

# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ  
ÚSTAV CHEMIE MATERIÁLŮ

FACULTY OF CHEMISTRY  
INSTITUTE OF MATERIALS SCIENCE

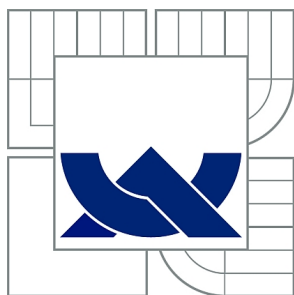
LANTHANOCENOVÉ KATALYZÁTORY PRO SYNTÉZU POLYMERŮ S  
APLIKACÍ V MEDICÍNĚ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE  
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE  
AUTHOR

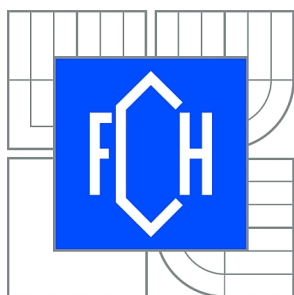
ONDŘEJ SLANINA

BRNO 2012



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA CHEMICKÁ  
ÚSTAV CHEMIE MATERIÁLŮ

FACULTY OF CHEMISTRY  
INSTITUTE OF MATERIALS SCIENCE

# LANTHANOCENOVÉ KATALYZÁTORY PRO SYNTÉZU POLYMERŮ S APLIKACÍ V MEDICÍNĚ

LANTHANOCENE CATALYSTS FOR SYNTHESIS OF POLYMERS APPLICABLE IN MEDICINE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

ONDŘEJ SLANINA

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

RNDr. LUKÁŠ RICHTERA, Ph.D.

BRNO 2012



Vysoké učení technické v Brně  
**Fakulta chemická**  
Purkyňova 464/118, 61200 Brno 12

## Zadání bakalářské práce

Číslo bakalářské práce:	<b>FCH-BAK0681/2011</b>	Akademický rok: <b>2011/2012</b>
Ústav:	Ústav chemie materiálů	
Student(ka):	<b>Ondřej Slanina</b>	
Studijní program:	Chemie a chemické technologie (B2801)	
Studijní obor:	Chemie, technologie a vlastnosti materiálů (2808R016)	
Vedoucí práce	<b>RNDr. Lukáš Richtera, Ph.D.</b>	
Konzultanti:		

### Název bakalářské práce:

Lanthanocenové katalyzátory pro syntézu polymerů s aplikací v medicíně

### Zadání bakalářské práce:

Přehledným způsobem bude zpracována literární rešerše na téma použití lanthanocenů jako katalyzátorů pro přípravu biodegradabilních a biokompatibilních polymerů s potenciální aplikací v biomedicíně. V experimentální části práce navrženo provedení stanovení obsahu zbytkového lanthanocenového komplexu v připraveném polymeru.

### Termín odevzdání bakalářské práce: 4.5.2012

Bakalářská práce se odevzdává ve třech exemplářích na sekretariát ústavu a v elektronické formě vedoucímu bakalářské práce. Toto zadání je přílohou bakalářské práce.

-----  
Ondřej Slanina  
Student(ka)

-----  
RNDr. Lukáš Richtera, Ph.D.  
Vedoucí práce

-----  
prof. RNDr. Josef Jančář, CSc.  
Ředitel ústavu

V Brně, dne 31.1.2012

-----  
prof. Ing. Jaromír Havlica, DrSc.  
Děkan fakulty

## **ABSTRAKT**

V teoretické části se práce zaměřuje na materiály, které jsou používány v medicíně. Systematicky jsou popsány kovové, keramické, sklokeramické a polymerní materiály. U všech materiálů je kladen důraz na biokompatibilitu používaných materiálů a na možná úskalí v jejich použití pro výrobu medicínských zařízení a implantátů. Největší pozornost je věnována polymerním materiálům. V práci jsou také shrnuty jednotlivé typy polymerací se zaměřením na postupy vedoucí k přípravě biodegradabilních materiálů. V praktické části práce je navržena syntéza několika organokovových bis(pentamethylcyklopentadienylových) sloučenin s centrálním atomem holmia a gadolinia, které by mohly být použity jako katalyzátory pro syntézu polymerních materiálů pro biomedicínu.

## **ABSTRACT**

The theoretic part of the thesis focuses on materials used in medicine. The metallic, ceramic, glass-ceramic and polymer materials are systematically described. The biocompatibility of the materials and possible threads of their usage for manufacturing of medicinal devices and implants are emphasized in the discussion. The work is focused especially on polymer materials. Different types of polymerizations are summarized with the accent on the preparation of biodegradable materials. In the practical part the synthesis of several organometallic bis(pentamethylcyclopentadienyl) sandwich complexes with holmium and gadolinium as a central atom designed for preparation of materials suitable for biomedicine is proposed.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Lathanoidy, lathanidoceny, struktura, syntéza, organické ligandy, katalýza, aplikace lanthanidocenů, polymerace, biomedicína, biomateriály

## **KEYWORDS**

Lanthanoids, lanthanidocenes, structure, synthesis, organic ligands, catalysis, lanthanidocenes application, polymerization, biomedicine, biomaterials

SLANINA, O. *Lanthanidocenové katalyzátory pro syntézu polymerů s aplikací v medicíně*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2012. 58 s. Vedoucí bakalářské práce RNDr. Lukáš Richtera, Ph.D.

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citoval. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....  
podpis studenta

## PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych chtěl poděkovat RNDr. Lukášovi Richterovi, Ph.D. za odborné vedení při konzultacích a za jeho trpělivost a volný čas. Rád bych také poděkoval mým blízkým za podporu a za vytvoření optimálních podmínek k sepsání bakalářské práce.

# OBSAH

1	Úvod.....	7
2	Teoretická část.....	8
2.1	Definice biomedicíny .....	8
2.2	Historie biomedicíny .....	8
2.3	Definice materiálů pro biomedicínu .....	8
2.4	Materiály použité v medicíně .....	9
2.4.1	Obecné dělení .....	9
2.4.2	Kovy .....	10
2.4.2.1	Chromniklové oceli.....	11
2.4.2.2	Slitiny na bázi kobaltu .....	11
2.4.2.3	Slitiny na bázi titanu .....	12
2.4.2.4	Další typy slitin .....	12
2.4.3	Keramické a sklokeramické materiály .....	13
2.4.3.1	Rozdělení keramiky .....	14
2.4.4	Polymery .....	14
2.4.4.1	Rozdělení dle chemického složení.....	15
2.4.4.2	Rozdělení dle původu .....	19
2.4.4.3	Rozdělení dle medicínské aplikace.....	21
2.4.4.4	Rozdělení dle interakce s organismem .....	21
2.4.4.5	Sterilizace polymerů .....	25
2.5	Syntéza polymerů .....	26
2.5.1	Neřetězová polymerace (kroková, postupná).....	26
2.5.1.1	Polykondenzace .....	26
2.5.1.2	Polyadice.....	28
2.5.2	Řetězové polymerace .....	29
2.5.2.1	Radikálová řetězová polymerace .....	29
2.5.2.2	Radikálová živá polymerace .....	32
2.5.2.3	Iontová řetězová polymerace .....	33
2.5.2.4	Koordinační polymerace .....	37
2.5.3	Polymerace za otevření kruhu (ROP).....	38
2.5.3.1	Kationtové ROP .....	40
2.5.3.2	Aniontové ROP .....	40
2.5.3.1	ROP aktivovaného monomeru .....	41
2.5.3.2	Koordinačně inserční ROP .....	41
2.6	Lanthanoidy a jejich organokovové sloučeniny .....	42
2.6.1	Lanthanoidy.....	42
2.6.2	Halogeny lanthanoidů .....	44
2.6.2.1	Dělení halogenidů .....	44
2.6.3	Lanthanidoceny .....	44
2.6.3.1	Dělení lanthanidocenů .....	44
2.6.3.2	Lanthanidoceny jako katalyzátory pro polymerace .....	45
3	Praktická část.....	47
3.1	Syntéza halogenidů LnX <sub>3</sub> .....	47
3.2	Lanthanidoceny s pentamethylcyklopentadienylovými ligandy .....	47

3.3	Návrh přípravy lanthanidocenového komplexu holmia a gadolinia.....	48
3.3.1	Úvod.....	48
3.3.2	Syntéza bezvodého trichloridu $\text{LnCl}_3$ .....	48
3.3.3	Syntéza soli $\text{Cp}^*$ .....	49
3.3.4	Metatezí reakce chloridu lanthanoidu a soli $\text{Cp}^*$ .....	49
3.3.5	Substituce komplexovaného donoru .....	50
3.4	Návod na přípravu lanthanidocenového komplexu holmia a gadolinia .....	50
3.4.1	Syntéza bezvodého $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ z kovu přes $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	50
3.4.1.1	Syntéza $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ .....	50
3.4.1.2	Syntéza $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ .....	51
3.4.2	Přímá syntéza bezvodého $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ z kovu .....	51
3.4.3	Syntéza $\text{LiCp}^*$ .....	51
3.4.4	Syntéza $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$ .....	52
3.4.5	Syntéza $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{D})_n$ .....	52
4	Závěr.....	53
	Seznam použitých zdrojů: .....	54

# 1 ÚVOD

V posledních desetiletích vzrůstá zájem o nové biomateriály, které mají nejrůznější uplatnění v medicíně. Tyto materiály mohou mít různé chemické složení. Jsou to především kovové, keramické, sklokeramické a polymerní materiály. Polymerní materiály jsou ze všech biomedicínských materiálů nejslibnější, i když i ostatní materiály nacházejí širokou aplikaci. Polymerní materiály jsou výhodné díky širokému množství aplikací, ať už plní např. funkci mechanického zpevnění nebo funkci cílené distribuce léčiv v organismu. Právě u distribuce léčiv se využívají polymerní degradabilní materiály. Vlastnosti těchto materiálů musí být navrženy přímo pro danou aplikaci, přičemž důležitou součástí syntézy polymerních materiálů je výběr vhodného katalyzátoru.

Vhodnými katalyzátory se jeví lanthanidocenové sloučeniny. Jejich výběrem a modifikací jejich struktury je možné velmi výrazně ovlivnit vlastnosti výsledného materiálu. Největší výhodou použití lanthanidocenu jako katalyzátorů je jejich menší toxicita než toxicita některých běžných katalyzátorů s obsahem cínu nebo hliníku.

Cílem této práce bylo zpracování literární rešerše o základních materiálech používaných v medicíně, tyto materiály utřídit a u polymerních materiálů dále uvést jednotlivé způsoby polymerace a přehledně zpracovat typy a průběh polymerací. V praktické části měla být navržena syntéza lanthanidocenového komplexu holmia a gadolinia vhodného pro použití jako katalyzátoru při ROP polymeracích.



## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Definice biomedicíny

Biomedicína je vědní obor, který spojuje znalosti z různých vědních oborů, jako jsou například biologie, fyzika, chemie a další, pro použití v medicíně. Vědci pracující v těchto oborech vymýšlejí nové postupy, metody a materiály, které mohou pacientům usnadnit léčbu. Právě biomateriály jsou v biomedicíně stěžejní a je nutné při jejich vývoji a syntéze využívat poznatky z oboru materiálové chemie. [1]

### 2.2 Historie biomedicíny

Počátky aplikace biomateriálů v medicíně byly zaznamenány po roce 1860, kdy se začala rozvíjet aseptická chirurgie. Jako první se začaly používat kovové slitiny, jež byly na dlouhou dobu jedinými biomateriály, mající uplatnění především v ortopedické chirurgii, jelikož chirurgové potřebovali nové a účinné nástroje pro fixaci a podporu kostí. Materiál pro takové nástroje a implantáty musel splňovat celou řadu kritérií, z nichž hlavní byla pevnost a odolnost. Kolem roku 1890 se začaly používat kovové desky a šrouby pro fixaci zlomenin. Použití kovových materiálů se osvědčilo a v ortopedické chirurgii zdomácnělo. Jejich uplatnění se velice rozšířilo, což vyvolalo tlak na další inovace a vývoj nových slitin. Kolem roku 1920 se začaly používat korozivzdorná ocel a chrom-kobaltové slitiny.

Dalším materiálem, který se v medicíně začal používat kolem roku 1960, byla keramika. Její hlavní výhodou při použití pro výrobu implantátů byla její vyšší inertnost než u kovových materiálů, čímž se snížila imunitní reakce organismu. Keramika se především používala jako materiál při rekonstrukci kostí, přičemž se jednalo převážně o keramiku na bázi syntetického hydroxyapatitu.

Po druhé světové válce se začala rychle rozvíjet materiálová chemie, což přineslo nové materiály pro medicínské aplikace. Jako jeden z prvních polymerních materiálů byl používán PMMA (polymethylmethakrylát) jako biomateriál nahrazující poničenou lidskou rohovku. Od té doby se rozvoj polymerních materiálů zrychlil a PMMA následovaly další polymery.

Polymery nejen že nahradily staré aplikace, jako je například přechod od kovových katetrů ke katetrům vyrobeným z polyetyleny, ale také otevřely dveře pro zcela nové aplikace, které by žádný jiný materiál neumožňoval. Nadto použití polymerů umožnilo nahrazení nákladných procedur levnějšími alternativami. Například poté, co se v roce 1960 začal používat polyuretan na výrobu chlopně pro umělé srdce (jeho aplikace známa od roku 1950), stala se operace srdce dostupnější a výrazně levnější.

Převratným objevem bylo objevení biologicky rozložitelných polymerů. Prvním byl biologicky rozložitelný PLA (polylaktid), který v těle hydrolyzoval. Tento objev umožnil rychlý rozvoj medicíny a širokou škálu aplikací, při nichž je použití polymerních materiálů zcela klíčové.

Polymery budou nadále vylepšovány pro použití v medicíně a jistě budou nadále zachraňovat mnoho životů díky bezpečnější aplikaci a vyšší efektivitě. [2,12]

### 2.3 Definice materiálů pro biomedicínu

Biomateriály jsou látky (svou povahou odlišující se od potravin nebo léčiv), které jsou v kontaktu s tkání a/nebo biologickými tekutinami a které jsou využity v léčebných nebo diagnostických systémech. Takové materiály jsou využívány v medicíně k nejrůznějším

aplikacím. V převážné většině jsou použity k výrobě implantátů nebo mnoha speciálních přípravků, kde je využíváno jejich speciálních vlastností (biodegradabilita, bioinertnost).

Lékařští pracovníci se snaží léčit nemoci nebo alespoň zlepšit kvalitu pacientova života nahrazením určité postižené části těla umělou náhradou. Až donedávna byli lékaři odkázáni pouze na používání univerzálních materiálů, které nebyly navrženy pro tyto aplikace, a tudíž mnohdy vykazovaly nevhodné vlastnosti. V poslední době se proto pozornost materiálových inženýrů, chemiků a výzkumníků z dalších oborů zaměřila na výzkum a vývoj vysoce specializovaných materiálů. [2]

V dnešní době proto už existuje značné množství specializovaných biomateriálů, které můžeme dělit jednak z hlediska látkového složení (kovové biomateriály, biopolymery, biokeramika, bioskla atp.) a jednak dle interakce materiálu s živou hmotou (inertní, biologicky resorbovatelné a biologicky aktivní materiály).

## **2.4 Materiály použité v medicíně**

### **2.4.1 Obecné dělení**

Je důležité si uvědomit, že syntetické materiály mají specifické a povrchové charakteristiky, které určují jejich vlastnosti. Tyto charakteristiky musí být známy před jakoukoli medicínskou aplikací, ale musí být také vzaty v úvahu změny, ke kterým může časem docházet v živém organismu. To vše je třeba zohlednit při výběru biomateriálu nebo návrhu implantátu.

