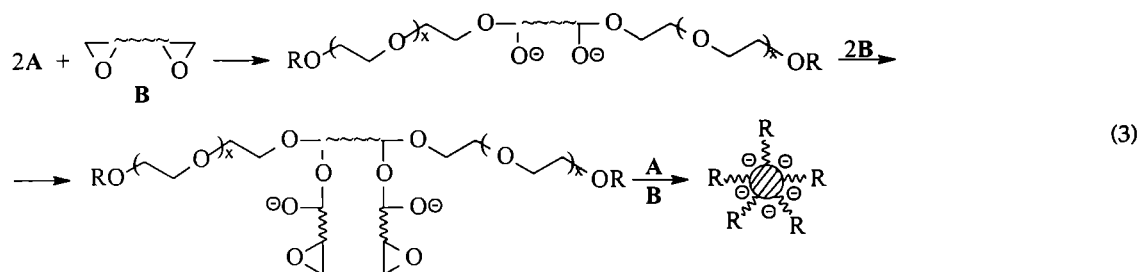
Etap a: synteza prekursora (I generacja ramion)



Na etapie a otrzymywano więc liniowe makrocząsteczki (zwane dalej prekursorami) w wyniku anionowej polimeryzacji tlenku etylenu w roztworze THF. Jako inicjatory stosowano *t*-BuOK, *t*-BuOCs oraz

$\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OK}$. W charakterze prekursora można również wykorzystać inny niż PEOX oligoalkohol, ewentualnie stanowiący produkt handlowy.

Na rysunku 2 przedstawiono przykłady widm ^1H NMR końcowych produktów otrzymanych z każdego etapu syntezy, opublikowane niedawno przez nasz

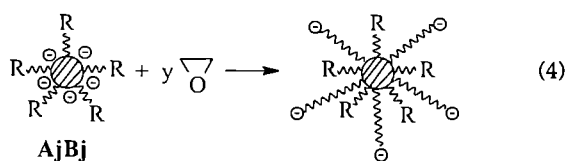


Etap b: synteza polimeru gwiazdowego zbudowanego z ramion i reaktywnego rdzenia z II-rzędowymi grupami alkoksyłowymi i/lub hydroksyłowymi na powierzchni rdzenia [równanie (3)].

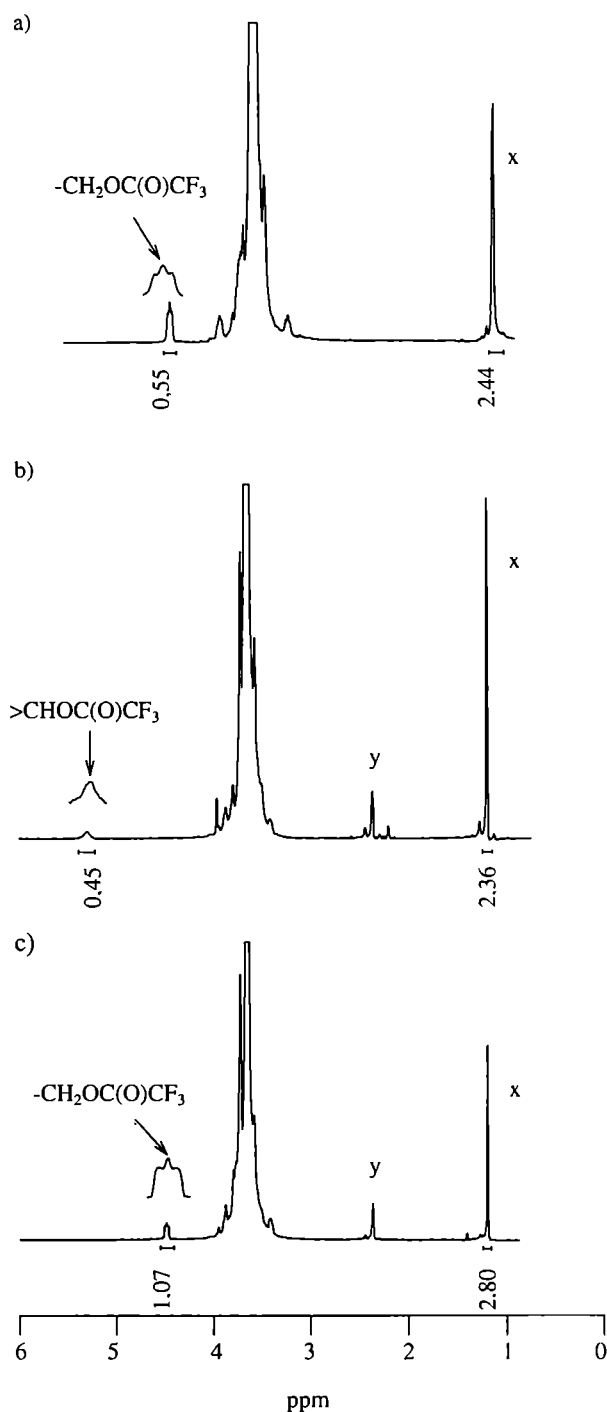
Na etapie b do mieszaniny reakcyjnej zawierającej roztwór oligomerów A wprowadzano związek diepoksydowy B, który w wyniku szeregu reakcji równoległo-następczych tworzył rdzeń polimeru gwiazdowego. Jako związki diepoksydowe stosowano przeważnie eter diglicydowe (V) oraz (VI).

Budowa rdzenia zależy od struktury użytego diepoksydu B i może on być bardziej lub mniej sztywny bądź giętki. Jak już wspomniano, prekursorami były również handlowe MPEG, z których metodą chromatograficzną usunięto niepożądane zanieczyszczenie, czyli dwufunkcyjny glikol polioksyetylenowy (PEG) [34, 35].

Etap c: tworzenie II generacji ramion



Utworzone na tym etapie ramiona (II generacja) zawierały końcowe grupy alkoholowe, które przekształcano w różne grupy funkcyjne: fosforanowe, sulfonowe oraz karboksylowe [13, 34]. Otrzymane w ten sposób silnie rozgałęzione polimery gwiazdowe charakteryzowano różnymi metodami analitycznymi: NMR, SEC, MALDI-TOF. Stosując powyższą metodę uzyskano polimery gwiazdowe o ciężarach cząsteczkowych przekraczających 100 000 (liczba ramion ok. 50) [13].