Informace o základních vlastnostech materiálů jsou dostupné prostřednictvím národních a mezinárodních standardů, příruček a odborných časopisů různého typu. Tyto informace musí být však vyhodnoceny s ohledem na kontext zamýšleného použití biomateriálu, protože aplikace a odezva hostitelské tkáně jsou zcela specifické pro určité skupiny použití, například kardiovaskulární (kontakt biomateriálu s tekoucí krví), ortopedické (funkční zatížení) a dentální. [3]

Při výběru vhodného materiálu pro konstrukci implantátu hraje dominantní roli požadavek vyhovující biokompatibility - neboli biologické snášenlivosti. Rozumí se tím vlastnost materiálu být při specifické aplikaci snášen živým organismem. Živý organismus vždy rozpozná přítomnost cizí látky a reaguje na ni ochrannými reakcemi řízenými imunitním systémem.

Ve své podstatě neexistuje žádný naprosto inertní materiál vhodný k implantaci do organismu. Každý materiál do určité míry interaguje s živou tkání. Materiály pro biomedicínské aplikace se dělí podle interakce s živou tkání do čtyř skupin (Tabulka 1). U některých materiálů není vždy zcela jasné, do které skupiny patří.

Reakce materiálu závisí také na fyziologickém stavu organismu. Například v některých případech mohou být úlomky z uhlíkové oceli obaleny v organismu vazivovou tkání, a tak zůstat v lidském těle po značnou dobu beze změny. V tomto případě se jedná o bioinertní materiál. V jiném organismu se ale může ten stejný materiál (úlomky z uhlíkové oceli) chovat biotoxicky a mít letální účinky na organismus. [4]

Tabulka 1: Typy biomateriálů rozdělené podle jejich interakce s živou tkání [4]

Typ biomateriálu	Reakce s organismem	Materiál
biotoxický	atrofické, patologické změny či odmítnutí živou tkání v důsledku chemických, galvanických nebo jiných procesů	slitiny obsahující Cd, V a další toxické prvky; uhlíkové oceli, methylmetakrylát
bioinertní	soužití s materiálem bez znatelné změny, oddělení od materiálu vrstvou vazivové tkáně různé tloušťky	Ta, Ti, Al a oxidy Zr
bioaktivní	tvorba přímých biochemických vazeb s povrchem materiálu a volný růst tkáně	vysokohustotní hydroxyapatit, fosforečnan vápenatý $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ a některá bioskla
biodegradabilní	postupná degradace materiálu v organismu	fosforečnan vápenatý, porézní hydroxyapatit, některá bioskla a polyuretan

### 2.4.2 Kovy

Materiály, které vykazují kovovou vazbu v pevném stavu, jsou kovy. Směs roztoků různých kovů jsou slitiny. Asi 85 % všech kovů má jednu z následujících krystalických struktur: FCC (face-centered cubic), BCC (body-centered cubic) a HCP (hexagonal close-packed). Ty vykazují nejtěsnější možné prostorové uspořádání. Aby bylo možné pochopit vlastnosti jednotlivých slitin, je důležité znát chemické a krystalografické identity fází, které jsou zastoupeny v mikrostruktuře, jejich relativní množství, rozdělení a orientaci. Tyto aspekty výrazně ovlivňují mechanické vlastnosti a odolnost kovů v živém organismu.

Kovy se v biomedicíně používají především pro svou pevnost, odolnost a inertnost. Uplatňují se zejména při výrobě implantátů. Jsou to implantáty jednak používané v ortopedii (umělé klouby, fixace fraktur), ale jsou také využívány v ústní, maxilofaciální a kardiovaskulární chirurgii. [3]

Kromě toho existují také aplikace, kde se využívá jiných vlastností než jejich pevnosti a bioinertnosti - např. biodegradability. Biodegradace kovů v organismu je proces koroze, který je u bioinertních materiálů silně nežádoucí. Vývoj biologicky rozložitelných kovových implantátů je složitý problém, protože kombinuje inženýrské a lékařské požadavky na materiál. Biologicky rozložitelné kovové implantáty (např. ze slitin hořčíku) se rozpouští při tvorbě nové tkáně, přičemž vznikají často biotoxické látky.

Jedním z nejdůležitějších aspektů vývoje biologicky rozložitelných implantátů je studium aktivního rozhraní mezi biomateriály a tělními tkáněmi či tekutinami. To by mělo být monitorováno a kontrolováno, aby byla zajištěna biokompatibilita. Proto jsou stále vyvíjeny nové slitiny, nanomateriály, povlaky řídící korozi a pomocné aplikace (například kapsle pro distribuci léčiv). [6,13]

Implantáty vyrobené ze slitin kovů se běžně dělí do následujících skupin: implantáty na bázi korozivzdorných ocelí, na bázi slitin kobaltu, na bázi slitin titanu a na bázi dalších slitin. [3]

### 2.4.2.1 Chromniklové oceli

Pro výrobu implantátů je k dispozici několik typů korozivzdorných ocelí (Tabulka 2), v praxi se používá nejčastěji typ 316L (ASTM F138, F139). Korozivzdorná ocel je slitina železa (60-65 %) legovaná větším množstvím chromu (17-19 %) a niklu (12-14 %). Dále obsahuje menší množství dalších prvků, jako jsou dusík, mangan, molybden, fosfor, křemík a síra.

Aby se snížila možnost koroze oceli v živém organismu, obsahuje taková ocel méně než 0,030 % uhlíku (tento nízký obsah uhlíku v oceli 316L je označen právě symbolem „L“). Vysoký obsah uhlíku v oceli totiž způsobuje tvorbu karbidů chromu ( $\text{Cr}_{23}\text{C}_6$ ), které se tvoří na hranicích zrn, což má za následek snížení množství chromu, které je k dispozici pro tvorbu ochranné vrstvy oxidu chromitého.

Hlavní funkcí chromu je tvorba korozivzdorné vrstvy oxidu chromitého na povrchu oceli. Nevýhodou je, že chrom má tendenci ke stabilizaci feritické fáze (BCC), která má horší mechanické vlastnosti než austenitická fáze (FCC). Molybden a křemík jsou také stabilizátory feritické fáze. Aby se zabránilo tvorbě feritické fáze, je přidán nikl, který stabilizuje austenitickou fázi.

Tabulka 2: Nejčastěji používané nerezové oceli používané pro výrobu implantátů [3]

ASTM označení	Obchodní název
F55 (lišta, drát)	AISI 316LVM
F56 (plech, pás)	316L
F138 (lišta, drát)	316L
F139 (plech, pás)	316L
F745	litá nerezová ocel 316L

### 2.4.2.2 Slitiny na bázi kobaltu

Slitiny na bázi kobaltu zahrnují Haynes-Stellite 21 a 25 (ASTM F75 a F90), kovanou slitinu Co-Cr-Mo (ASTM F799) a vícefázovou (MP) slitinu MP35N (ASTM F562) (Tabulka 3).

Tabulka 3: Nejčastěji používané slitiny na bázi kobaltu pro výrobu implantátů [3]

Slitina typu:	ASTM označení	Obchodní název
Co-Cr-Mo	F75	Vitallium, Haynes-Stellite 21, Protasul-2, Micrograin-Zimaloy
Co-Cr-Mo	F799	kovaný Co-Cr-Mo, termomechanický Co-Cr-Mo, FHS
Co-Cr-W-Ni	F90	Haynes-Stellite 25, tepaný Co-Cr
Co-Ni-Cr-Mo-Ti	F562	MP 35 N, Biophase, Protasul-10

Slitiny F75 a F799 jsou složením prakticky shodné a obsahují asi 58 % kobaltu a 26 - 30 % chromu. Hlavní rozdíl spočívá v jejich rozdílné technice zpracování. F799 je po odlití mechanicky zpracována pomocí kování za zvýšené teploty (při cca 800 °C). Proto je někdy známa jako termomechanická slitina Co-Cr-Mo. Tímto způsobem kování se u F799 změní struktura z FCC na HCP, čímž slitina získá na rozdíl od F75 přibližně dvakrát vyšší pevnost v tahu.

Další dvě slitiny F90 a F562 obsahují o něco méně Co a Cr, přičemž F562 obsahuje více niklu a F90 obsahuje více wolframu. Slitina F75 vykazuje velmi dobrou odolnost proti chloridovému prostředí, jelikož se na povrchu pasivuje vrstvou  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ , která chrání materiál proti korozi. [3]

#### 2.4.2.3 Slitiny na bázi titanu

CP titan (ASTM F67) a velmi nízcce intersticiální (ELI) Ti-6Al-4V (ASTM F136) jsou dva nejčastěji používané biomateriály, které jsou vhodné pro titanové implantáty v medicíně (Tabulka 4).

CP Ti (F67) je charakterizován vyšším obsahem kyslíku, což ovlivňuje například mez kluzu a mez únavy materiálu. Mez kluzu při vyšším obsahu kyslíku značně roste (0,18 % ~170 MPa a při 0,4 % ~ 485 MPa), stejně jako mez únavy (při 107 cyklech) materiálu (0,085 % ~ 88,2 MPa a při 0,27 % ~ 216 MPa).

Účinky jednotlivých legujících přísad ve tříložkové slitině Ti-6Al-4V ELI lze odvodit na základě fázových diagramů Ti-Al a Ti-V. Al je stabilní ve fázi alfa (HCP), zatímco V je stabilní v beta fázi (BCC). Ti-6Al-4V slitiny obsahují alfa a beta fázi, což ovlivňuje jejich mechanické vlastnosti. [3]

Tabulka 4: Nejčastěji používané materiály na bázi titanu pro výrobu implantátů [3]

Materiál:	ASTM označení	Obchodní název
čistý Ti	F67	CP Ti
Ti-6Al-4V	F136	Ti-6Al-4V

#### 2.4.2.4 Další typy slitin

Zcela specifickým odvětvím, ve kterém se využívá velkého množství kovových implantátů, je dentální medicína. V Tabulce 5 jsou uvedeny nejčastěji používané slitiny kovů v tomto oboru.

Tabulka 5: Komponenty slitin používaných v dentální medicíně [11]

Slitina	Typické prvky
korunky a můstky	
na bázi zlata	Au, Ag, Cu, In, Pd, Pt, Zn
na bázi palladia	Pd, Ag, Cu, Ga
na bázi stříbra	Ag, Pd
na bázi kobaltu	Co, Cr, Mo, Fe, C, Si, Mn
na bázi niklu	Ni, Co, Mo, Fe, C, Be, Mn
ortodoncie / endodoncie	
slitiny titanu a vanadu	Ti, V, Cr, Al, Sn
nerezové oceli (na bázi železa)	Fe, Ni, Cr, C
slitina niklu a titanu (Nitinol ®)	Ni, Ti
slitina kobaltu, chromu a niklu (Elgalloy ®)	Co, Cr, Ni, Mo, Mn, Be, C, Fe
beta titan	Ti, Mo, Zr, Sn
implantáty (viz tabulky výše)	

Slitiny kovů jsou používány téměř v každém aspektu stomatologie. Existuje více než 3000 typů slitin, které jsou k dispozici na trhu. U všech těchto slitin je nutné, aby byla slitina biokompatibilní s tkání, se kterou je ve styku. V Tabulce 5 nejsou zařazeny amalgámy (nejčastěji používaný stříbrný amalgám), které byly široce používány po dobu téměř dvou století (složení se během tohoto období samozřejmě měnilo). I v dnešní době patří mezi nejčastěji používaný materiál pro zubní výplně. Jako materiál je v dentální medicíně i v dnešní době téměř nepřekonaný (při správné aplikaci má vynikající trvanlivost). Dnes se od jeho použití však začíná ustupovat, jelikož obsahuje toxické látky, především rtuť.

Slovo „amalgám“ pochází z arabského „almalgham“ a z řeckého „malagma“, které poukazují na měkké látky. Amalgámy jsou kapalné nebo pevné slitiny rtuti (nebo jiného lehce tavitelného kovu) s jiným kovem. Obecně se dělí na „rtuťové“ amalgámy (slitiny Hg s převážně Ag, Cu a Sn) a amalgámy neobsahující rtuť (rtuť nahrazena Ga, popřípadě přidáním In nebo Sn). [11]

### 2.4.3 Keramické a sklokeramické materiály

Keramické materiály jsou obvykle pevné anorganické sloučeniny s různými kombinacemi iontové a kovalentní vazby. Díky speciálním vazebným požadavkům, jako je čtyřnásobná koordinace pro kovalentní a elektroneutralita pro iontové pevné fáze, mají volnější a komplexnější krystalové struktury ve srovnání s kovy. [3]

Keramické materiály jsou velmi výhodným materiálem pro výrobu implantátů, protože mají nejvyšší biokompatibilitu mezi implantačními materiály. Jejich chování v lidském těle je bioinertní nebo dokonce bioaktivní.

Hlavní oblastí výzkumu tkáňového inženýrství je především biokeramika a její použití v biomedicíně pro náhrady kostěné opory a jako média určená k uvolňování biologicky aktivních látek. [5]

Keramické materiály jsou vhodnými kandidáty na výrobu tzv. kostních scaffoldů (lešení). Biokeramické materiály mohou být také použity pro distribuci biologicky aktivních látek s cílem opravy, udržování, obnovení nebo zlepšení funkce orgánů a tkání v organismu. Některé materiály, jako jsou vápenatá skla a sklokeramika, byly vyvinuty tak, aby byly schopny nasorbovat a následně uvolnit regulovatelným způsobem léky, hormony, růstové faktory, peptidy nebo nukleové kyseliny. Aby se zabránilo vzniku post-chirurgických infekcí, mohou být keramické materiály také povrchově upraveny navázáním antibiotika, které brání vzniku biofilmů. Je pozoruhodné, že mesoporózní bioaktivní skla vykazují vynikající schopnosti při regeneraci kostí. Tato biokeramika je nejen osteokonduktivní (podporující vrůstání okolních kostních buněk), ale také osteoinduktivní (vyvolávající svojí přítomností a svým působením růst buněk kostní tkáně), a je proto používána jako ideální materiál pro výrobu opor v kostním tkáňovém inženýrství.

Nedávný slibný rozvoj biokeramických materiálů souvisí s vývojem magnetických mediátorů pro léčbu nádorových onemocnění. Magnetické nanomateriály nabízejí širokou škálu možností pro diagnostiku a terapii. Tyto nanočástice mohou být konjugované s léčivými látkami a při působení externího střídavého magnetického pole ohřívají okolní tkáň (hypertermie), což umožňuje využití hypertermie jako účinného doplňku při chemoterapeutické léčbě rakoviny. [5]

Biodegradabilní vlastnosti vykazuje pórovitá keramika na bázi fosforečnanu vápenatého. Ten se vyskytuje v hydratované formě jako hydroxyapatit (HA) nebo i ve formě bezvodé.

Tento typ biodegradabilní keramiky se vyrábí metodou lití pěn a využívá se pro výrobu biologicky rozložitelných implantátů (kostní štěpy). [14]

Další možností použití fosforečnanu vápenatého v medicíně je vytvoření bioaktivního cementu, který je biologicky odbouratelný. Takový materiál má vynikající vstřebatelnost a tvarovatelnost. Jeho mechanické vlastnosti jsou špatné, a proto je jeho použitelnost omezena pouze na aplikace v oblasti lebky a obličeje. [15]

Velká pozornost je v posledních letech věnována sklovitým-krystalickým biomateriálům, což jsou v podstatě keramické materiály se zvýšeným obsahem sklovité fáze a bioskla, kdy se skelná fáze vyrábí tepelným zpracováním. Touto úpravou se zlepšují mechanické vlastnosti a biodegradabilita keramiky. [4]

#### 2.4.3.1 Rozdělení keramiky

Biokeramika se obvykle dělí na bioinertní, bioaktivní a bioresorbovatelnou (biorozpustnou) keramiku. Bioinertní keramika neraguje s okolní tkání, nejčastěji se jedná o keramiku založenou na bázi korundu ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) nebo na bázi tetragonálního oxidu zirkoničitého. Bioaktivní a bioresorbovatelná keramika, což jsou materiály obecně na bázi hydroxyapatitu (HA), se nejčastěji používá k léčbě kostních defektů, které jsou důsledkem operativních odstranění cyst, nádorů a genetických vad. Tato keramika aktivně reaguje na vnitřní prostředí. Pro dosažení schopnosti bioresorbovatelnosti je nanášena keramika ve formě keramické pěny. [4]

Rozdělení keramiky (a některých aplikací) je znázorněno v Tabulce 6.

Tabulka 6: Rozdělení keramiky [4]

Hlavní skupiny	Typ keramiky	Některé aplikace
bioinertní keramika	$\text{Al}_2\text{O}_3$ (MgO, $\text{ZrO}_2$ )	výplně kostních defektů; zubní kořenové implantáty
	$\text{ZrO}_2$ ( $\text{Y}_2\text{O}_3$ , $\text{CeO}_2$ )	kyčelní kloubové hlavice; prstové klouby
bioaktivní keramika	na bázi fosforečnanu vápenatého	kostní spojení; stomatologické trny; obnova alveolárních (dásňových) hřebenů; výplně zubních kanálků
	Ag-HA	kostní defekty
	F-HA ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH},\text{F})_2$ )	potahy kovových implantátů
	kompozity s biopolymery	kostní defekty
biorozpustná keramika a bioskla	katetry pro infikované rány; prodloužení účinku medikačních preparátů; operace šlach; mikrochirurgie kloubů	

#### 2.4.4 Polymery

Polymerní materiály se v medicíně používají v celé řadě aplikací a lze je dělit několika způsoby:

- Dle chemického složení
- Dle původu (syntetické, přírodního původu)
- Dle použití v lékařských aplikacích
- Dle chování v organismu (biokompatibilní a biodegradabilní)

#### **2.4.4.1 Rozdělení dle chemického složení**

Prvním způsobem dělení polymerů je dělení na základě jejich chemického složení. S tím úzce souvisejí jejich vlastnosti, přičemž mnoho vlastností polymeru předurčuje, v jaké aplikaci bude polymer použit. V medicíně jsou nejběžněji používané polymery vyjmenované v Tabulce 7.

Další možností rozdělení je na homopolymery a kopolymery. Homopolymery se skládají z jednoho druhu monomeru, který se v řetězci neustále opakuje. Mezi nejpoužívanější homopolymery v medicíně patří PMMA (polymethylmethakrylát), PE (polyetylen), PP (polypropylen) a další. [3]

Kopolymery vznikají polymerací dvou nebo více rozdílných monomerů (viz níže).

V této kapitole bude vyjmenováno pouze několik základních polymerních materiálů, které se používají v medicíně. Jelikož jich existuje obrovské množství, jedná se spíše jen o krátký přehled.

### **Homopolymery**

Homopolymery jsou polymery vzniklé pouze z jednoho typu monomerní jednotky.

#### ***Polyolefiny***

Polyolefiny jsou běžné polymerní materiály používané v medicíně. Jedná se o termoplasty, které mají obecně střední až vysokou pevnost v tahu (5-1000 MPa) se středním prodloužením (2-100 %) a vykazují plastickou deformaci. Jejich vlastnosti se odvíjejí především od jejich molekulární struktury a krystalinity. Pro medicínské materiály se používají pouze semikrystalické a krystalické polymery. [2,3,7]

#### ***Polyetylen (PE)***

PE se používá především ve své vysokohustotní formě (HDPE). Nízkohustotní PE (LDPE) totiž na rozdíl od HDPE nevydrží sterilizační teploty. Polyetylen se používá na výrobu hadiček, drenáží a katetrů a ve formě UHMWPE (Ultra High Molecular Weight PE) se používá na acetabulární komponenty v umělých kyčelních kloubech, jelikož je ořeruvzdorný. Materiál má dobrou tuhost, odolnost vůči tukům a oleji a náklady na jeho výrobu jsou relativně nízké. [3]

#### ***Polypropylen (PP)***

PP má podobné uplatnění jako PE, má vysokou pevnost, chemickou odolnost a dobrou pevnost v tahu. [3]

#### ***Další polyolefiny***

Mezi další polyolefiny používané v medicíně patří PS (polystyren), PB (1,4-polybutadien) a PiP (1,4-polyisopren). [7]

### ***Polyvinylové a polyvinylidenové polymery***

#### ***Polyvinylchlorid (PVC)***

PVC se používá především pro výrobu hadiček používaných při krevních transfuzích, při dialýze a při aplikacích infuzí. Čistý polyvinylchlorid je tvrdý a křehký materiál, a proto je nutné přidat do něj aditiva. Aby bylo PVC měkké a pružné, přidávají se při výrobě PVC



změkčovadla. Tato změkčovadla však představují problém, jelikož se mohou při dlouhodobém styku s tkání vylučovat do organismu. Při tomto vylučování změkčovadel není problémem jejich toxicita (ta je většinou nízká), ale zhoršení vlastností PVC (zkřehnutí a ztvrdnutí). [3]

#### *Polytetrafluoretylen (PTFE)*

PTFE je známý pod obchodním názvem Teflon. PTFE má podobnou strukturu jako PE, ale má atomy vodíku substituované atomy fluoru. Jedná se o velmi stabilní polymer, který dobře odolává vysokým teplotám i dlouhodobému vystavení vlivu prostředí organismu. Je to velmi hydrofobní polymer se skvělými samomaznými vlastnostmi. Má také vysoký modul pevnosti se zanedbatelným prodloužením, jelikož má velmi zesíťovanou strukturu. Nevýhodou PTFE je jeho nesnadné zpracování a tvarování, a proto se jeho aplikace v medicíně značně omezují na některé ortopedické, dentální a kardiovaskulární aplikace. PTFE vykazuje velmi dobré vlastnosti v aplikacích, které jsou v kontaktu s tělními tekutinami, čehož se využívá právě v kardiovaskulární medicíně na srdeční chlopně (při tomto použití se na povrch polymeru nanáší vrstva pyrolytického uhlíku pro zajištění hladšího a inertnějšího povrchu). V mikroporézní formě (póry nejméně 10  $\mu\text{m}$  v průměru) se používá na výrobu cévních štěpů (Gore-Tex). Tyto póry jsou nutné ke srůstu tkáně s implantátem pomocí vazivové tkáně. [2,3]

#### *Další polymery*

Polymery patřící do této skupiny jsou například PVAc (polyvinylacetát), PVAI (polyvinylalkohol), PVDF (polyvinyliden fluorid) a PVP (poly(*N*-vinyl pyrrolidon)). [7]

#### ***Polyakrylátové a polymethakrylátové polymery***

##### *Polymethylmethakrylát (PMMA)*

PMMA je hydrofobní polymer s lineárním řetězcem, který je sklovitý při pokojové teplotě a je znám pod obchodními názvy Plexisklo nebo Lucit. Má velmi dobrou propustnost světla, odolnost a stabilitu, což je dobré pro výrobu nitroočních čoček a tvrdých kontaktních čoček. K výrobě měkkých kontaktních čoček se používá 2-hydroxyethyl methakrylát (HEMA). Díky methylolové skupině je hydrofilnější než PMMA.

PMMA se používá i v dalších aplikacích, kde se využívá jeho pevnosti. Například v ortopedii se používá při výměně kyčelního kloubu za implantát, kde stmeluje polymerací *in situ* kost s hlavicí kloubu. [2,3]

#### *Další polymery*

Do této skupiny patří PAA (polyakrylová kyselina), PMA (polymethylakrylát), PAAM (polyakrylamid), PAN (polyakrylonitril), PMAc (polymethakrylová kyselina), PHEMA (poly-2-hydroxyethylmethakrylát) a PBCA (polybutylkyanoakrylát). [7]

#### ***Skupina zahrnující ROP a další polymery***

##### *Polydimetylsiloxan (PDMS)*

PDMS je velmi univerzální polymer. Má jedinečnou strukturu díky obsahu Si místo C v hlavním řetězci. Je méně citlivý na teplotu než jiné elastomery. PDMS se používá v celé řadě aplikací od katetrů, přes izolace kardiostimulátorů po součást cévních štěpů. PDMS má také nepostradatelnou funkci v lokální aplikaci léčiva například při radiační terapii k léčbě karcinomu prostaty. Léčivo je obsaženo v biologicky odbouratelných kapslích, které se

zavedou přímo k místu léčby, a tudíž je použito menší množství léčiva a také se zvýší efektivita léčby. PDMS má také dobrou odolnost proti bakteriálním infekcím. Pro dosažení vyšší molekulové hmotnosti polymeru se používá katalyzovaná ROP (ring opening polymerization) polymerace siloxanů. [2,3]

#### *Polyamid-6*

Polyamid-6 neboli Nylon-6 se používá jako materiál na výrobu chirurgických stehů. [7]

#### *Další polymery*

Mezi další polymery patří PMO – poly(methylenoxid), PEO – poly(ethylenoxid), PPO – poly(propylenoxid) a další. [7]

### **Kopolymery**

Kopolymery jsou velice důležitou skupinou polymerních materiálů. Vznikají polymerací dvou nebo více rozdílných monomerů. Hlavní výhodou kopolymerů je vytvoření zcela specifických vlastností, které nenalezneme u homopolymerů. Vzhledem k tomu, že třída kopolymerů je ještě širší než třída homopolymerů, jsou vyjmenovány pouze nejzákladnější kopolymery používané v medicínských aplikacích.

#### *Poly(glykolid laktid) (PGL)*

PGL je kopolymer vznikající kopolymerací laktidu a glykolidu pomocí ROP polymerace. V medicíně byl jako první použit jeho předchůdce, polymer kyseliny glykolové (PGA), jako vstřebatelný steh pod názvem Dexon již kolem roku 1960. Polymer kyseliny laktidové (PLA) má spolu s PGA v krystalické formě značné uplatnění jako medicínský materiál. Používají se jako nosiče léčiv a jako syntetické lešení v ortopedii. Oba polymery jsou biodegradabilní. PGL podstupuje také hydrolytickou degradaci, což z něj dělá ideální polymer na výrobu rozložitelných stehů a nosičů léčiv. [2,3]

#### *Fluorovaný ethylen propylen (FEP)*

FEP je kopolymer tetrafluoroethylenu a hexafluoropropylenu. Jeho použití je podobné jako použití PTFE. Na rozdíl od PTFE má FEP nižší bod tání (místo 327 °C má jen 265 °C), čímž se zlepšuje jeho zpracovatelnost při velice podobných vlastnostech (nízký frikční koeficient) a vynikající chemické odolnosti. [3]

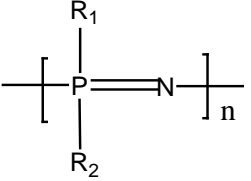
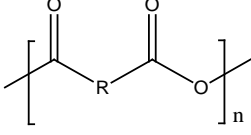
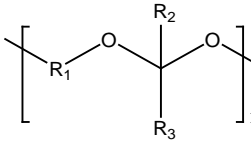
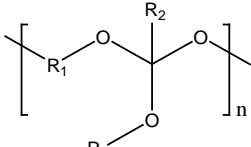
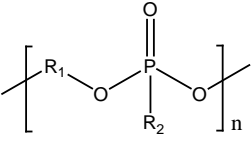
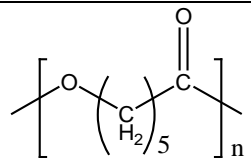
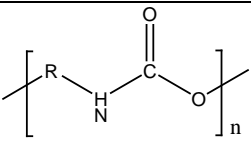
#### *Polyuretany*

Polyuretany jsou blokové kopolymery obsahující „tvrdé“ a „měkké“ bloky. „Tvrdé“ bloky, které mají  $T_g$  (teplota skelného přechodu) nad pokojovou teplotu a působí jako skleněné nebo semikrystalické vyztužující bloky, jsou složeny z diisokyanátu. Nejčastěji používané diisokyanáty jsou 2,4-toluen diisokyanát (TDI) a methylen di(4-fenyl isokyanát) (MDI). V biomateriálech se většinou používá MDI. „Měkké“ bloky v polyuretanu jsou obvykle polyesterové nebo polyetherové polyoly, jejichž  $T_g$  je mnohem nižší než pokojová teplota, což způsobuje pružný charakter materiálu. Polyetherové polyoly jsou běžně používány na výrobu implantátů, jelikož jsou odolné vůči hydrolyze.

Polyuretany mají velmi nízkou molekulovou hmotnost ve srovnání s mnoha jinými polymery. Činí v průměru pouhých 47 000 g / mol. Polyuretan je často popisován jako materiál, který patří svými vlastnostmi mezi elastomery a plasty. Polyuretany jsou tvrdé

elastomery s dobrou odolností proti únavě materiálu a snáší dobře kontakt s krví. Nejvíce se používají k izolaci kardiostimulátorů, na výrobu cévních štěpů a na srdeční implantáty. [2,3]

Tabulka 7: Rozdělení polymerů dle chemického hlediska, jejich aplikace, výhody a nevýhody [9]

Polymer	Aplikace	Výhody	Nevýhody	Strukturní vzorec
polyfosfazeny	tkáňové inženýrství, vakcínový adjuvans	syntetická flexibilita; kontrolovatelné mechanické vlastnosti	složité syntéza	
polyanhydridy	aplikace léčiv, tkáňové inženýrství	významná monomerní flexibilita; kontrolovatelná rychlost degradace	nízká molekulová hmotnost; špatné mechanické vlastnosti	
polyacetal	aplikace léčiv	mírné pH rozkladných produktů; degradace citlivé na pH	nízká molekulová hmotnost; složitá syntéza	
poly(orthoestery)	aplikace léčiv	kontrolovatelná rychlost degradace; degradace citlivé na pH	špatné mechanické vlastnosti; složitá syntéza	
polyfosfoestery	aplikace léčiv, tkáňové inženýrství	biomolekulární kompatibilita; vysoce biokompatibilní produkty degradace	složité syntéza	
polykaprolaktony	tkáňové inženýrství	vysoce zpracovatelné; mnoho dodavatelů na trhu	omezená degradace	
polyuretany	protézy, tkáňové inženýrství	mechanická pevnost; dobrá odolnost na fyzickou zátěž	omezená degradace; vyžaduje kopolymeraci s jinými polymery	

polylaktidy	tkáňové inženýrství, aplikace léčiv	vysoce zpracovatelné; mnoho dodavatelů na trhu	vysoce kyselé produkty rozkladu	
polykarbonáty	Aplikace léčiv, tkáňové inženýrství, fixátory	chemicky závislé mechanické vlastnosti; povrchové erodování	omezená degradace; vyžaduje kopolymeraci s jinými polymery	
polyamidy	aplikace léčiv	vodivá postranní skupina; vysoce biokompatibilní produkty degradace	velice omezená degradace, toxicita indukovaná nábojem	

#### 2.4.4.2 Rozdělení dle původu

Další možností je dělit polymerní materiály podle jejich původu. Existují polymerní materiály přírodní a syntetické. Přírodní polymery, jejich dělení, výskyt a fyziologické funkce jsou uvedeny v Tabulce 8. Výhodou přírodních polymerů je jejich složení, které je často velmi podobné tkáním lidského organismu, takže i rozkladné produkty těchto polymerů jsou fyziologicky přijatelné a materiál je méně toxický než rozkladné produkty syntetických materiálů. Pro aplikace, kde by syntetické polymery mohly být nevhodné (například by vyvolávaly zánětlivé reakce), jsou často použity polymery přírodní. Velkou nevýhodou přírodních polymerů je jejich složitost, což přináší problémy při technologickém zpracování. [3]

Jelikož je tato práce zaměřena na syntetické polymery (viz předchozí kapitola) a možnosti jejich polymerace pomocí lanthanidocenových katalyzátorů, podrobněji bude pojednána pouze regenerovaná celulóza jako jediný zástupce přírodních polymerů.