Rys. 2. Widma ^1H NMR produktów reakcji [w CDCl_3 po dodaniu nadmiaru $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$]: a) po etapie a; b) po etapie b; c) po etapie c; x — grupa końcowa t-BuO-; y — pozostały CH_3COOH

Fig. 2. ^1H NMR spectra of reaction products [in CDCl_3 after addition of excess $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$]: a) after a stage, b) after b stage, c) after c stage; x — t-BuO- end group; y — CH_3COOH residue

zespół [13]. Z utworzonych na etapie **a** makrocząsteczek prekursora w reakcji z $(CF_3CO)_2O$ powstają wyłącznie estry pierwszorzędowych alkoholi: $-CH_2OC(O)CF_3$ ($\delta = 4,5$ ppm) (rys. 2a). Porównanie intensywności sygnałów pochodzących od grup końcowych z intensywnością sygnału pochodzącego od łańcucha głównego ($\delta = 3,64$ ppm) pozwoliło na wyznaczenie ciężarów cząsteczkowych prekursorów. W widmie 1H NMR produktu z etapu **b** po reakcji z $(CF_3CO)_2O$ występuje wyłącznie sygnał o $\delta = 5,3$ ppm charakterystyczny dla estrów drugorzędowych alkoholi $>CHOC(O)CF_3$ (rys. 2b). Brak sygnału pochodzącego od $-CH_2OC(O)CF_3$ ($\delta = 4,5$ ppm) świadczy o całkowitym przekształceniu pierwszorzędowych grup alkoksylowych prekursora w drugorzędowe grupy pochodzące od diepoksydu. Obserwowana przemiana jest wynikiem ataku (na ogół w ponad 90%) grup alkoholowych na mniej podstawiony atom węgla w grupie epoksydowej. Na etapie **c** produkt etapu **b** wystąpił jako inicjator dalszej polimerizacji tlenku etylenu. W widmie 1H NMR produktu końcowego (rys. 2c) występuje znowu tylko sygnał o $\delta = 4,5$ ppm charakterystyczny dla pierwszorzędowych grup alkoksylowych [tak jak na etapie **a**], co oznacza całkowite przekształcenie grup drugorzędowych w pierwszorzędowe, stanowiące grupy końcowe ramion PEOX zbudowanych na rdzeniu.

Ta opisana pokrótce nowa metoda pozwala na syntezę polimerów gwiaździstych metodą ramię I-rdzeń-ramię II. Pierwsza generacja ramion może być złożona z dowolnych oligomerów zakończonych grupami hydroksylowymi, a druga generacja — z polimerów otrzymanych w polimerizacji anionowej odpowiednich monomerów. Można sobie również wyobrazić przekształcenie centrów anionowych w centra kationowe lub rodnikowe. Tak więc, opracowana przez nas i przedstawiona powyżej metoda polimerizacji z otwarciem pierścienia staje się najprostszym sposobem syntezy silnie rozgałęzionych polimerów gwiaździstych o różnych strukturach.

SILNIE ROZGAŁĘZIONE ALIFATYCZNE POLIESTRY — CHARAKTERYSTYKA I METODY SYNTEZY

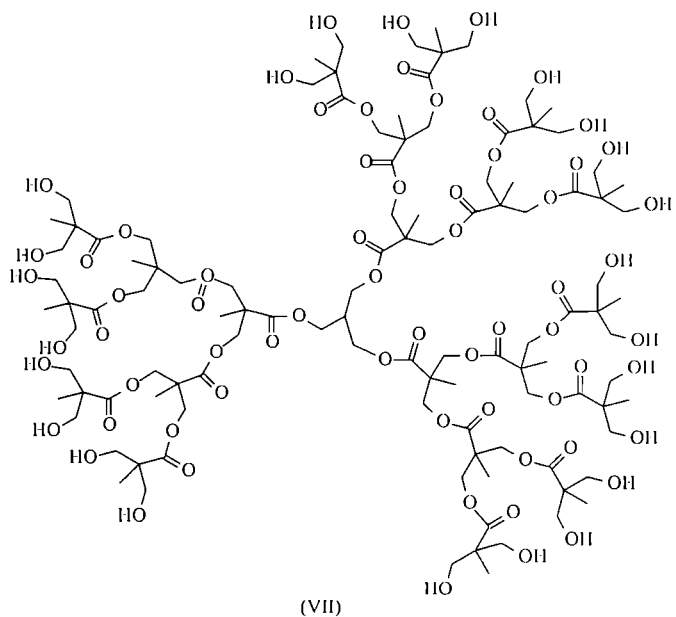
Silnie rozgałęzione poliestry, a więc dendrymery, polimery dendrymeropodobne, oraz polimery gwiaździste i grzebieniowe, wykazują mniejszą objętość hydrodynamiczną, a co za tym idzie mniejszą lepkość w stanie stopionym i niższą temperaturę topnienia, niż odpowiednie polimery liniowe o takim samym ciężarze cząsteczkowym [36, 37]. Niższa temperatura topnienia umożliwia obniżenie temperatury przetwarzania, co ma istotne znaczenie, zwłaszcza w przypadku poliestrów, które nie są zbyt stabilne termicznie [37]. Ze wzrostem liczby rozgałęzień rośnie też liczba grup końcowych, które mogą być odpowiednio modyfikowane w zależności od potrzeb. Makrocząsteczki o strukturze sferycznej, z dużą liczbą powierzchni-

wych grup końcowych stanowią dogodny nośnik leków, a ze względu na dużą adhezję — dobre materiały powierzchniowo-twórcze [38—43].

Jak już wspomniano na wstępie, silnie rozgałęzione poliestry, podobnie jak polietera, można otrzymywać różnymi sposobami. Bardziej wnikliwa analiza danych literaturowych wskazuje, że najczęściej stosowano następujące metody:

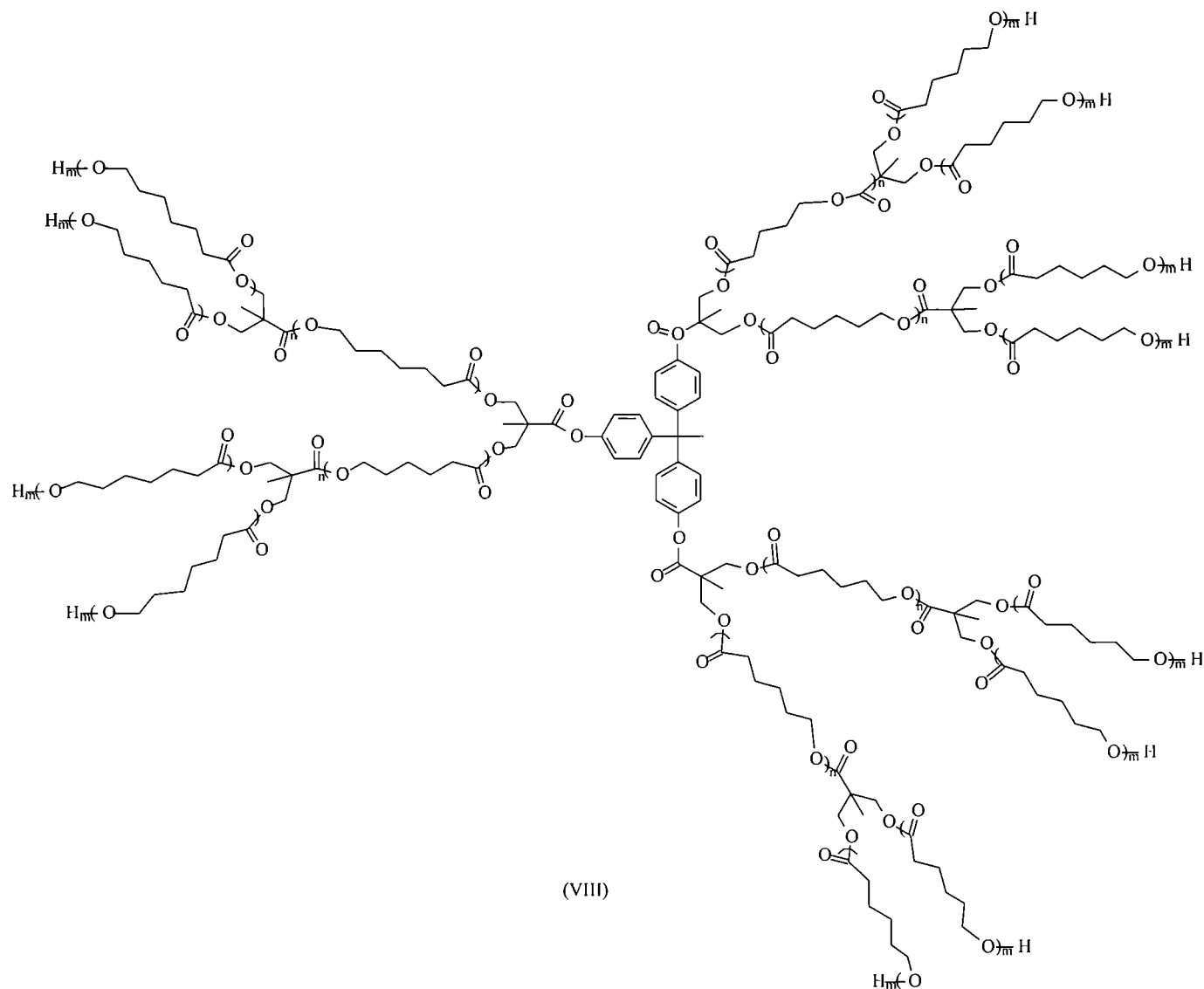
- polikondensacja co najmniej trójfunkcyjnych substratów [44, 45] (metoda niemal niemożliwa do zastosowania w przypadku polieterów),
- polimerizacja inicjowana wielofunkcyjnymi inicjatorami [46—58],
- przyłączenie liniowych poliestrów do wielofunkcyjnego rdzenia,
- kopolimerizacja liniowych poliestrów z bicyklicznymi estrami (przez analogię do kopolimerizacji np. polistyrenu z diwinylobenzenem [13]) [59],
- połączenie wyżej wymienionych metod [60—66].

Najbardziej regularną, symetryczną i kulistą strukturą charakteryzują się poliestry dendrymeryczne [44, 45]. Ich architektura jest ściśle zdefiniowana metodą syntezy. Każda jednostka konstytucyjna dendrymeru stanowi źródło nowego rozgałęzienia, a liczba rozgałę-



zien podwaja się (w przypadku monomeru trójfunkcyjnego) wraz z kolejną generacją dendrymeru [wzór (VII)] [61].

Silnie rozgałęzione, gwiaździste poliestry mogą być dobrym, konkurencyjnym rozwiązaniem w porównaniu ze zmułnymi w syntezie i drogimi dendrymerami. Choć tego typu polimery nie są w pełni symetryczne i zawierają błędy strukturalne, to ich właściwości fizykochemiczne są zbliżone do odpowiednich właściwości dendrymerów [56], natomiast metoda syntezy jest łatwiejsza i tańsza.

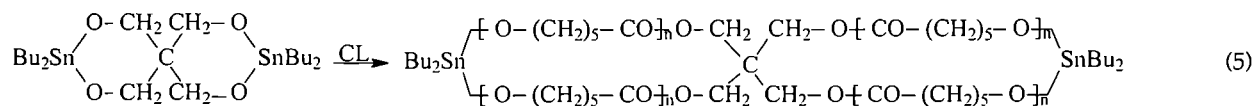


Najbliższe dendrymerom pod względem struktury są dendrymeropodobne polimery gwiaździste (ang. *dendrimer-like star polymers*) stanowiące syntetyczne hybrydy polimerów liniowych i dendrymerów [wzór (VIII)] [62]. Rozgałęzienia pojawiają się na końcach liniowych fragmentów o regulowanej długości, ale z rozkładem ciężarów cząsteczkowych wynikającym z procesu polimeryzacji. Taka metoda syntezy zapewnia wielką różnorodność właściwości tych polimerów (dzięki stosowaniu różnych monomerów), a także różnych stopni polimeryzacji w kolejnych generacjach.

Najbardziej odległe od struktury dendrymerów, ale nadal silnie rozgałęzione i o regulowanej topologii oraz

terze koinicjatorów stosowano takie alkohole wielowodorotlenowe jak gliceryna, trimetylopropan, di(trimetylopropan), pentaerytryt, dipentaerytryt, erytryt, ksylolit, rybitol, sorbitol i inozytol zawierające odpowiednio od 3 do 6 grup hydroksylowych [46–58], ale także oligomeryczne, silnie rozgałęzione poliglicerole o liczbie grup OH do 52 oraz dendrymery różnych generacji, czyli o różnej liczbie końcowych grup hydroksylowych (aż do 48) [45, 57].

Poliestry gwiaździste otrzymano również w wyniku polimeryzacji kaprolaktamu (CL) z powiększeniem pierścienia z zastosowaniem spiroinicjatora (cynowej pochodnej pentaerytrytu):



symetrii zależnej od użytego inicjatora, są polimery otrzymywane w polimeryzacji cyklicznych estrów koinicjowanej alkoholami wielowodorotlenowymi, zwykle wobec oktarianu cynowego jako katalizatora. W charak-

Po hydrolizie powstaje czteroramienny poli(ϵ -kaprolakton) [67].

Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących chemoenzymatycznej syntezy wieloramiennych

poliesterów zawierających rdzenie węglowodanowe [68—70].

Spośród poliesterów alifatycznych największe zainteresowanie budzą polimery otrzymane na podstawie L,L-dilaktydu, ε-kaprolaktanu oraz glikolidu ze względu na ich już wspomnianą biogodność i zdolność do biodegradacji. Dzięki tym właściwościom znalazły one zastosowania biomedyczne, np. jako nici chirurgiczne, układy do transportu leków o przedłużonym działaniu lub też bioresorbowalne elementy do wewnętrznego scalania kości (implanty) [71—82].

Najczęściej stosowaną metodą otrzymywania poliesterów do tych celów jest polimeryzacja cyklicznych monomerów prowadzona w masie w temperaturze przekraczającej temperaturę topnienia monomeru, w obecności odpowiednich inicjatorów, którymi są na ogół związki cyny lub cynku [83—88].

W skali przemysłowej stosowany jest jako inicjator octanian (2-etyloheksanian) cyny(II) — związek chemiczny dopuszczony przez FDA (*Food and Drug Administration*) do kontaktu z żywnością; jego rola w procesie polimeryzacji została niedawno ostatecznie wyjaśniona w naszym zespole.