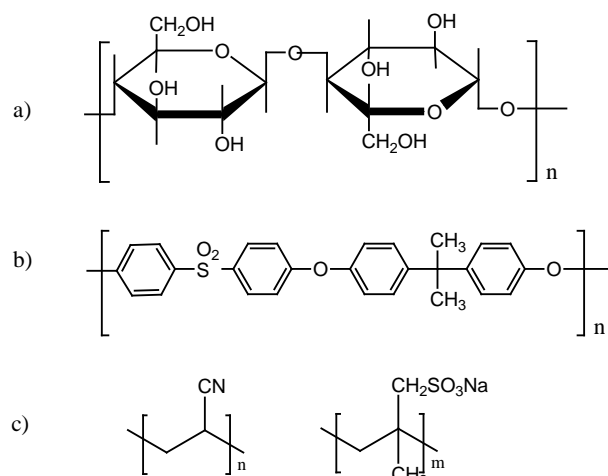
#### Regenerovaná celulóza (celofán)

Celofán je přírodní polymer vyrobený z přírodní celulózy rozpuštěním v sirouhlíku a vytlačení do kyseliny sírové a síranu sodného, přičemž vzniká viskózní celulóza. Tato celulóza prochází dvěma dalšími lázněmi (odstranění přebytečné síry a změkčení pomocí glycerinu) za vzniku celofánu.

Celofán je tenká fólie, která se používá při balení potravin. Je málo rozpustná v olejích, vodě a tucích a je odolná proti bakteriím.

Celofán sloužil jako polopropustná membrána pro hemodialýzy. Hemodialýzy jsou zařízení určená k nahrazení funkce ledvin. Během procesu dialýzy dochází k několika krokům. Jsou to: výměna malých molekul, odstranění přebytečné vody, solí a metabolických odpadů a retence bílkovin v krvi. Jako první byla dostupná membrána z celofánu (Kolff, první hemodialýzér). Tyto membrány byly postupem času nahrazovány pokročilejšími materiály, jelikož byly prokázány změny v celulóze reakcí některých hydroxylových skupin, čímž došlo

snížení funkce membrány. Dnes je celofán nahrazován například kopolymery akrylonitrilu a methallylsulfonátu nebo polysulfonu. [7] Polymery používané pro přípravu hemodialyzačních membrán jsou uvedeny na Obr. 1.



Obrázek 1: Polymery používané pro přípravu hemodialyzačních membrán  
 a) regenerovaná celulóza, b) polysulfon, c) kopolymer AN69S (kopolymer poly(acrylonitril-co-methallylsulfonát) [1]

Tabulka 8: Dělení přírodních polymerů [3]

	<b>Polymer</b>	<b>Výskyt</b>	<b>Fyziologické funkce</b>
proteiny	hedvábí	syntetizován členovci	ochranná kukla
	keratin	vlasý	tepelná izolace
	kolagen	pojivové tkáně	mechanická výztuž
	želatina	částečně amorfni kolagen	průmyslový produkt
	fibrinogen	krev	srážení krve
	elastin	krční vaz	mechanická výztuž
	aktin	svalstvo	kontrakce, pohyb
	myozin	svalstvo	kontrakce, pohyb
polysacharidy	celulóza	rostliny	mechanická výztuž
	amylóza	rostliny	zásobárna energie
	dextran	syntetizován bakteriemi	matrice pro růst organismu
	chitin	hmyz, korýši	poskytuje tvar a pohyb
	glykosaminoglykany	pojivové tkáně	přispívá k mechanické výztuži
polynukleotidy	DNA	buněčné jádro	přímá biosyntéza bílkovin
	RNA	buněčné jádro	přímá biosyntéza bílkovin

#### 2.4.4.3 Rozdělení dle medicínské aplikace

Dělení polymerních materiálů dle medicínské aplikace slouží k ucelenějšímu pohledu z hlediska medicínské problematiky. Vybrané medicínské aplikace jsou uvedeny v Tabulce 9. Tento způsob rozdělení zohledňuje pouze některé aplikace u často používaných polymerů.

Tabulka 9: Běžné klinické aplikace a typy polymerů použitých v medicíně [7, 2]

Použití v medicíně	Používané polymery
ucho a sluchové součásti	akryláty, polyethylen, silikon, PVC
zubní protézy	akryláty, UHMWPE, epoxidy
obličejové protézy	akryláty, PVC, PUR
tracheální trubice	akryláty, silikon, nylon
srdce a srdeční součásti	polyestery, silikon, PVC
kardiostimulátor	polyetylen
plicní, ledvinové a jaterní díly	polyestery, polyaldehyd, PVC
segmenty jícnu	PE, PP, PVC
cévy	PVC, polyester
biologicky rozložitelné stehy	PUR
gastrointestinální segmenty	silikon, PVC, nylon
klouby prstů	silikon, UHMWPE
kosti a klouby	akryláty, nylon, silikon, PUR, PP, UHMWPE
kolenní klouby	PE
katetry, srdeční chlopně	PDMS
ventrikulární pomocná zařízení	polyuretany
systémy pro transport léčiv	PGA, PLA a PLGA
srdeční chlopně, cévní štěpy, nervové opravy	PTFE
katetry, kyčelní protézy	PE
fixace zlomenin	PMMA
dialyzační membrány	celofán

#### 2.4.4.4 Rozdělení dle interakce s organismem

Polymerní materiály mohou s organismem interagovat dvěma způsoby. Prvním způsobem je minimální nebo žádná interakce. V tomto případě se jedná o inertní materiál. Absolutně inertní polymerní materiál téměř neexistuje, jelikož dochází v organismu k hydrolýze a k enzymatickému štěpení a dalším chemicko-biologickým reakcím polymerů. Polymery se také samy rozkládají, uvolňují se z nich pomocné zpracovatelské přísady, čímž je jejich životnost omezena. Samozřejmě, že se některé polymerní materiály používají i díky svým mechanickým vlastnostem (PMMA, PTFE), ale většinou se jedná o aplikace, při kterých se využívá jejich schopnost rozkladu a biokompatibility.

Jeden z nejprogresivnějších oborů studia polymerních materiálů používaných pro medicínu je zaměřen na biodegradabilní polymery a modifikované přírodní látky určené pro použití v celé řadě aplikací (implantáty) zahrnující ortopedické a dentální služby, nosiče léčiv, tkáňové inženýrství a dalších použití.

Biodegradabilní polymery se dostávají do centra pozornosti a je jim věnováno velké výzkumné úsilí. Materiály, které se mohou rozkládat a jsou vyloučeny z těla, jsou vhodné pro krátkodobé aplikace v ortopedii, tkáňovém inženýrství a dalších oblastech, kdy je může lékař např. použít k fixaci kosti do úplného zhojení. V současnosti existuje mnoho aplikací biomateriálů ve skoro 2 700 rozličných lékařských přípravcích, 2 500 samostatných diagnostických produktech a 39 000 různých farmaceutických přípravcích. [2]

Biologicky degradují ty polymery, které obsahují velké množství vhodných funkčních skupin. Tyto materiály se využívají proto, že vykazují časové změny mechanických vlastností během degradace, kontrolují schopnost uvolňování léčiv, nebo regulují citlivost tkáně, která umožňuje neinvazivní externí stimulaci ke spuštění a změnám vlastností materiálu *in vivo*.

Často jsou polymery vyvíjeny tak, aby imitovaly mimobuněčnou matici (ECM), jakýsi nanostrukturní multimateriální komplex. Z těchto materiálů mohou být připraveny opěrné systémy poskytující vhodné prostředí pro mesenchym buněk, které můžeme rozdělovat na chondrocyty, adipocyty a osteoblasty (osteocyty), fibroblasty, nebo makrofágy. Tyto polymerní materiály musí mít potřebné mechanické vlastnosti a schopnost eliminovat mnohé z imunologických bariér, přítomných při klinické aplikaci polymerů.

### **Mechanismus degradace polymerů**

Biodegradabilní polymery jsou syntetizovány kvůli své nezastupitelné funkci v medicínských aplikacích. V této kapitole je popsán způsob degradace polymerů jak po stránce fyzikální, tak i chemické a biochemické. Biochemická degradace je velmi složitý proces a její problematika je pouze okrajově zmíněna.

### ***Fyzikální eroze***

Polymerní materiály podléhají bioerozi, která je provázena určitými fyzikálními změnami materiálů jako je bobtnání, deformace, strukturální rozklad, nebo ztráta hmotnosti a funkce. Všechny tyto projevy představují odlišné a často nezávislé aspekty komplexního bioerozního chování polymerního materiálů. Bioeroze pevného polymerního materiálů není vždy nutně důsledkem chemického štěpení hlavního polymerního řetězce nebo štěpení postranních řetězců a štěpení vazeb, ale může být způsobena rozpouštěním materiálu například při změně pH.

### ***Objemová eroze***

Existují dva typy eroze. Prvním typem je objemová eroze (bulk erozion). Tomuto typu eroze podléhají především hydrofilní polymery, kdy dochází k rychlému průniku vody do objemu polymeru. Rychlost pronikání vody do objemu převažuje nad rychlostí přeměny polymeru na rozpustnou formu. Pokud na polymer působí tento typ eroze, ztrácí rychle svoji hmotnost a strukturální integritu (vznik prasklin a štěrbin), což vede k rozpadu materiálů. U materiálu, který má mít určitou odolnost, je to velice nežádoucí stav.

### *Povrchová eroze*

Druhým typem je povrchová eroze. Při tomto typu je rychlost pronikání vody do materiálů pomalejší než v prvním případě. Také rychlost rozpouštění polymeru je vyšší než pronikání vody do objemu. V tomto případě se jedná o hydrofobnější polymerní materiál, který ztrácí svou hmotnost pomaleji a postupně eroduje na povrchu. Jeho strukturní integrita v objemu je lepší po delší dobu než v prvním případě.

Povrchově erodující polymerní materiály jsou méně časté a musí obsahovat vysoce hydrolytické vazby v polymerním řetězci. Jako povrchově degradující materiály jsou vyráběny převážně polyanhydridy a polyorthoestery. Existuje ale také výjimka, enzymatická povrchová eroze. Je způsobena tím, že se enzymy nedokážou dostat do objemu polymerního materiálu a tudíž erodují materiál na povrchu. Taková eroze byla ale pozorována převážně jen u síťovaného polykaprolaktonu. [3]

### *Chemická degradace*

Přestože může být bioeroze způsobena rozpouštěním polymeru, chemická degradace je obvyklejší příčinou bioeroze pevných polymerních materiálů a zařízení z nich vyrobených. Existuje několik typů mechanismů chemické eroze.

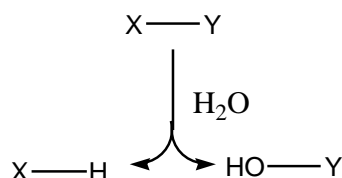
### *Štěpení síťovacích vazeb*

Prvním typem chemické eroze je rozštěpení síťovacích vazeb ve vodorozpustných polymerních řetězcích. Tyto polymery jsou tzv. hydrolyticky rozložitelné. Hydrolyticky odbouratelné jsou ty polymery, které obsahují hydrolyticky labilní chemické vazby ve svém hlavním řetězci a které mohou být rozloženy bez sekundárního vlivu, jako je znázorněno na Obr. 2. Rozštěpení vazby poskytuje dva produkty, přičemž jeden získává atom vodíku a druhý hydroxylovou skupinu. Řada rozložitelných polymerů má vazby, které jsou citlivé na hydrolyzu např. estery, anhydridy, acetaly, karbonáty, amidy, uretany a fosfáty. Degradace a erozní mechanismy jsou hlavními rysy, díky kterým mohou tyto polymery fungovat jako biomateriály. Rychlost degradace jednotlivých skupin polymerů se může značně lišit (Tabulka 10). Tuto rychlost ovlivňuje mnoho faktorů (například schopnost difuze vody, rozpustnost monomeru). [3,9]

*Tabulka 10: Rychlostní konstanty degradace pro jednotlivé polymerní skupiny [9]*

<b>Polymer</b>	<b><math>\lambda</math>, Rychlostní konstanta degradace (<math>s^{-1}</math>)</b>
polyfosfazeny	$4,5 \cdot 10^{-2} - 1,4 \cdot 10^{-7}$
polyanhydridy	$1,9 \cdot 10^{-3} - 9,4 \cdot 10^{-9}$
polyacetaly	$6,4 \cdot 10^{-5}$
poly(orthoestery)	$4,8 \cdot 10^{-5}$
polyfosfoestery	$1,4 \cdot 10^{-6}$
polykaprolaktony	$3,5 \cdot 10^{-8}$
polyuretany	$8,3 \cdot 10^{-9}$
polylaktidy	$6,6 \cdot 10^{-9}$
polykarbonáty	$4,1 \cdot 10^{-10}$
polyamidy	$2,6 \cdot 10^{-13}$





Obrázek 2: Obecné znázornění hydrolyzy polymerů [II]

### *Štěpení postranních řetězců a hlavního řetězce*

Druhým typem chemické eroze je štěpení postranních řetězců vedoucí k tvorbě polárních skupin. Třetím typem je rozštěpení hlavního řetězce polymeru. Kombinace těchto mechanismů je možná a častá. Chemická degradace může probíhat jak ve vodném prostředí, tak i v přítomnosti enzymů nebo pomocí mikroorganismů. Enzymaticky odbouratelné polymery jsou převážně ty, které obsahují alkoxy nebo amidové skupiny.

Při použití materiálu kdekoli v organismu je dostupnost vody téměř konstantní, ale úroveň enzymatické činnosti se často může výrazně lišit jednak u různých pacientů a jednak u různých aplikací. Polymery, jež snáze hydrolyzují, nemají pro odbouratelné lékařské implantáty takové uplatnění jako polymery rozkládající se výhradně působením enzymů. [3,9]

### **Faktory ovlivňující rychlost degradace**

V tomto případě jsou hlavními faktory, určujícími celkovou míru eroze především:

- stabilita hlavního polymerního řetězce
- hydrofobnost monomeru
- struktura polymeru
- molekulová hmotnost polymeru
- výrobní proces
- přítomnost katalyzátorů, aditiv a plastifikátorů
- geometrie a umístění implantátu

Jiné faktory také výrazně zrychlují míru degradace. Jsou to například:

- hydrofilnější monomer
- hydrofobnější a kyselejší koncové skupiny
- hydrolyticky reaktivnější skupina v řetězci
- amorfni struktura
- menší velikost medicínského přípravku

### ***Stabilita hlavního polymerního řetězce***

Stabilita hlavního polymerního řetězce vůči hydrolytickému štěpení je pravděpodobně nejzásadnější parametr určující rychlost degradace. Na základě znalostí stability hlavního řetězce jednotlivých polymerů vůči hydrolyze je možné předpovědět tendenci k degradaci. Proto lze například říci, že jelikož anhydridová vazba má vyšší tendenci k hydrolyze než vazba amidová, budou polyanhydridy degradovat rychleji než polyamidy.

### ***Hydrofobnost polymeru***

Nicméně i přes znalosti stability hlavního polymerního řetězce nelze dokonale předpovědět skutečnou rychlost eroze. Jak již bylo řečeno v kapitole o fyzikální erozi, významnou roli má schopnost vody proniknout do polymerní matrice. Struktura polymeru závisí na tom, zda bude

polymer hydrofilní nebo hydrofobní. Čím vyšší bude hydrofobnost, tím hůře bude docházet k pronikání molekul vody a k následné hydrolýze.

#### *Morfologie polymeru*

Dalším zásadním faktorem ovlivňujícím degradaci materiálu je jeho morfologie. Polymery jsou rozlišovány jako semikrystalické nebo amorfní. Je tedy nutné vědět, v jakém stavu bude daný polymer při teplotě kolem 37 °C, tj. zda bude krystalický, amorfně-sklovitý, nebo amorfně-gumový. V krystalickém stavu bude mít materiál velmi hustou strukturu a voda bude do jeho matrice pronikat hůře než u amorfních polymerů. To je velmi dobře pozorovatelné u polymeru kyseliny mléčné, kdy poly(l-mléčná kyselina) hydrolyzuje mnohem pomaleji než poly(d,l-mléčná kyselina). Je to dáno tím, že poly(d,l-mléčná kyselina) je amorfní a poly(l-mléčná kyselina) je semikrystalická. Krystalinita je velice důležitá i u polymerů, které mají  $T_g$  kolem 37 °C. V této situaci se totiž po adsorpci vody do polymeru může  $T_g$  snížit pod 37 °C a tím se může změnit jeho struktura ze sklovité na amorfní. Pokud k tomu dojde, pak se jeho rychlost degradace výrazně zvýší.