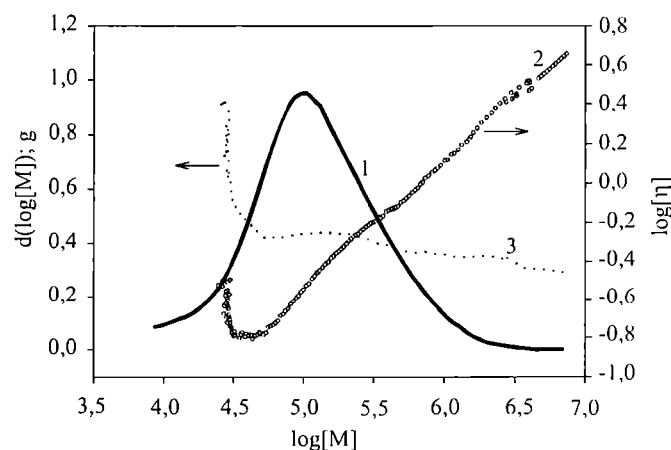
Materiał biomedyczny musi wykazywać odpowiednią trwałość, a więc powinien charakteryzować się dużym ciężarem cząsteczkowym. Typowy wielocząsteczkowy, liniowy poli(L-laktyd) (PLA) jest jednak nietrwały w wysokiej temperaturze, natomiast PLA o wielkim ciężarze cząsteczkowym ma w stanie stopionym bardzo dużą lepkość i wymaga przetwórstwa w wysokiej temperaturze (>200°C [38]), co powoduje częściową degradację polimeru. Zastąpienie poliesterów liniowych polimerami silnie rozgałęzionymi, ale o takich samych wielkich ciężarach cząsteczkowych znacznie ułatwia ich przetwarzanie dzięki zmniejszeniu lepkości stopionego produktu (np. PLA), co umożliwia obniżenie temperatury przetwarzania. Fizyczne starzenie się poliesterów gwiazdzistych jest powolniejsze i zachowują one dobre właściwości mechaniczne dłużej niż odpowiednie poliestry liniowe [89].

METODY ANALIZY SILNIE ROZGAŁĘZIONYCH POLIESTERÓW I POLIESTRÓW

Jednym z podstawowych problemów w badaniu polimerów rozgałęzionych jest znalezienie dogodnych metod analizy ich struktury, ciężarów cząsteczkowych (M) oraz rozkładów M (RCC). Chromatografia z wykluczeniem objętości (SEC) jest tu niewystarczająca, gdyż na objętość hydrodynamiczną makrocząstek o strukturze gwiazdzistej wpływa zarówno M , jak i liczba ramion (architektura). W przypadku polimerów o $M < 10^4$ dogodną metodą analizy jest NMR, ale należy pamiętać, że czasy relaksacji atomów mogą być różne w zależności od ich położenia w rozgałęzionej makrocząsteczce i analiza NMR bez użycia specjalnych technik może prowadzić do błędnych wniosków. Nadal przydatną, choć rzadko stosowaną metodę pomiaru M stanowi osmo-

metria pod warunkiem, że badane polimery nie tworzą agregatów, ale i na tej drodze nie uzyskuje się możliwości oceny stopnia rozgałęzienia.

Strukturę otrzymanych poliesterów badano głównie metodą SEC z potrójną detekcją. W metodzie tej wykorzystuje się dane dostarczane przez detektory (wiskozymetryczny, rozpraszania światła i refraktometryczny). Układ taki pozwala, oprócz bezpośredniego wyznaczenia wartości M i RCC, na wyznaczenie również średnich współczynników kontrakcji objętości (g) i granicznych liczb lepkościowych $[\eta]$ polimerów gwiazdzistych [90]. Stosowaliśmy potrójną detekcję do wyznaczenia w przypadku wzorcowego, liniowego (l) poli(tlenku etylenu) (PEOX) o szerokim RCC zależności $[\eta]_l$ oraz $(R_g)_l$ od $M_{LS(l)}$ (R_g — promień żyrcji, $M_{LS(l)}$ — ciężar cząsteczkowy wyznaczony metodą rozpraszania światła, indeks l dotyczy produktów liniowych). Funkcja ta stanowi wzorzec w analizie syntetyzowanych rozgałęzionych polimerów, w przypadku których mierzy się bezpośrednio zależność $[\eta]_{br}$ i $(R_g)_{br}$ od $M_{LS(br)}$ (indeks br dotyczy produktów rozgałęzionych). Porównanie obu tych zależności pozwoliło na wyznaczenie parametrów $g = (R_g)_{br}/(R_g)_l$ i $g' = [\eta]_{br}/[\eta]_l$, które charakteryzują stopień rozgałęzienia polimeru oraz umożliwiają określenie liczby ramion (f) w polimerach. W przypadku gwiazdzistych silnie rozgałęzionych poliesterów wartości (f) porównano z danymi otrzymanymi z „nomogramów” Rooversa opracowanych w odniesieniu do modelowych gwiazdzistych PEOX o ściśle określonej liczbie ramion [91]. Uzyskano dość dobrą zgodność wartości f oznaczonych obiema metodami. Typowy wykres uzyskany z aparatu firmy Viscotek, podający RCC i zależność parametru g , charakteryzującego stopień rozgałęzienia od M przedstawiono na rys. 3. Zatem, ze wzrostem stop-



Rys. 3. Rozkład ciężarów cząsteczkowych (M , krzywa 1) oraz zależność $[\eta]$ (krzywa 2) i współczynnika kontrakcji g (krzywa 3) od ciężaru cząsteczkowego polimeru gwiazdzistego PEOX ($M_n = 47\ 100$; $M_w = 148\ 400$)

Fig. 3. Molecular weight distribution (M , curve 1) and dependences of $[\eta]$ (curve 2) and contraction factor g (curve 3) versus molecular weight of star-shaped polymer PEOX ($M_n = 47\ 100$; $M_w = 148\ 400$)

nia polimeryzacji maleje wartość współczynnika g , co oznacza zwiększenie stopnia rozgałęzienia makrocząstek. Bardziej dokładny opis metody i wyniki licznych pomiarów zostaną opublikowane oddzielnie [92].

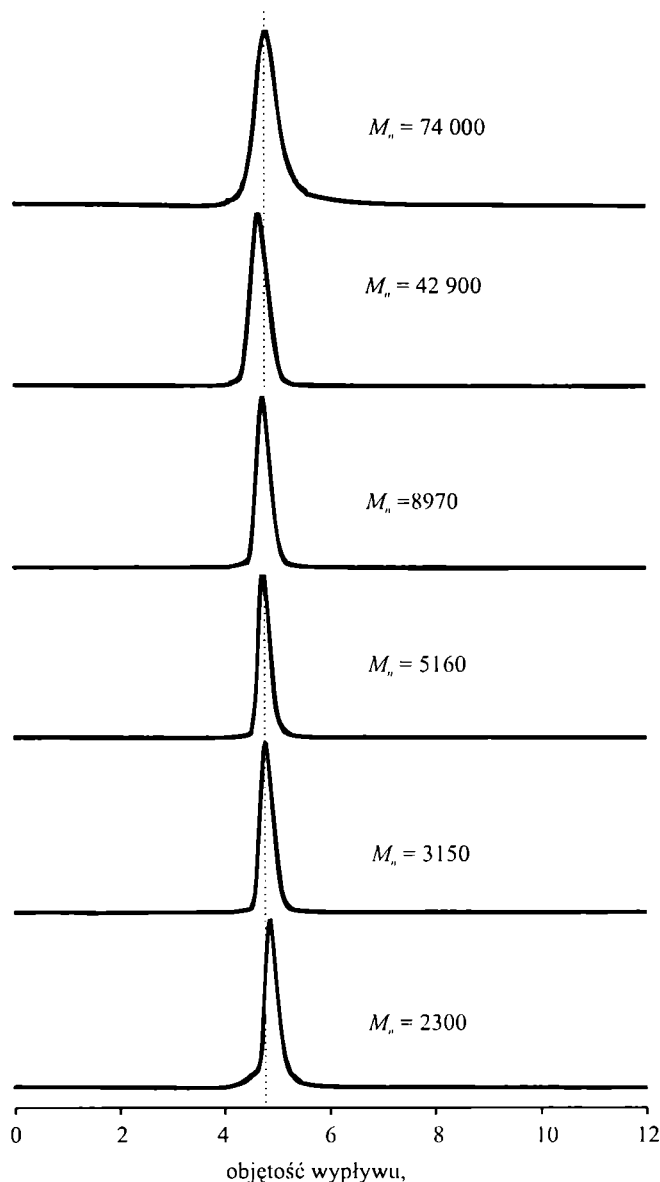
Zastosowanie metody z potrójną detekcją jest jednak możliwe w warunkach (spełnionych w analizie PEOX w roztworze wodnym), kiedy współczynnik dn/dc polimeru ma wystarczająco dużą wartość; natomiast analiza gwiazd PLA w chloroformie lub chlorku metylenu jest obciążona zbyt dużym błędem zaś odpowiedni rozpuszczalnik, który może być zastosowany w odniesieniu do tych polimerów w metodzie z potrójną detekcją, stanowi heksafluoropropanol [50].

NOWA METODA ANALIZY POLIESTRÓW GWIAZDZISTYCH: ZASTOSOWANIE CHROMATOGRAFII CIECZOWEJ W WARUNKACH KRYTYCZNYCH

W naszym Zakładzie zastosowano po raz pierwszy do analizy poliestrów o strukturze gwiazdzistej chromatografię cieczową w warunkach krytycznych (ang. *liquid chromatography at critical conditions* — LC-CC) [93, 94]. Jest to stosunkowo nowa metoda, stosowana dotychczas do analizy mieszanin makrocząstek różniących się grupami końcowymi [95—99]. Polega ona na znalezieniu odpowiednich warunków [skład eluentu (zwykle mieszanina rozpuszczalnik/nierozpuszczalnik), wypełnienie kolumny chromatograficznej oraz temperatura], w których czas retencji liniowych polimerów o takich samych grupach końcowych nie zależy od ich ciężarów cząsteczkowych. W takich warunkach (zwanych warunkami krytycznymi) układ analizujący staje się „przezroczysty” w stosunku do liniowych polimerów i bardzo wrażliwy na nawet niewielkie zmiany w ich strukturze. Na rysunku 4 (zapożyczonym z pracy [94]) przedstawiono chromatogramy liniowych polilaktydów o takich samych grupach końcowych o wartościach M_n od 2300 do 74 000. Warunki otrzymywania tych PLA zawiera tabela 1. Wartości czasu retencji maksimum pików są jednakowe (w granicach błędu pomiaru), niezależnie od ciężaru cząsteczkowego analizowanych polimerów. W warunkach analizy podanych w podpisie do rys. 4 można na przykład obserwować rozdzielnie liniowe PLA o $M_n \sim 8000$ różniące się wyłącznie grupami końcowymi (*i*-propoksyłowa i *n*-butoksyłowa). Różnica w czasach retencji tych polimerów (szybkość przepływu 0,5 ml/min) wynosi wówczas 42 s.

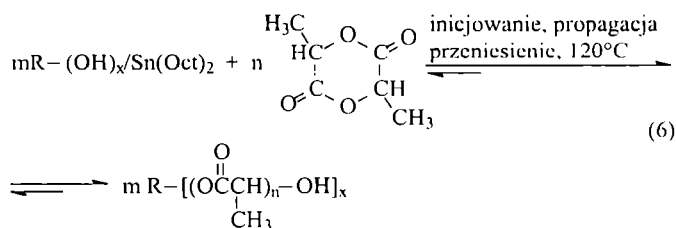
Do analizy w tak ustalonych warunkach krytycznych wybrano modelowe, gwiazdziste PLA zawierające 2, 3, 4, 6 lub 13 ramion. Otrzymano je w wyniku polimeryzacji cyklicznego monomeru z użyciem wielofunkcyjnych inicjatorów.

L,L-Dilaktyd polimeryzowano wobec alkoholi wielowodorotlenowych: glikolu dietylenowego (2-OH), trimetylopropanu (3-OH), di(trimetylopropanu) (4-OH), dipentaerytrytu (6-OH) oraz oligooksetanu (13-OH) według równania (6):



Rys. 4. Chromatogramy LC-CC liniowych polilaktydów (Bu-PLA-OH) o różnych ciężarach cząsteczkowych; eluent: 1,4-dioksan/*n*-heksan 56,25:43,75 (% obj.), temp. 50°C [93]

Fig. 4. LC-CC chromatograms of linear polylactides (Bu-PLA-OH) with various molecular weights; eluent: 1,4-dioxane/*n*-hexane 56.25:43.75 vol. %, temperature 50°C [93]



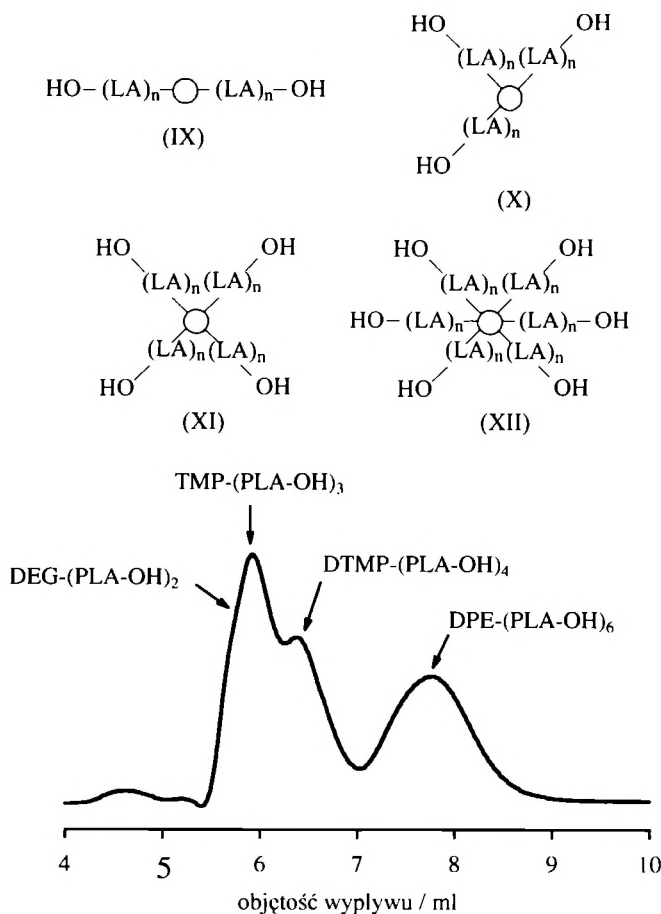
gdzie $mR-(OH)_x$ oznacza odpowiedni polialkohol.