#### *Výrobní proces polymerního materiálu*

Dalším faktorem stability je výrobní proces polymerního materiálu. Například pokud je materiál porézní, může degradovat rychleji než stejný neporézní materiál.

Na závěr lze tedy říci, že při návrhu biomedicínských zařízení je důležité jednak složení a jednak také výrobní proces. Rychlost bioeroze totiž není závislá jen na několika málo faktorech, ale lze ji ovlivnit i přítomností plastifikátorů, katalyzátorů, dalších zpracujících přísad, molekulovou hmotností či geometrií zařízení. [3,10]

#### **2.4.4.5 Sterilizace polymerů**

Před kontaktem s živou tkání je nutné materiál sterilizovat. To platí i u polymerních materiálů, protože i když výroba probíhá v čistém prostředí, přístroje zpracovávající materiál nejsou sterilní. Běžné sterilizační procesy nejsou příliš vhodné pro polymery, s výjimkou ve vodě rozpustných polymerů a koloidů, které jsou sterilizovány v roztoku a následně vyfiltrovány.

Nejjednodušší typ sterilizace je zahřátí materiálu v autoklávu s vodní parou při 120 °C po dobu 20 min. Tento proces je nevhodný pro polymery, které nejsou při této teplotě mechanicky a chemicky stálé. Další způsob sterilizace je použití ethylenoxidu. Jedná se o velmi efektivní způsob, jelikož molekula ethylenoxidu je velmi malá a reaktivní. Nevýhodou je, že ethylenoxid může snadno proniknout do polymerní sítě, což může vést k chemické reakci s některými funkčními skupinami v některých polymerech. Sterilizaci můžeme provést také vysokoenergetickým zářením (např. RTG záření). Zde ale může nastat štěpení kovalentních vazeb ve struktuře polymeru. To lze eliminovat dávkou ozáření a jeho typem. Pokud totiž dojde k rozštěpení vazby, dochází k mechanickým změnám materiálu.

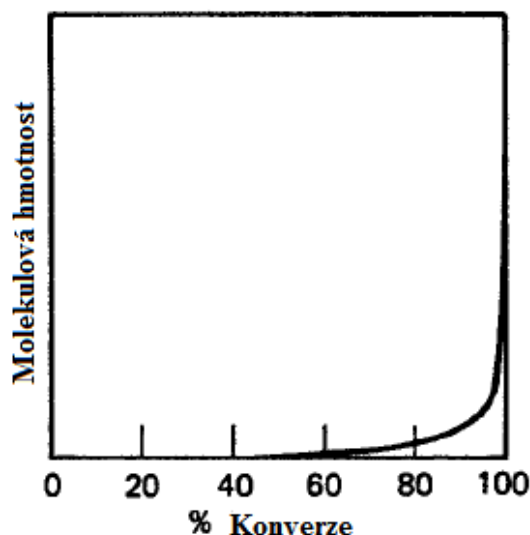
Způsob sterilizace je proto nutné vybírat vždy tak, aby byl materiál dostatečně sterilizován, ale aby zároveň nedocházelo k jeho poškození či znehodnocení. [7]

## 2.5 Syntéza polymerů

V této části práce jsou probrány jednotlivé druhy polymerace a některé jejich příklady. Hlavní důraz je kladen na polymerace za otevření cyklu (ring-opening polymerization) vzhledem k tomu, že tento způsob je hojně používán při syntéze biodegradabilních polymerů za užití katalyzátorů.

### 2.5.1 Neřetězová polymerace (kroková, postupná)

Kroková polymerace se vyznačuje tím, že vysoké molekulové hmotnosti polymeru je dosaženo až při vysokém stupni konverze (Obr. 3.), protože krok polymerace vyústí v relativně pomalý nárůst molekulové hmotnosti polymeru. Kroková polymerace se dá rozdělit do dvou skupin: na polykondenzaci a polyadici. Při syntéze krokovou polymerací se používá celá řada chemických reakcí. Jsou to například esterifikace, amidace, tvorba uretanů, aromatická substituce a další. Polymerace obvykle probíhá mezi dvěma rozdílnými funkčními skupinami, například mezi hydroxylovou a karboxylovou skupinou. Po uskutečnění jednotlivé reakce zůstává při krokové polymeraci schopnost řetězce dále růst. [16,17]



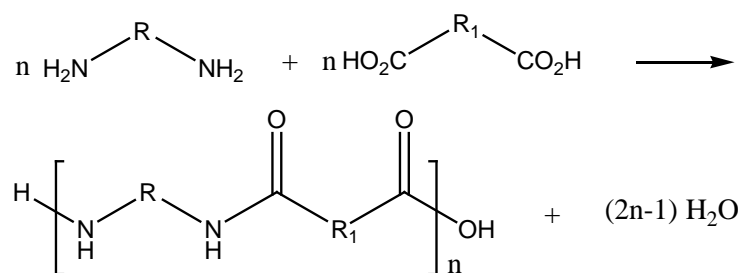
Obrázek 3: Závislost molekulové hmotnosti na konverzi pro krokovou polymeraci [III]

#### 2.5.1.1 Polykondenzace

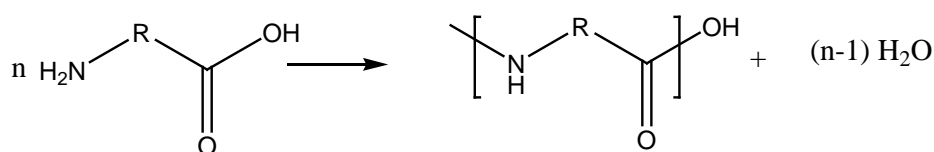
Polykondenzace je chemická reakce, při které vzniká reakcí funkčních skupin monomeru polymer a nízkomolekulární látka (nejčastěji voda). Polykondenzace lze rozdělit do dvou základních skupin podle typu monomeru.

Do první skupiny patří reakce, kdy spolu reagují dva různé typy bifunkčních (nebo polyfunkčních) monomerů, přičemž každý z nich obsahuje pouze jeden typ funkční skupiny. (Polyfunkční monomer je monomer s více než jednou funkční skupinou v molekule a bifunkční monomer obsahuje pouze dvě funkční skupiny v molekule).

Do druhé skupiny patří reakce, kdy spolu reaguje pouze jeden typ monomeru, který obsahuje oba typy funkčních skupin. Jako příklad je možné uvést syntézu polyamidů, která může probíhat oběma typy reakce. Polyamidy lze získat syntézou diaminu s dikarboxylovou kyselinou (Obr. 4) nebo reakcí aminokarboxylové kyseliny mezi sebou (Obr. 5). [16]

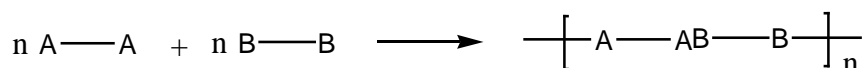


Obrázek 4: Reakce diaminu s dikarboxylovou kyselinou za vzniku polyamidu [III]

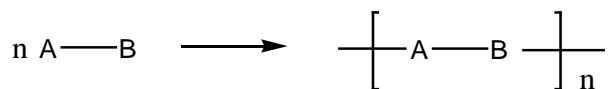


Obrázek 5: Reakce n-aminokarboxylových kyselin mezi sebou za vzniku polyamidu [III]

Obecně lze tyto reakce popsat pomocí Obr. 6 (pro první typ) a Obr. 7 (pro druhý typ), kde A a B jsou různé typy funkčních skupin. Charakteristiky obou těchto polymeračních skupin jsou podobné. Problematická je syntéza vyšších polymerů (tzn. dosažení dostatečně vysoké molekulové hmotnosti pro daný polymerní materiál) za použití jakékoliv krokové polymerace, jelikož vysokomolekulárních polymerů je možné dosáhnout až při vysokém stupni konverze (> 98-99%). Aby byla zajištěna vysoká konverze u vyšších polymerů, musí být vyloučeny některé nežádoucí reakce (například cyklizace). Pro dosažení vysoké molekulové hmotnosti je potřeba odpovídající stechiometrické množství skupin A i B, které musí být zároveň přítomny dostatečně blízko u sebe. [16]

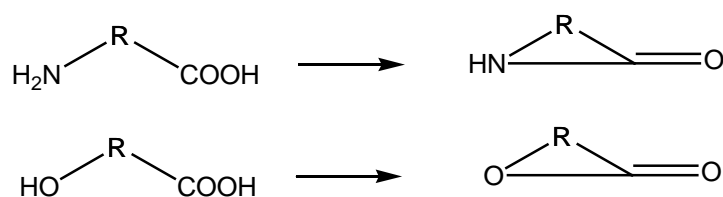


Obrázek 6: Obecně znázorněný první typ reakce. [III]



Obrázek 7: Obecně znázorněný druhý typ reakce. [III]

Při polykondenzační krokové polymeraci polyfunkčních monomerů je někdy výroba komplikována cyklizačními reakcemi. Formování cyklických produktů je možné jak u typu A-B, tak A-A (B-B). Jako příklad je uvedena reakce typu A-B, kdy spolu reaguje intramolekulárně aminová (resp. hydroxylová) skupina s karboxylovou skupinou za vzniku cyklického produktu namísto lineárního. Tato reakce je znázorněna na Obr. 8.

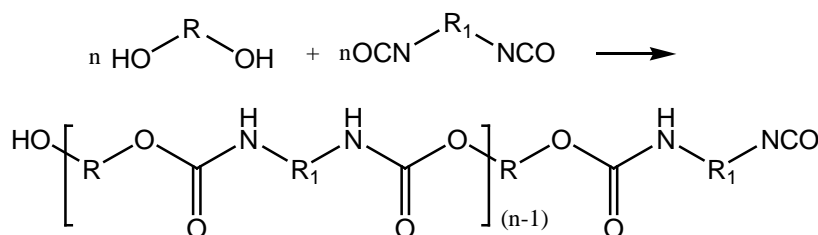


Obrázek 8: Příklad cyklické polykondenzační reakce. [III]

Klasický model polykondenzace bere v úvahu bifunkční monomer, ze kterého získáme lineární polymer. Pokud chceme připravit rozvětvený produkt, musíme do polymerační směsi, která obsahuje A-B monomer, přidat také monomer A<sub>f</sub>, obsahující f funkčních skupin (f znamená funkčnost monomeru). V tom případě dojde k rozvětvení polymerního řetězce. Přidáním monomeru A<sub>f</sub> můžeme ovlivnit výslednou strukturu a vlastnosti produktu reakce. [16]

### 2.5.1.2 Polyadice

Polyadice probíhá podobně jako polykondenzace, tedy reakcí funkčních skupin monomerů, ale neuvolňuje se při ní vedlejší produkt a pouze se přesunují atomy vodíku. Příkladem je příprava polyuretanu reakcí bifunkčních alkoholů s diisokyanáty. Příklad polyadice je znázorněn na Obr. 9.



Obrázek 9: Reakce přípravy polyuretanu [III]

Kroková polymerace je univerzální prostředek pro syntézu celé řady různých polymerů. Chemickou strukturu polymeru lze měnit v širokém rozsahu v závislosti na nároky kladené na výsledný polymer. Kroková polymerace je tedy vhodná i pro kopolymeraci. Můžeme takto syntetizovat celou řadu kopolymerů, například Nylon6/6 nebo 6/10 (reakce 1,6-diaminohexanu s dikarboxylovou kyselinou, adipovou nebo sebakovou).

Kopolymer se dělí podle uspořádání monomerních jednotek v řetězci. V alternujících kopolymerech se střídají monomerní jednotky pravidelně (Obr. 10).



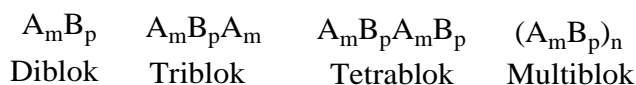
Obrázek 10: Schéma alternujícího kopolymeru [III]

Druhým typem je statistický kopolymer, kde jsou monomerní jednotky uspořádány náhodně (Obr. 11).



Obrázek 11: Schéma statistického kopolymeru [III]

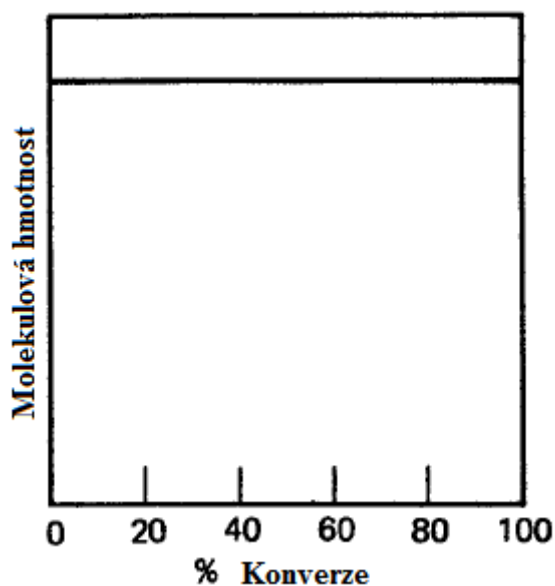
Poslední skupinou jsou blokové kopolymery. Ty se dělí podle počtu bloků v molekule na diblokové, triblokové, tetrablokové a multiblokové (Obr. 12).



Obrázek 12: Typy blokového polymeru [III]

### 2.5.2 Řetězové polymerace

Řetězové reakce se dělí do čtyř skupin: první skupinou je radikálová řetězová polymerace, druhou je radikálová živá, třetí skupinou je iontová řetězová polymerace, která se dělí na kationtovou a aniontovou polymeraci a poslední skupinou je koordinační polymerace. Řetězové polymerace probíhají na nenasyčeném monomeru (obsahuje jednu nebo více dvojných vazeb), přičemž samotná polymerace startuje z aktivních center (aktivovaná molekula schopná reakce), vytvořených pomocí iniciátoru. Ten může být ve formě radikálu, aniontu nebo kationtu. Při této reakci nedochází k tvorbě vedlejších produktů. Řetězové reakce jsou velmi rychlé a závislost molekulové hmotnosti na konverzi je konstantní, což je znázorněno na Obr. 13. Často jsou exotermní. Výsledný polymer má oproti krokovým polymeracím vysokou molekulovou hmotnost. Reakční směs obsahuje po reakci vedle produktů pouze nezreagované monomery. To je způsobeno tím, že polymerní řetězec roste pouze na aktivním centru, takže se s postupujícím časem zvyšuje významně i viskozita a tím se snižuje i difuze monomeru ve směsi. [16,17]

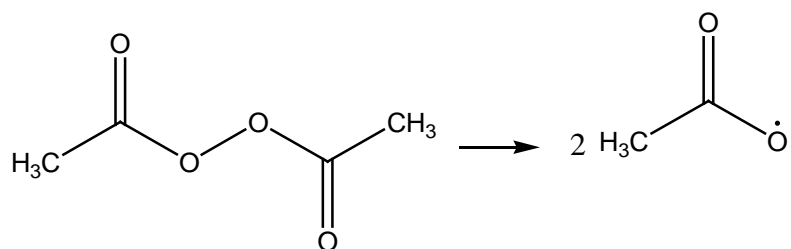


Obrázek 13: Průběh řetězové reakce, kdy počet aktivních center je konstantní [III]

#### 2.5.2.1 Radikálová řetězová polymerace

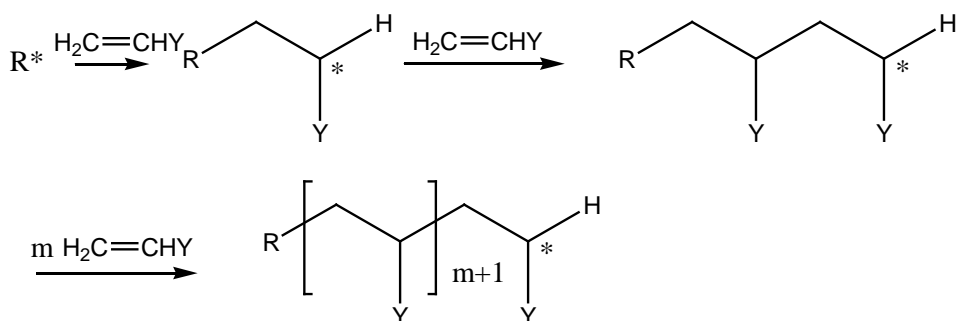
Při tomto typu řetězové polymerace je nenasyčený monomer iniciován radikálem vzniklým homolytickým rozštěpením vazby iniciátoru. Iniciátory se často zaměňují s katalyzátory, což je nesprávné (iniciátor se oproti katalyzátoru spotřebovává). Běžně se používají teplotně rozkladné, redoxní, fotochemické a další iniciátory. Zdroj radikálů by měl být snadno dostupný, stabilní za okolní teploty (nebo při skladování za snížené teploty) a mít praktickou rychlost generování radikálů při teplotách do 150 °C. [16]

Vznik radikálu z typického iniciátoru (acetylperoxid) je znázorněn na Obr. 14. Této fázi se říká iniciace.