Tak więc schematyczna budowa badanych makrocząstek odpowiada wzorom (IX)—(XII):

Tabela 1. Składy mieszanin polimeryzacyjnych i ciężary cząsteczkowe (M_n) badanych polilaktydów liniowych i gwiazdzistych
Table 1. Polymerization mixtures compositions and molecular weights (M_n) of investigated linear and star-shaped polyactides

Lp.	Układ inicjujący	$[I]_0^{b)}$, mol \cdot l $^{-1}$	$\alpha^{c)}$	$[LA]_0$, mol $^{-1} \cdot$ l $^{-1}$	M_n (obl.) ^{d)}	M_n (dośw.)	M_w/M_n (SEC)
1.				0.02	1784	2300 ^{e)}	1.59
2.				0.03	2639	3150 ^{e)}	1.16
3.	Sn(OBu) ₂ ^{a)}	1.93 \cdot 10 ⁻³	2.29	0.05	4349	5160 ^{e)}	1.12
4.				0.10	8625	8970 ^{e)}	1.12
5.				0.55	47103	42900 ^{f)}	1.18
6.				0.94	80446	74000 ^{f)}	1.52
7.	Sn(Oct) ₂ /DEG ^{g)}	0.156			7800	9000 ^{h)} /6700 ⁱ⁾	1.11
8.	Sn(Oct) ₂ /TMP ^{g)}	0.165			7400	7800 ^{h)} /7500 ⁱ⁾	1.11
9.	Sn(Oct) ₂ /DTMP ^{g)}	0.180	8.4	\approx 0.99	6900	8800 ^{h)} /8200 ⁱ⁾	1.15
10.	Sn(Oct) ₂ /DPE ^{g)}	0.168			7400	11 300 ^{h)} /11 100 ⁱ⁾	1.13
11.	Sn(Oct) ₂ /PEHMO ^{g)}	0.200			7420	8300 ^{h)} /8100 ⁱ⁾	1.19

a) THF jako rozpuszczalnik, temp. 80°C. b) $[I]_0$ oznacza początkowe stężenie grup OBU w Sn(OBu)₂ lub alkoholi i polioli użytych jako koinicjatory. c) $\alpha = ([LA]_0 - [LA])/[LA]_0$, wartość wyznaczona z SEC (detekcja RI) z uwzględnieniem różnic we współczynnikach załamania światła LA i PLA (powierzchnię pod sygnałem od LA pomnożono przez 0,89). d) $M_n(\text{obl}) = 144,13 \alpha [LA]_0 / [(ko)inicjator]_0 + M_{ROH}$ (gdzie M_{ROH} oznacza ciężar cząsteczkowy BuOH lub polioliu użytego jako koinicjator). e) Oznaczano na podstawie kalibracji z zastosowaniem standardów PLA. f) Oznaczano detektorem rozpraszania światła laserowego. g) $[Sn(\text{Oct})_2]_0 = 0,08 \text{ mol l}^{-1}$. h) Wartości zmierzone osmometrycznie (VPO). i) Wartości oznaczane w widmach ¹H NMR.

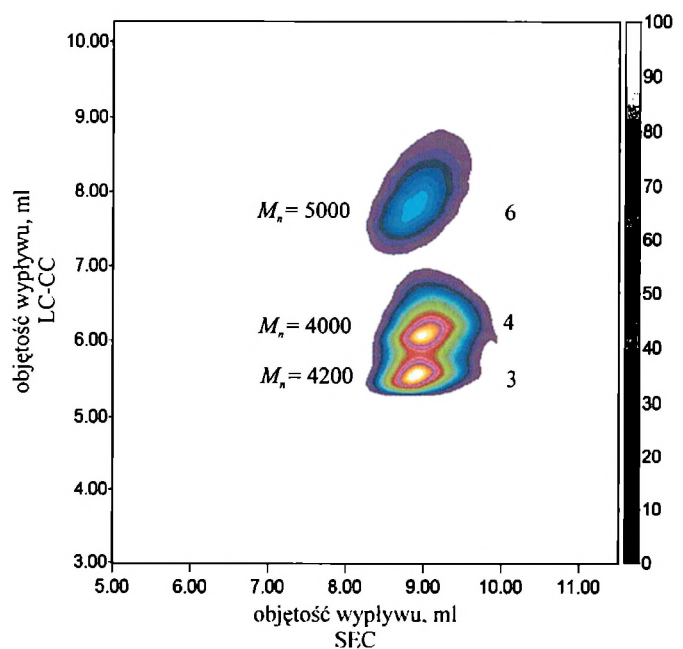


Rys. 5. Chromatogram LC-CC modelowej mieszaniny DEG-(PLA-OH)₂, TMP-(PLA-OH)₃, DTMP-(PLA-OH)₄, DPE-(PLA-OH)₆; warunki jak na rys. 4 [93]

Fig. 5. LC-CC chromatogram of the model mixture composed of DEG-(PLA-OH)₂, TMP-(PLA-OH)₃, DTMP-(PLA-OH)₄, DPE-(PLA-OH)₆; conditions as in Fig. 4 [93]

Analogiczną budowę ma polilaktyd gwiazdzisty o 13 ramionach zakończonych grupami OH.

Polimery gwiazdziste otrzymywano polimeryzując LA w bloku w temp. 120°C, inicjując polimeryzację odpowiednim alkoholem wielowodorotlenowym w obecności oktanianu cyny. Gwiazdziste PLA o liczbie ramion: 2, 3, 4, 6 lub ~13 oraz ciężarach cząsteczkowych ok. 8000 analizowano metodami spektroskopii ¹H NMR, osmometrii (VPO) i chromatografii SEC. Jak wynika z tabeli 1 istnieje dobra zgodność wartości M_n oznaczanych różnymi metodami.



Rys. 6. Chromatografia dwuwymiarowa (2D) LC-CC vs. SEC. Chromatogramy mieszanin gwiazdzistych polilaktydów o 3, 4 lub 6 ramionach (objaśnienia w tekście) [94]

Fig. 6. Two-dimensional chromatography (2D) LC-CC versus SEC. Chromatograms of mixtures of star-shaped polyactides with 3, 4 or 6 arms (explanations in the text) [94]

Rysunek 5 przedstawia chromatogram mieszaniny modelowych polilaktydów gwiazdzistych o 2, 3, 4 i 6 ramionach [polilaktyd o ~13 ramionach (PEHMO) tak silnie oddziałuje z wypełnieniem kolumny, że nie pojawia się w chromatogramie po spodziewanym czasie].

Następnym krokiem w analizie było bezpośrednie połączenie chromatografii w warunkach krytycznych i chromatografii SEC. Powstaje w ten sposób chromatografia dwuwymiarowa (2D), która pozwala nie tylko na rozdzielanie mieszanin polimerów pod względem ich architektury, ale także na jednoczesny pomiar ciężaru cząsteczkowego każdej frakcji. Na rysunku 6 przedstawiono przykładowy chromatogram (2D) mieszaniny polilaktydów 3-, 4- i 6-ramiennych o zbliżonych wartościach M_n . Poszczególne „wyspy” odpowiadają odpowiednim strukturom, rzuty ich środków na oś odciętych — ciężarom cząsteczkowym, a kolory stężeniom.

KILKA WAŻNIEJSZYCH ZASTOSOWAŃ GWIAZDZISTYCH I ROZGAŁĘZIONYCH POLIETERÓW

Pochodne PEOX znalazły już szereg ważnych zastosowań [100, 101]. Najczęściej używa się ich w środowisku wodnym ze względu na specyficzne właściwości, a więc jako składniki mieszanin lub środków powierzchniowo czynnych. Gwiazdziste PEOX są wykorzystywane w katalizie międzyfazowej (ze względu na tworzenie kompleksów z jonami metali), podobnie jak etery koronowe i kryptandy. Polimery te mogą służyć w medycynie jako substraty do otrzymywania hydrożeli i hydrofilizacji powierzchni (w celu ochrony takiej powierzchni przed osadzaniem się substancji biologicznie czynnych). Liniowy PEOX jest tu już stosowany, ale należy oczekiwać, że rozgałęzione PEOX staną się materiałami konkurencyjnymi.