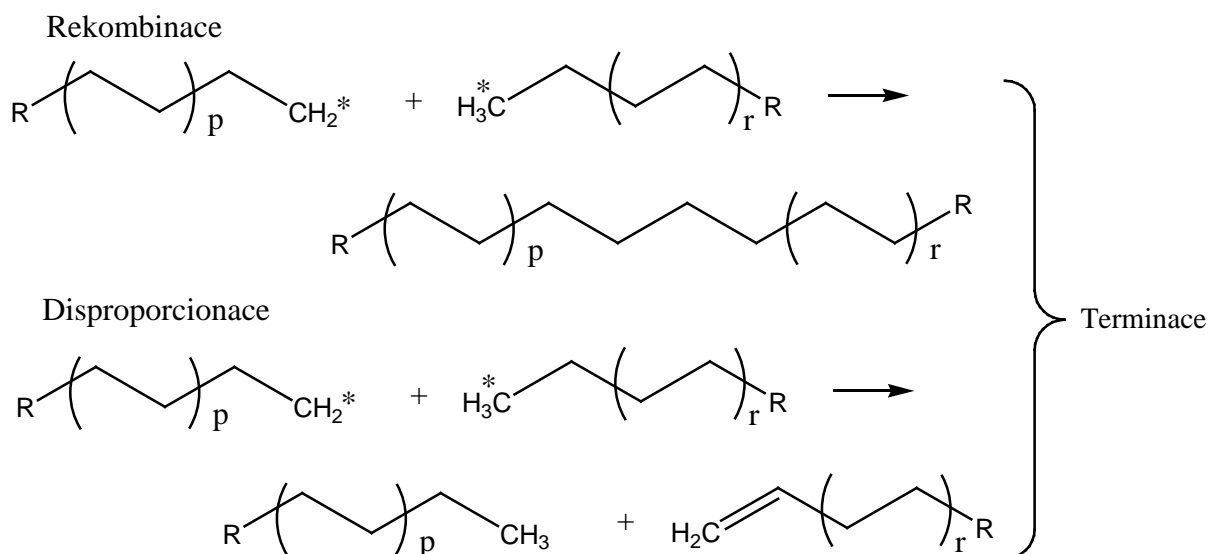
Obrázek 14: Iniciace: acetylperoxid se rozkládá za vzniku dvou radikálů [III]

Dalším krokem radikálové řetězové polymerace je reakce radikálu s  $\pi$  vazbou za vzniku nového radikálu. Této části polymerace se říká propagace a vzniká při ní rostoucí polymerní řetězec. Propagace je znázorněna na Obr. 15 (radikál je znázorněn pouze jako  $\text{R}^*$ ). [16,17]



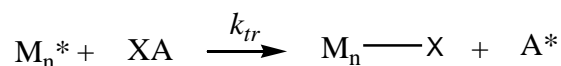
Obrázek 15: Propagace [III]

Závěrečným krokem radikálové řetězové polymerace je terminace. Terminace může probíhat dvěma způsoby a oba způsoby jsou patrné na Obr. 16. První způsob se nazývá rekombinace, přičemž spolu reagují dva makroradikály o  $\text{R}_{(p+1)}$  a  $\text{R}_{(r+1)}$  jednotek za vzniku neutrálního polymerního řetězce o  $2\text{R}_{(p+r)+2}$  jednotek. Druhým způsobem je disproportionace, kdy dva makroradikály o  $\text{R}_{(p+1)}$  a  $\text{R}_{(r+1)}$  jednotek spolu reagují za vzniku dvou neutrálních makromolekul, kdy jedna má o jeden atom vodíku více (produkt redukce) a druhá má dvojnou vazbu (produkt oxidace). [17]



Obrázek 16: Typy terminace [IV]

V mnoha polymeračních systémech se stane, že polymer má nižší molekulovou hmotnost, než by se dalo předpokládat na základě zjištěného poměru rekombinace a disproporcionace při procesu terminace. Tento efekt je způsoben předčasným ukončením procesu propagace polymerního řetězce, kdy aktivní centrum růstu abstrahuje atom vodíku z molekuly rozpouštědla nebo iniciátoru. Tomuto jevu se říká přenos řetězce. Přenos aktivního centra je znázorněn na Obr. 17, kdy XA může být monomer, iniciátor, rozpouštědlo, nebo jiná molekula. Rychlost převodu je charakterizována rychlostní rovnicí (Obr. 18), kde  $k_{tr}$  je rychlostní konstanta transferu. Výsledkem převodové reakce je vznik nového radikálu A\* (Obr. 17), který může opět znovu iniciovat polymeraci na makromolekule. [16]



Obrázek 17: Schéma průběhu transferu [III]

$$R_{tr} = k_{tr} [\text{M}^*][\text{XA}]$$

Obrázek 18: Rychlostní rovnice transferu [III]

Přenos řetězce je proces, při kterém dochází k tvorbě kratších polymerních řetězců, než by docházelo bez něj. Existují čtyři typy přenosu. Jsou uvedeny včetně jejich schopnosti ovlivňovat výsledný produkt v Tabulce 11.



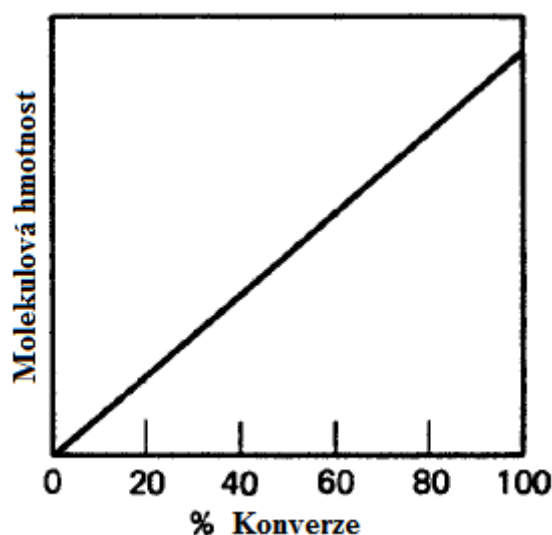
Tabulka 11: Vliv různých typů přenosu na rychlost polymerace a na výsledný polymer ( $k_p$  – rychlostní konstanta propagace,  $k_{tr}$  – rychlostní konstanta přenosu,  $k_a$  – rychlostní konstanta reiniciace). [16]

Typ	Relativní rychlostní konstanty		Typ účinku	Vliv na $R_p$	Vliv na $\overline{X}_n$
1	$k_p \gg k_{tr}$	$k_a \approx k_p$	Normální přenos řetězce	Žádný	Snížení
2	$k_p \ll k_{tr}$	$k_a \approx k_p$	Telomerizace	Žádný	Výrazné snížení
3	$k_p \gg k_{tr}$	$k_a < k_p$	Retardace	Snížení	Snížení
4	$k_p \ll k_{tr}$	$k_a < k_p$	Degenerativní přenos řetězce	Výrazné snížení	Výrazné snížení

Radikálové řetězové polymerace jsou charakterizovány tím, že polymerační konstanta je ovlivněna efektem autoakcelerace. Za normálních okolností by se dalo očekávat, že rychlost polymerace bude s časem klesat. U mnoha polymeračních reakcí je tomu však právě naopak a rychlost polymerace se s rostoucím stupněm konverze zvyšuje. Tomuto efektu se říká Gel efekt, nebo Trommsdorff-Norrish efekt. Autoakcelerační reakce je pozorována při zvýšení viskozity polymerujícího systému a nízké schopnosti terminace. [18]

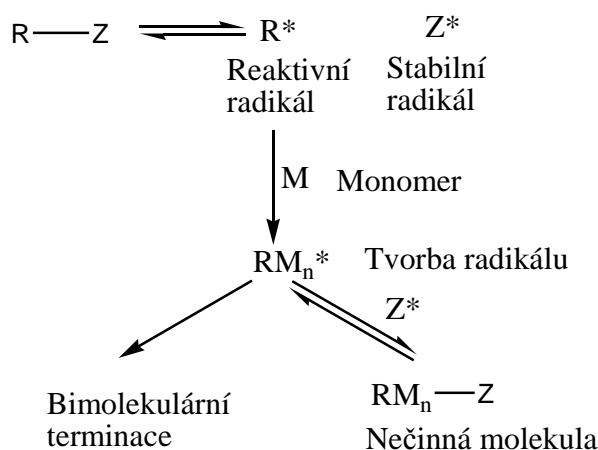
### 2.5.2.2 Radikálová živá polymerace

U řetězových polymerací (jak radikálových, tak i iontových) dochází běžně během polymerace k rozpadu řetězce (chain-breaking reactions). Bimolekulární terminace a řetězový přenos jsou stále přítomné v radikálové řetězové polymeraci a zásadně omezují životnost radikálů. Řetězová polymerace, při které nedochází k rozpadu řetězce, se nazývá živá polymerace. Její uplatnění je při syntéze polymerů s úzkou distribucí molární hmotnosti a kopolymerů. Růst molekulové hmotnosti v závislosti na konverzi je uveden na Obr. 19.

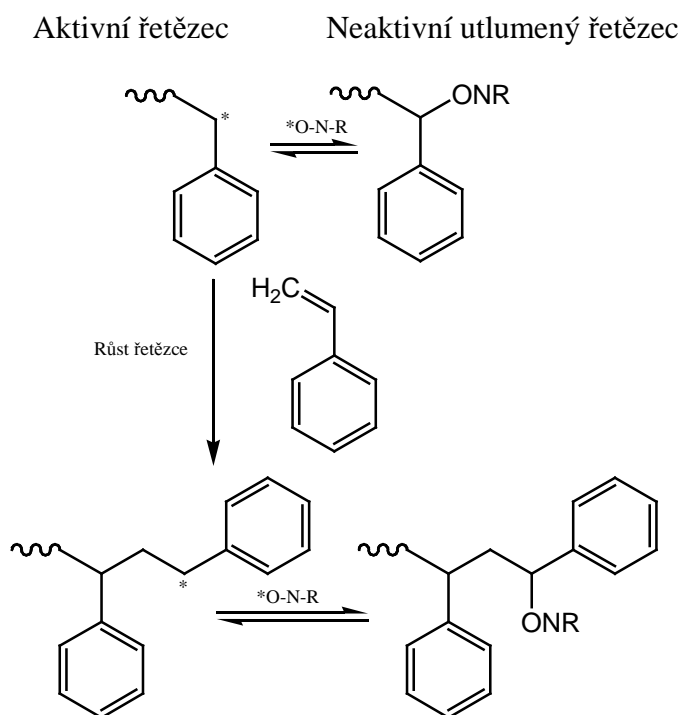


Obrázek 19: Závislost molekulové hmotnosti na konverzi pro živou polymeraci [III]

Živá polymerace se od klasické radikálové polymerace liší tím, že životnost radikálů není omezena bimolekulární terminací (disproporcionací nebo rekombinací). Jejich životnost je prodloužena na hodiny až dny (oproti sekundám až minutám) tím, že jsou uvedeny do nečinného stavu (dormant state). Tohoto stavu je dosaženo reverzibilním terminačním procesem nebo reverzibilním přenosem. Tento proces je znázorněn obecně na Obr. 20 a pro polymeraci styrenu na Obr. 21. [16]



Obrázek 20: Princip převedení radikálu do nečinného stavu [III]



Obrázek 21: Princip převedení radikálu do nečinného stavu při syntéze polystyrenu [IV]

### 2.5.2.3 Iontová řetězová polymerace

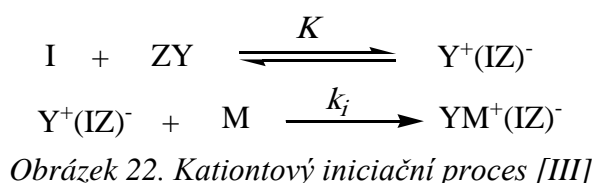
Téměř všechny monomery obsahující vazbu mezi atomy uhlíku podstupují řetězovou polymeraci radikálovou i iontovou. Iontová polymerace je selektivnější než radikálová. Kationtové polymerace jsou omezeny na monomery, které mají přebytek elektronů schopných stabilizovat vzniklý kation (alkoxy, fenyl, vinyl, 1,1-dialkyl). Aniontové polymerace probíhají s monomery s elektron-akceptujícími skupinami (nitrilové, karbonylové, fenyl a vinyl).

Iontové polymerace se vyznačují širokou škálou způsobů zahájení a ukončení. Na rozdíl od radikálové polymerace nikdy neprobíhá terminace u iontové polymerace pomocí bimolekulární reakce mezi dvěma propagujícími polymerními řetězci s nábojem. K ukončení tvorby řetězce dojde jeho reakcí s protiiontem rozpouštědla nebo jinou složkou přítomnou v reakčním systému. [16]

### Kationtová polymerace $\pi$ vazby mezi atomy uhlíku

#### Iniciace

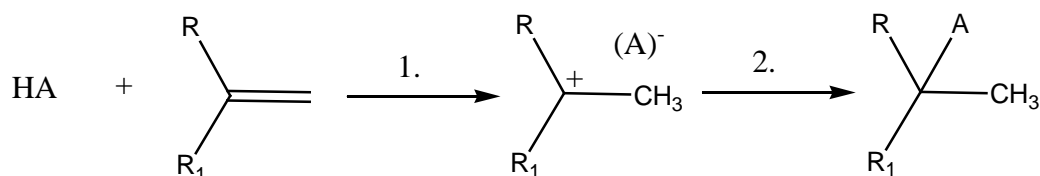
U kationtové polymerace mohou být použity různé typy iniciátorů s elektrondonorními substituenty. Mohou to být protogenní kyseliny, Lewisovy kyseliny, halogeny nebo oniové soli. Iniciace mohou být vyvolány také pomocí elektrického proudu, nebo ionizačním zářením. Iniciační proces je stručně zobrazen na Obr. 22. [16,17]



Typy iniciátorů u kationtové polymerace:

#### Protogenní kyseliny

Protogenní (Brønstedovy) kyseliny iniciují kationtovou polymeraci protonací olefinů. Metoda závisí na použití kyseliny, dostatečně silné na to, aby vznikla přiměřená koncentrace protonovaných částic (Obr. 23, krok 1). Anion použité kyseliny nesmí být příliš nukleofilní, jinak dochází k terminaci protonovaného olefinu rekombinací (Obr. 23, krok 2). [16]



Obrázek 23. Iniciace pomocí protogenní kyseliny (krok 1), terminace protonovaného olefinu (krok 2) [III]

#### Lewisovské kyseliny

Pro iniciaci kationtových polymerací mohou být použity různé Lewisovské kyseliny (obecně při nízkých teplotách), přičemž vznikají polymery s vysokou molekulovou hmotností s vysokým výtěžkem. Používají se halogenidy kovů ( $AlCl_3$ ,  $SnCl_4$ ,  $ZnCl_2$ ,  $TiCl_4$  a další) a jejich organokovové deriváty (např.  $RAlCl_2$ ,  $R_2AlCl$ ,  $R_3Al$ ). Iniciace Lewisovskými kyselinami téměř vždy vyžaduje přítomnost buď donorů protonu (protogenů) jako jsou voda, halogenovodíky, alkoholy a karboxylové kyseliny nebo karbokationtových donorů jako jsou alkylhalogenidy, estery, ethery nebo anhydridy. [16]

#### Halogeny

Chlor, brom a jod fungují jako kationtové donory v přítomnosti aktivnější Lewisovské kyseliny jako je trialkylaluminium nebo dialkylaluminium halogenid. Iniciační částicí je

haloniový ion  $X^+$  přítomný v nízké koncentraci z důvodu rovnovážné reakce mezi Lewisovskou kyselinou a halogenem. Jod má mezi halogeny zvláštní charakter a iniciuje polymeraci reaktivnějších monomerů i bez přítomnosti Lewisovské kyseliny. Jod v tomto případě není skutečným iniciátorem, ale aduje se na dvojnou vazbu za tvorby diiodidu, který odštěpuje jodovodík. Ten pak funguje jako iniciátor. [16]

#### *Fotoiniciace oniovými solemi*

Acyldiazoniové, diaryljodoniové a triarylsulfoniové soli s mononukleofilním a fotostabilním aniontem, jako je tetrafluoroborát, hexafluoroantimonát, tetraerfluorofenylborát a hexafluorofosfát, jsou účinné fotoiniciátory kationtových polymerací. Aryldiazoniové soli mají omezené použití z důvodu jejich termální nestability. [16]

#### *Elektroiniciace*

Elektrolytická nebo elektroiniciovaná polymerace zahrnuje iniciaci pomocí kationtů vytvořených během elektrolýzy některých složek reakčního systému (monomeru, rozpouštědla, elektrolytu nebo aditiva). [16]

#### *Ionizující radiace*

Ionizující radiace (nejčastěji  $\gamma$ -zářením) iniciuje kationtové polymerace. Nejdříve se tvoří kation-radikál vypuzením  $\pi$ -elektronu. Kation-radikál může pak reagovat za tvorby dalších radikálů a kationtových a aniontových částic. [16]

#### ***Přenos řetězce a terminace***

K ukončení růstu řetězce v kationtové polymeraci vedou různé reakce. Mnohé z těchto reakcí, které ukončují růst řetězce při propagaci, však neukončují celý proces, protože v systému vznikají nové propagující částice. [16]

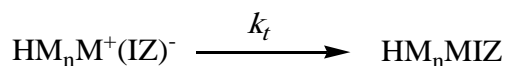
Typy přenosů:

#### *$\beta$ -Protonový přenos*

Přenos  $\beta$ -protonů z propagovaného karbokationtu je nejdůležitější reakcí štěpení řetězce. Vyskytuje se poměrně často, protože většina kladného náboje kationtových propagačních center není na uhlíku ale na  $\beta$ -protonech z důvodu hyperkonjugace. Kromě toho protiion nebo jiná bazická částice v reakční směsi může abstrahovat  $\beta$ -proton. [16]

#### *Kombinace s protiiontem*

Terminace rekombinací propagovaného centra s protiiontem (Obr. 24).



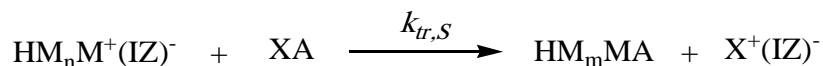
Obrázek 24. Kombinace s protiiontem. [III]

#### *Přenos řetězce na polymer*

U kationtové polymerace existuje několik typů reakcí přenosu řetězce na polymer. Přenos kationtového propagovaného centra se může vyskytovat buď u elektrofilních aromatických substitucí, nebo v případě přenosu hydridů. [16]

### *Jiné přenosové a terminační reakce*

Různá přítomná transferová činidla jako rozpouštědla, nečistoty nebo záměrně přidané látky do reakčního systému mohou ukončit růst polymerního řetězce přenosem negativního fragmentu  $A^-$  (Obr. 25). Voda, alkoholy, kyseliny, anhydridy a estery mají různé schopnosti přenosu řetězce.



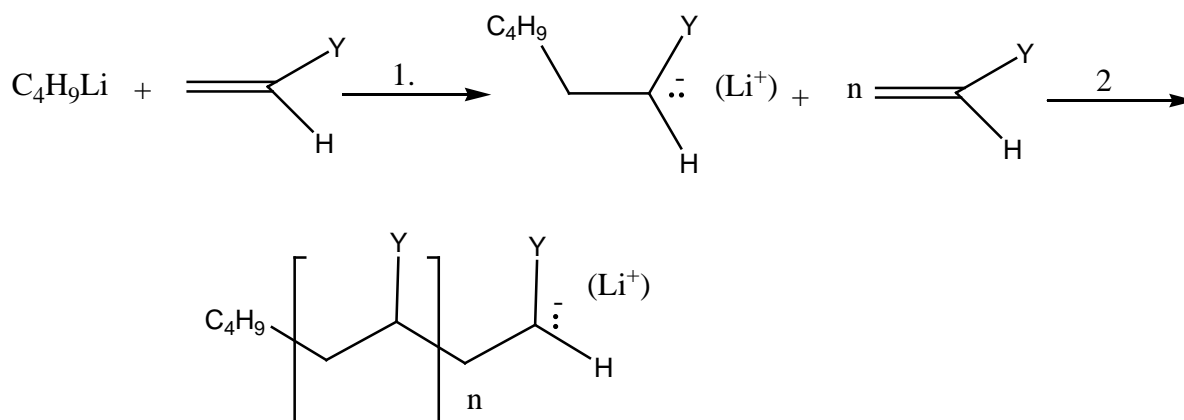
Obrázek 25. Terminace pomocí transferového činidla. [III]

### **Aniontová polymerace $\pi$ vazby mezi atomy uhlíku**

Aniontová řetězová polymerace (Obr. 26) vykazuje mnoho charakteristik podobných kationtové polymeraci, přesto však existují odlišnosti. Propagačními částicemi jsou aniontové iontové páry a volné ionty s relativní koncentrací, která závisí na reakčním prostředí podobně jako u kationtové polymerace. Na rozdíl od kationtové polymerace je u aniontové polymerace velký rozdíl mezi reaktivitou iontových párů a volných iontů. Navíc většina aniontových polymerací probíhá velmi dobře již za mírně zvýšené teploty. Rozsah rozpouštědel používaných pro aniontovou polymeraci je omezený na alifatické a aromatické uhlovodíky a ethery. Terminace probíhá přenosem pozitivního fragmentu (obvykle protonu) z rozpouštědla nebo transferového činidla (často záměrně přidaného), avšak jsou také známy jiné modely terminace. Mnoho aniontových polymerací probíhá jako živé polymerace.[16]

### **Iniciace**

Pro zahájení aniontové polymerace se používá celá škála bazických (nukleofilních) iniciátorů. Jedná se o kovalentní nebo iontové kovové amidy jako  $NaNH_2$  a  $LiN(C_2H_5)_2$ , alkoxidy, hydroxidy, kyanidy, fosfíny, aminy a organokovové sloučeniny jako  $n-C_4H_9Li$  a  $PhMgBr$ . Iniciace se skládá z adice nukleofilu na monomer, a to jak neutrální báze nebo záporně nabitě částice. Velmi často se používají alkyllithné sloučeniny, které jsou dobře rozpustné v uhlovodících.



Obrázek 26. Aniontová iniciace (krok 1), která je následována propagací (krok 2) [III]

### **Přenos elektronu**

Polymerace může být iniciována aromatickým radikál-aniontem jako je naftalenid sodný. Iniciaci probíhá nejdříve vznikem aktivního iniciátoru - radikál-aniontu naftalenu. Reakce pokračuje přenosem elektronu na monomer, jako je například styren, za tvorby styrylového radikál-aniontu.

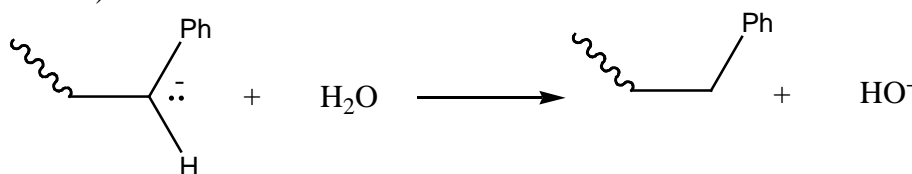
### **Terminace**

#### *Polymerace bez terminace*

Terminace propagovaného karbaniontu rekombinací s protiiontem se vyskytuje jen zřídka. Terminace rekombinací anionu s kovovým protiiontem neprobíhá. Mnoho aniontových polymerací, zvláště nepolárních monomerů jako je styren, probíhá za podmínek, kdy neprobíhá terminační reakce. Propagace probíhá za úplného spotřebování monomeru, to znamená, že reakce probíhá živým mechanismem.

#### *Terminace prostřednictvím nečistot*

Většina aniontových polymerací probíhá v inertní atmosféře za použití velmi čistých reagensů a skla, protože stopy nečistot způsobují terminaci. Stopová vlhkost také způsobuje terminaci (Obr. 27).



Obrázek 27. Terminace pomocí molekuly vody [III]

#### *Samovolná terminace*

Životnost aktivovaných polymerních řetězců je omezená. V nepřítomnosti terminačních činidel se koncentrace karbaniontových center časem snižuje a dochází k zastavení reakce.

#### *Terminace a boční reakce polárních monomerů*

Polární monomery, jako je metylakrylát a akrylonitril, jsou reaktivnější než styren, protože polární substituent stabilizuje propagační karbaniontová centra pomocí rezonanční interakce enolátového iontu. Avšak tyto polymerace jsou komplikovanější než u nepolárních monomerů.

#### **2.5.2.4 Koordinační polymerace**


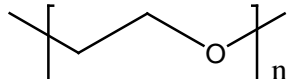
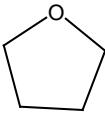
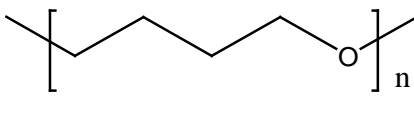
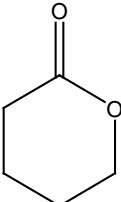
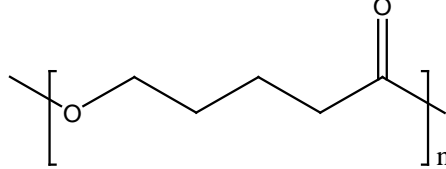
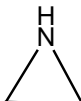
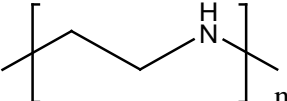
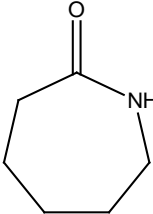
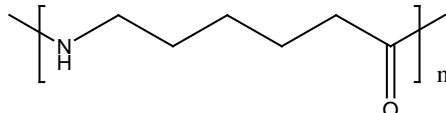
Vztah mezi iontovou a koordinační polymerací není zcela jasný. Bylo objeveno, že takticita získaná během polymerace může být kontrolována změnou aniontového iniciátoru. Ve dvacátém století bylo objeveno mnoho katalytických systémů pro polymeraci ethylenu, propylenu a různých dienů. Když Ziegler studoval reakce alkenů s organolithnými sloučeninami a různými hlinitými hydridy, objevil, že přidavek malého množství sloučenin jistých přechodových kovů způsobuje dramatické změny ve výsledku těchto reakcí. Tyto katalytické systémy, nazývané koordinačními katalyzátory, jsou zodpovědné především za takticitu při polymeraci alkenů. Mnoho z těchto polymerací probíhá po částech, protože se elektrony dvojných vazeb v monomeru koordinují nebo komplexují s přechodovým kovem v katalyzátoru, což ovlivňuje rychlost reakce a také stereochemii vzniklého produktu.

Ethylen může být polymerován za vysoké teploty a tlaku za použití volných radikálů. Takový polymer je velmi rozvětvený z důvodu použití vysoké teploty při polymeraci. Ziegler objevil, že polymerace ethyleny za použití koordinačních katalyzátorů vede k jinému typu polyethylenu, který je má vyšší hustotu, je méně rozvětvený a více krystalický. Nazývá se vysokohustotní polyethylen (HDPE), zatímco produkt volné radikálové polymerace se nazývá nízkohustotní polyethylen (LDPE). [17]


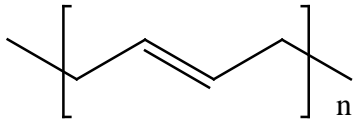
### 2.5.3 Polymerace za otevření kruhu (ROP)

Dalším typem polymerace je polymerace cyklických monomerů, jako jsou cyklické ethery, acetyly, amidy (laktámy), estery (laktony) a siloxany. Komerčně se nejčastěji jedná o polymeraci ethylenoxidu, trioxanu,  $\epsilon$ -kaprolaktámu a oktamethylcyklotetrasiloxanu. Dále lze úspěšně polymerovat cyklotrifosfazeny, cyklické sulfidy a olefiny, dále například cyklické *N*-karboxy-anhydridy  $\alpha$ -aminokyselin. Příklady některých cyklických sloučenin, které podstupují ROP, jsou znázorněny v Tabulce 12. [16,17]

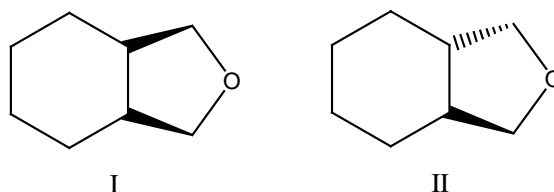
Tabulka 12: Příklady cyklických sloučenin podstupující ROP [17]

Monomer	Struktura	Název polymeru	Polymerní struktura
Cyklický ether		Polyether	
ethylenoxid (oxiran)		polyethylenoxid	
tetrahydrofuran		polytetrahydrofuran	
Lakton (cyklický ester)		Polyester	
$\delta$ -valerolakton		polyvalerová kyselina	
Cyklický amin		Polyamin	
ethylenimin (aziridin)		polyethylenimin	
Laktám (cyklický amid)		Polyamid	
$\epsilon$ -kaprolaktám		nylon-6	

Tabulka 12: Příklady cyklických sloučenin podstupující ROP [17]- pokračování

Monomer	Struktura	Název polymeru	Polymerní struktura
Cyklický alken		Polyen	
cyklobuten		polybutadien	

Snadnost polymerace závisí na termodynamických a kinetických faktorech. Polymerace většinou probíhá termodynamicky, pouze u šestičlenných kruhů není obecně ROP pozorována. Přítomnost substituentů snižuje pravděpodobnost, že bude polymerace probíhat termodynamicky. Toto platí u všech typů kruhů. Interakce mezi substituenty je totiž větší u lineárního polymeru než u cyklického monomeru. Výjimkou jsou substituenty, které tvoří druhý kruh a v případě, že je v tomto kruhu pnutí, probíhá polymerace snadněji. Příkladem může být *cis*- a *trans*-8-oxabicyclo[4.3.0]-nonan (Obr. 28), kde z důvodu pnutí *trans* izomeru (II) probíhá polymerace snadno. [16]



Obrázek 28: *cis*- a *trans*-8-oxabicyclo[4.3.0]-nonan [III]

Cykloalkany se obecně polymerují obtížně nejen u šestičlenných kruhů. Polymerace alkanu je takřka výhradně záležitostí cyklopropanových derivátů a probíhá většinou jen do stádia oligomerů.

Typem ROP je polymerace řetězová, skládající se z iniciace, propagace a terminace. Řetězec roste tím, že se přidá další monomer k narůstajícímu řetězci. Na rozdíl od krokové polymerace monomer nereaguje s monomerem a větší polymerní částice spolu také nereagují. Mnoho polymerací typu ROP probíhá jako živé polymerace, kdy molekulová hmotnost polymeru lineárně roste s konverzí (Obr. 19) a s poměrem monomeru k iniciátoru a mohou být syntetizovány blokové kopolymery. Nárůst molekulové hmotnosti u polymerace typu ROP je pomalejší ve srovnání s polymerací monomerů u řetězových polymeračních reakcí. U ROP polymerace také není dosaženo tak vysoké molekulové hmotnosti produktu jako u řetězové polymerace.