Liniowy PEOX jest również używany w syntezie koniugatów ze związkami biologicznie czynnymi. Obecność PEOX w koniugatach na ogół nie zmniejsza biologicznej aktywności składnika czynnego, zapewniając jednocześnie zwiększenie odporności na hydrolizę (np. polipeptydów) lub zmniejszenie toksyczności [100, 101]. Liniowy PEOX charakteryzuje się dużą objętością hydrodynamiczną, co utrudnia usuwanie go z organizmu przez nerki, podczas gdy gwiazdziste PEOX, o mniejszym promieniu hydrodynamicznym, mogą stanowić rozwiązanie bardziej korzystne. Obszerne przedstawienie możliwości, jakie wnoszą gwiazdziste i/lub rozgałęzione PEOX zostały kompetentnie omówione przez Merrilla w pracy przeglądowej [102].

Praca była częściowo finansowana z grantu KBN nr 7 T09A 156 21.

LITERATURA

[1] „Star and Hyperbranched Polymers” (red. Mishra M. K., Kobayashi S.), Marcel Dekker, Nowy Jork 1999. [2]

„Macromolecular Design of Polymeric Materials” (red. Hatada K., Kitayama T., Vogl O.), Marcel Dekker, Nowy Jork 1997. [3] „Polymeric Materials Encyclopedia” (Rempp P., Lutz P., Salamone, J. C.), CRC Press, Inc.: Boca Raton 1996, Vol. 10, str. 7880. [4] Xie H., Xia J.: *Makromol. Chem.* 1987, **188**, 2543. [5] Zhou G., Smid J.: *Polymer* 1993, **34**, 5128. [6] Chen X., Smid J.: *Langmuir* 1996, **12**, 2207. [7] Gnanou Y., Lutz P., Rempp P.: *Makromol. Chem.* 1988, **189**, 2885. [8] Taton D., Cloutet E., Gnanou Y.: *Macromol. Chem. Phys.* 1998, **199**, 2501. [9] Cloutet E., Fillaut J.-L., Astruc D., Gnanou Y.: *Macromolecules* 1999, **32**, 1043. [10] Angot S., Taton D., Gnanou Y.: *Macromolecules* 2000, **33**, 5418.

[11] Zilliox J. G., Rempp P., Parrod J.: *J. Polym. Sci.* 1968, **C22**, 145. [12] Rempp P., Lutz P., Franta E.: *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* 1994, **A31**, 891. [13] Lapienis G., Penczek S.: *Macromolecules* 2000, **33**, 6630. [14] Rein D., Lamps J. P., Rempp P., Lutz P., Papanagopoulos D., Tsitsilianis C.: *Acta Polymerica* 1993, **44**, 225. [15] Naraghi K., Ederié Y., Haristoy D., Lutz P. J.: *Polymer Prepr.* 1997, **38**(1), 599. [16] Tsitsilianis C., Papanagopoulos D., Lutz P.: *Polymer* 1995, **36**, 3745. [17] Rempp P., Lutz P.: *Macromol. Chem., Macromol. Symp.* 1992, **62**, 213. [18] Choi Y. K., Bae Y. H., Kim S. W.: *Macromolecules* 1998, **31**, 8766. [19] Li Y., Kissel T.: *Polymer* 1998, **39**, 4421. [20] Park S. Y., Han D. K., Kim S. C.: *Macromolecules* 2001, **34**, 8821.

[21] Six J.-L., Gnanou Y.: *Macromol. Symp.* 1995, **95**, 137. [22] Gitsow I., Wooley K. L., Freché J. M. J.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992, **31**, 1200. [23] Gitsow I., Wooley K. L., Hawker C. J., Ivanova P. T., Freché J. M. J.: *Macromolecules* 1993, **26**, 5621. [24] Yu D., Vladimirov N., Freché J. M. J.: *Macromolecules* 1999, **32**, 5186. [25] Liu M., Kono K., Freché J. M. J.: *J. Polymer Sci., Part A: Polymer Chemistry* 1999, **37**, 3492. [26] Hawker C. J., Chu F., Pomey P. J., Hill D. J. T.: *Macromolecules* 1996, **29**, 3831. [27] Bednarek M., Kubisa P., Penczek S.: *Macromolecules* 2001, **34**, 5112. [28] Magnusson H., Malmström E., Hult A.: *Macromolecules* 2001, **34**, 5786. [29] Emrick T., Chang H.-T., Freché J. M. J.: *Macromolecules* 1999, **32**, 6380. [30] Emrick T., Chang H.-T., Freché J. M. J.: *J. Polymer Sci., Part A: Polymer Chemistry* 2000, **38**, 4850.

[31] Wałach W., Kowalczyk A., Trzebiecka B., Dworak A.: *Macromol. Rapid. Commun.* 2001, **22**, 1272. [32] Haag R., Stumbé J.-F., Sunder A., Frey H., Hebel A.: *Macromolecules* 2000, **33**, 8158. [33] Knischka R., Lutz P. J., Sunder A., Mühlaupt R., Frey H.: *Macromolecules* 2000, **33**, 315. [34] *Pat. pol.* 178 037 (1994). [35] Lapienis G., Penczek, S.: *J. Bioactive Compatibl. Polym.* 2001, **16**, 206. [36] Athoff B., Trollsas M., Claesson H., Hedrick J. L.: *Macromol. Chem. Phys.* 1999, **200**, 1333. [37] Spinu M., Jacson C., Keating M. Y., Gardner K. H.: *J. Macromol. Sci.-Pure Appl. Chem.* 1996, **A33**(10), 1497. [38] Leenslag J. W., Pennings A. J.: *Makromol. Chem.* 1987, **188**, 1809. [39] Kulkarni R. K., Moore E. G., Hegyeli A. F., Leonard F.: *J. Biomed. Mater. Res.* 1971, **5**, 169. [40] Kronenthal R. L.: w „Polymer Science and Technology” (red. Kronenthal R. L., Ostar Z., Martin E.), Vol. 8, Plenum Press, Nowy Jork 1975, str. 119.

- [41] Leenslag J. W., Gogolewski S., Pennings A. J.: *J. Appl. Polym.* 1984, **29**, 2829. [42] Wise D. L.: w „Biopolymeric Controlled Release System” (red. Wise D. L.), Vol. 1, CRC Press, Boca Raton 1985, rozdz. 8. [43] Tunc D. C.: *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* 1986, **27**(nr 1), 431. [44] Seebach D., Herrmann G. F.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, **35**, 2795. [45] Trollsas M., Hawker C. J., Remenar J. F., Hedrick J. L., Johansson M., Ihre H., Hult A.: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 1998, **36**, 2793. [46] Schindler A., Hibionada Y. M., Pitt C. G.: *J. Polym. Sci. Chem. Ed.* 1982, **20**, 319. [47] Zhu K. J., Bihai S., Shilin Y.: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 1989, **27**, 2151. [48] Bruin P., Veenstra G. J., Nihenhuis A. J., Pennings A. J.: *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 1988, **9**, 589. [49] Kim S. H., Han Y.-K., Kim Y. H., Hong S. I.: *Makromol. Chem.* 1992, **193**, 1623. [50] Kim S. H., Han Y.-K., Ahn K.-D., Kim Y. H., Chang T.: *Makromol. Chem.* 1993, **194**, 3229.
- [51] Grijpma D. W., Joziassse A. P., Pennings A. J.: *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 1993, **14**, 155. [52] Sanda F., Sanada H., Shibasaki Y., Endo T.: *Macromolecules* 2002, **35**, 680. [53] Tian D., Dubois Ph., Jerome R., Teyssie Ph.: *Makromolecules* 1994, **27**, 4134. [54] Ohya Y., Maruhashi S., Ouchi T.: *Macromolecules* 1998, **31**, 4662. [55] Dong C.-M., Qiu K.-Y., Gu Z.-W., Feng X.-D.: *J. Polym. Sci.: Part A. Polym. Chem.* 2001, **40**, 409. [56] Korhonen H., Helminen A., Seppala J. V.: *Polymer* 2001, **42**, 7541. [57] Claesson H., Malmstrom E., Johansson M., Hult A.: *Polymer* 2002, **43**, 3511. [58] Burgath A., Sunder A., Neuner I., Muelhaupt R., Frey H.: *Makromol. Chem.* 2000, **201**, 792. [59] Penczek S., Łapienis G., Biela T.: IUPAC WORLD POLYMER CONGRESS 2002, 39th International Symposium on Macromolecules, 7–12 lipca, Beijing, China, materiały zjazdowe. [60] Malmstrom E., Johansson M., Hult A.: *Macromolecules* 1995, **28**, 1698.
- [61] Trollsas M., Hedrick J. L.: *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 4644. [62] Atthoff B., Trollsas M., Claesson H., Hedrick J. L.: *Polym. Prep.* 1998, **39**(2), 76. [63] Trollsas M., Atthoff B., Claesson H., Hedrick J. L.: *Macromolecules* 1998, **31**, 3439. [64] Trollsas M., Hedrick J. L.: *Macromolecules* 1998, **31**, 4390. [65] Trollsas M., Kelly M. A., Claesson H., Siemens R., Hedrick J. L.: *Macromolecules* 1999, **32**, 4917. [66] Trollsas M., Atthoff B., Wursch A., Hedrick J. L.: *Macromolecules* 2000, **33**, 6423. [67] Kricheldorf H. R., Fechner B.: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 2002, **40**, 1047. [68] Bisht K. S., Deng F., Gross R. A., Kaplan D. L., Swift G.: *J. Am. Chem. Soc.* 1998, **120**, 1363. [69] Deng F., Bisht K. S., Gross R. A., Kaplan D. L., Swift G.: *Polym. Prepr.* 1998, **39**(2), 78. [70] Deng F., Bisht K. S., Gross R. A., Kaplan D. L., Swift G.: *Macromolecules* 1999, **32**, 5159.
- [71] Huang S. J. „Biodegradable Polymers” w „Encyclopedia of Polymer Science and Engineering” (red. Mark H. F. et al.), Vol. 2, J. Wiley & Sons, Inc., Nowy Jork 1985, str. 220. [72] „Biopolymers”, Vol. 4: „Polyesters III — Applications and Commercial Products” (red. Steinbüchel A., Doi Y.), Wiley-VCH, Weinheim 2001. [73] Li S., Vert M.: „Biodegradable Polymers: Polyesters” w „The Encyclopedia of Controlled Drug Delivery” (red. Mathiovitz E.), J. Wiley & Sons, Nowy Jork 1999, str. 71. [74] Lewis D. H.: „Drugs and the Pharmaceutical Sciences” w „Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems” (red. Chasin M., Langer R.), Marcel-Dekker Inc.: Nowy Jork 1990, str.1. [75] Dunn R. L.: „Clinical Applications and Update on the Poly(α -hydroxy acids)” w „Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymers” (red. Hollingrer J. O.), CRC Press, Boca Raton 1995, str. 17. [76] Bhardwaj R., Blanchard J.: *Int. J. Pharm.* 1998, **170**, 109. [77] *Europejskie zgłosz. pat.* 830866 A2 25 (1998). [78] Li S.: *J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomat.* 1999, **2**, 227. [79] Pitt C. G.: „Poly- ϵ -caprolactone and its Copolymers” w „Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems” (red. Chassin M., Langer R.), Marcel Dekker Inc., Nowy Jork 1990, str. 71. [80] Zhang X., Goosen M. F. A., Wyss U. P., Pichora D.: *J. Macromol. Sci.-Rev. Macromol. Chem. Phys.* 1993, **C33**, 81.
- [81] Winet H., Bao J.: *Biomed. Mater. Res.*: 1998, **40**, 567. [82] Langer R.: *Acc. Chem. Res.* 2000, **33**, 94. [83] Kricheldorf H. R., Damrau D.-O.: *Macromol. Chem. Phys.* 1997, **198**, 1753. [84] Schwach F., Coudane J., Engel R., Vert M.: *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* 1997, **35**, 3431. [85] Storey R. F., Sherman J. W.: *Macromolecules* 2002, **35**, 1504. [86] Kowalski A., Duda A., Penczek S.: *Macromol. Rapid Commun* 1998, **19**, 567. [87] Kowalski A., Duda A., Penczek S.: *Macromolecules* 2000, **33**, 689. [88] Kowalski A., Libiszowski J., Duda A., Penczek S.: *Macromolecules* 2000, **33**, 1964. [89] Joziassse C. A. P., Veenstra H., Topp M. D.C., Grijpma D. W., Pennings A. J.: *Polymer* 1998, **39**, 467. [90] Held D., Mueller A. H. E.: *Macromol. Symp.* 2000, **157**, 225.
- [91] Comanita B., Noren B., Roovers J.: *Macromolecules* 1999, **32**, 1069. [92] Łapienis G., Penczek S.: w przygotowaniu. [93] Biela T., Duda A., Penczek S., Rode K., Pasch H.: *Macromolecules*, wysłano do redakcji. [94] Biela T., Duda A., Penczek S., Rode K., Pasch H.: *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* 2002, **40**, w druku. [95] Belenkii B. G., Gankina, E. S., Tennikov, M. B., Vielenchik L. Z.: *Dokl. Acad. Nauk USSR* 1976, **231**, 1147. [96] Skvortsov A. M., Belenkii, B. G., Gankina, E. S., Tennikov, M. B.: *Vysokomol. Soedin.* 1978, **A20**, 678. [97] Entelis S. G., Evreinov V. V., Gorshkov A. V.: *Adv. Polym. Sci.* 1986, **76**, 129. [98] Krüger R. P., Much H., Schulz G.: *Macromol. Symp.* 1996, **110**, 155. [99] Pasch H., Trathnigg B.: „HPLC of Polymers”, Springer: Berlin, Heidelberg, Nowy Jork 1997. [100] „Poly(Ethylene Glycol) Chemistry. Biotechnical and Biomedical Applications” (red. Harris J. M.), Plenum Press, Nowy Jork 1992.
- [101] „Poly(ethylene glycol). Chemistry and Biological Applications” (red. Harris J. M., Zalipsky S.), ACS, Waszyngton 1997. [102] Merril E. W.: *J. Biomater. Sci. Polymer Edn.* 1993, **5**, 1.