Rovnováha mezi polymerací a depolymerací se častěji vyskytuje u typu ROP než u klasické řetězové polymerace. ROP nabízí alternativu krokové polymerace pro syntézu mnoha polymerů. U krokové polymerace molekulová hmotnost závisí na stechiometrické rovnováze a konverzi, zatímco u polymerace typu ROP molekulová hmotnost polymeru obecně závisí na konverzi a poměru monomeru a iniciátoru. Nevýhodou však je, že dostupnost potřebných cyklických monomerů není taková, jako dostupnost bifunkčních reaktantů pro krokovou polymeraci. [16,17,19]

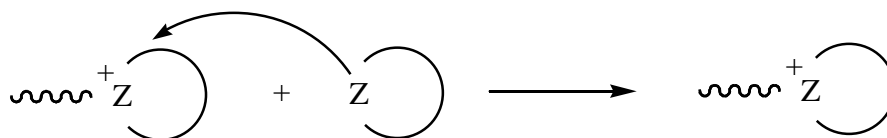


## Mechanismus, kinetika a typy ROP

Polymerace obecně probíhá kinetickou cestou otevření kruhu při zahájení polymerace. Cykloalkany, na rozdíl od kruhů s heteroatomem nebo substituentem, který vazbu polarizuje, nemají v kruhu vazbu, která může být snadno napadena iniciační částicí. Přítomnost heteroatomu v kruhu je místem, kde probíhá nukleofilní nebo elektrofilní atak iniciační částicí, což má za následek iniciaci a následnou propagaci polymerace doprovázenou otevíráním kruhu. Takové cyklické monomery snadno polymerují, protože oba faktory (termodynamický a kinetický) jsou příznivé. [16,17]

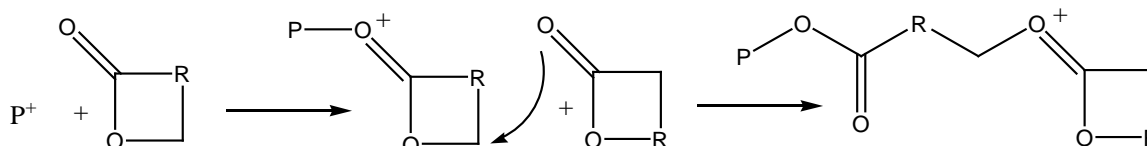
### 2.5.3.1 Kationtové ROP

Polymerace otevíráním kruhu je obecně iniciována stejným typem iniciátoru jako u kationtové a aniontové polymerace monomerů s dvojnou vazbou mezi uhlíky a mezi uhlíkem a kyslíkem. Většina kationtových polymerací typu ROP zahrnuje vznik a propagaci oxoniových iontových center. Reakce se skládá z nukleofilního ataku monomeru na oxoniový ion (Obr. 29). [16]



Obrázek 29: Nukleofilní atak monomeru na kationtové propagační centrum. Z - funkční skupina (např. O, NH, Si-O, CO-O a CO-NH) v eterech, aminech, siloxanech, esterech a amidech. [III]

Samotný reakční mechanismus kationtové ROP je znázorněn na Obr. 30. Mechanismus popisuje atak kladně nabitě částice na monomer. [19]



Obrázek 30: Reakční cesta pro ROP cyklického polymeru [IV]

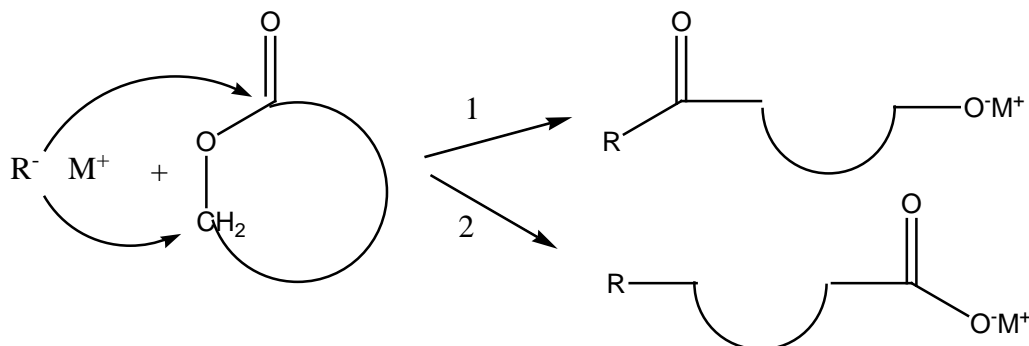
### 2.5.3.2 Aniontová ROP

Typická aniontová polymerace typu ROP zahrnuje vznik a propagaci aniontových center. Reakce probíhá nukleofilním atakem propagačního iontu na monomer (Obr. 31).



Obrázek 31: Nukleofilní atak propagačního aniontu na monomer. Z - je aniontové propagační centrum (např. alkoxid nebo karboxylát odvozený od cyklického monomeru) [III]

Samotný reakční mechanismus aniontové ROP je znázorněn na Obr. 32. Mechanismus popisuje polymeraci cyklického esteru, která probíhá buď nukleofilním atakem negativně nabití iniciační částice na karbonylový uhlík nebo na uhlíkový atom sousedící s vazbou mezi acylem a kyslíkem, což má za následek vytvoření lineárního polymeru. [19]



Obrázek 32: Reakční schéma cyklického esteru pomocí aniontové iniciace.

1) rozštěpení vazby mezi acylem a kyslíkem a 2) rozštěpení vazby mezi alkylem a karboxylem[IV]

### 2.5.3.1 ROP aktivovaného monomeru

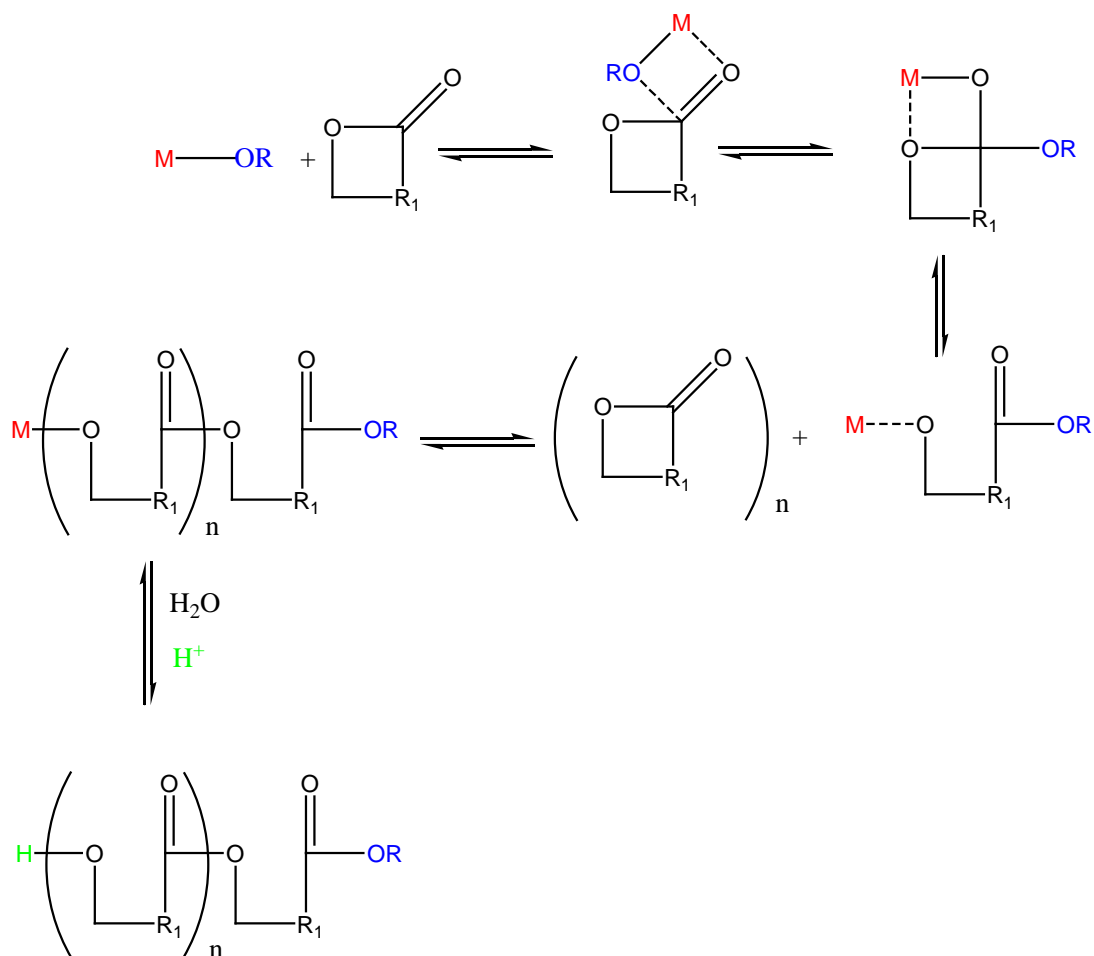
Některé polymerace typu ROP probíhají cestou, která se nazývá polymerace aktivovaného monomeru (AM). Tato polymerace typicky zahrnuje kationtové a aniontové částice odvozené od monomeru. Například kationtová AM polymerace neprobíhá u monomeru ale u protonovaného monomeru, který reaguje s neutrální funkční koncovou skupinou propagujícího polymeru (Obr. 33). [16]



Obrázek 33: Kationtová AM polymerace [III]

### 2.5.3.2 Koordinačně inserční ROP

Pseudo-aniontová ROP se často označuje za koordinačně inserční ROP, jelikož se domníváme, že tato reakce probíhá koordinací monomeru na aktivní částici a následným vložením monomeru do vazby mezi kovem a kyslíkem, což je doprovázeno přesmykem elektronů. Na Obr. 34 je schematicky znázorněn koordinačně-inserční mechanismus. Narůstající řetězec zůstává připojen ke kovu přes alkoxydovou vazbu během propagační fáze. Reakce je terminována hydrolyzou za tvorby hydroxylové koncové skupiny. V případě přítomnosti alkoxy substituovaných iniciátorů vznikají makromery s aktivní koncovou skupinou při post-polymerační reakci. Koordinačně-inserční typ polymerace byl důkladně zkoumán, protože mohou vznikat dobře definované polyestery procesem živé polymerace. Jestliže se použijí dva monomery podobné reaktivity, mohou vznikat blokové polymery následnou adicí tzv. živého systému. [21]



Obrázek 34. Koordinačně-inserční mechanismus ROP [V]

## 2.6 Lanthanoidy a jejich organokovové sloučeniny

### 2.6.1 Lanthanoidy

Lanthanoidy jsou označovány jako „prvky vzácných zemin“ a do této skupiny patří prvky s atomovým číslem 58 – 71 (Ce až Lu). Někdy se do této skupiny zařazuje i La, výjimečně také Sc a Y. Jejich zastoupení v zemské kůře není, jak by se podle jejich názvu mohlo zdát, příliš vzácné (Tabulka 13). Výjimku tvoří promethium, které je nestabilní a má poločas rozpadu 2,62 roku. Nejvíce je naopak ceru, kterého je asi pětkrát více než olova. V přírodě se vyskytují v minerálech, kterých je známo více než sto.

Tabulka 13: Výskyt lanthanoidů v zemské kůře [20]

Prvek (název a značka)	Výskyt [ppm]	Prvek (název a značka)	Výskyt [ppm]
Cer - Ce	66	Terbium - Tb	1,2
Praseodym - Pr	9,1	Dysprosium - Dy	4,5
Neodym - Nd	40	Holmium - Ho	1,4
Promethium - Pm	$4,5 \cdot 10^{-20}$	Erbium - Er	3,5
Samarium - Sm	7,0	Thulium - Tm	0,5
Europium - Eu	2,1	Ytterbium - Yb	3,1
Gadolinium - Gd	6,1	Lutecium - Lu	0,8

Kovové lanthanoidy mají stříbrný vzhled a jsou poměrně měkké. Jejich tvrdost se s rostoucím protonovým číslem zvyšuje. Většinou tvoří více krystalografických forem, ale nejběžnější je HCP (mají však horší vodivost než ostatní kovy v nejtěsnějším uspořádání). Některé jejich vlastnosti jsou uvedeny v Tabulce 14. Typická je „lanthanoidová kontrakce“, kdy prvky s vyšším protonovým číslem mají menší poloměr atomu. [20]

Tabulka 14: Elektronová konfigurace volných atomů, počet izotopů v přírodě a atomový poloměr  $r$  [20]

Prvek	Elektronová konfigurace	Počet přírodních izotopů	$r$ [pm]
Cer	$4f^1 5d^1 6s^1$	4	181,8
Praseodym	$4f^3 6s^2$	1	182,4
Neodym	$4f^4 6s^2$	7	181,4
Promethium	$4f^5 6s^2$	0	183,4
Samarium	$4f^6 6s^2$	7	180,4
Europium	$4f^7 6s^2$	2	208,4
Gadolinium	$4f^7 5d^1 6s^2$	7	180,4
Terbium	$4f^9 6s^2$	1	177,3
Dysprosium	$4f^{10} 6s^2$	7	178,1
Holmium	$4f^{11} 6s^2$	1	176,2
Erbium	$4f^{12} 6s^2$	6	176,1
Thulium	$4f^{13} 6s^2$	1	175,9
Ytterbium	$4f^{14} 6s^2$	7	193,3
Lutecium	$4f^{14} 5d^1 6s^2$	2	173,8

Lanthanoidy jsou velmi reaktivní kovy, přičemž jejich reaktivita většinou závisí na jejich iontovém poloměru. Nejreaktivnější je z nich europium, které má také největší atomový poloměr. Lanthanoidy v kovové formě na vzduchu ztrácejí lesk a oxidují se za vzniku  $\text{Ln}_2\text{O}_3$ , nebo v případě ceru na  $\text{CeO}_2$  (Pr a Tb dávají nestechiometrické produkty). [20]

## 2.6.2 Halogeny lanthanoidů

Halogenidy lanthanoidů jsou základními výchozími sloučeninami při syntéze lanthanidocenů. Halogenidy můžeme dle složení rozdělit do čtyř kategorií na trihalogenidy ( $\text{LnX}_3$ ), tetrahalogenidy ( $\text{LnX}_4$ ), redukováné halogenidy ( $\text{LnX}_y$ , kde  $y < 3$ ) a komplexní halogenidy ( $\text{A}_x\text{Ln}_y\text{X}_z$  a  $\text{B}_w\text{A}_x\text{Ln}_y\text{X}_z$ , kde  $\text{Ln}$  = lanthanoid;  $\text{X}$  = Cl, F, I;  $\text{A}$  = Na; Li; K aj.;  $\text{B}$  = O; Ti; Pb aj.)

### 2.6.2.1 Dělení halogenidů

#### *Trihalogenidy*

Bezvodé trichloridy lanthanoidů jsou velmi důležité reaktanty pro syntézu rozmanitých komplexů lanthanoidů zahrnujících organokovové sloučeniny a jsou používány v organické syntéze jako všestranné reagenty nebo katalyzátory. [23]

Bezvodé trihalogenidy ( $\text{LnX}_3$ ) jsou iontové krystalické látky, mají vysokou teplotu tání a s výjimkou fluoridů jsou hygroskopické. Koordinační číslo se s atomovým poloměrem mění od 6 do 9. Kromě výchozích reaktantů pro další syntézy jsou důležité pro přípravu kovů. [20]

#### *Dihalogenidy*

Dihalogenidy mohou být získány reakcí kovového lanthanoidu s 1,2-dijodethanem. Dijodidy Ce, Pr a Gd se odlišují od ostatních dihalogenidů tím, že mají kovový lesk a velkou elektrickou vodivost. [20]

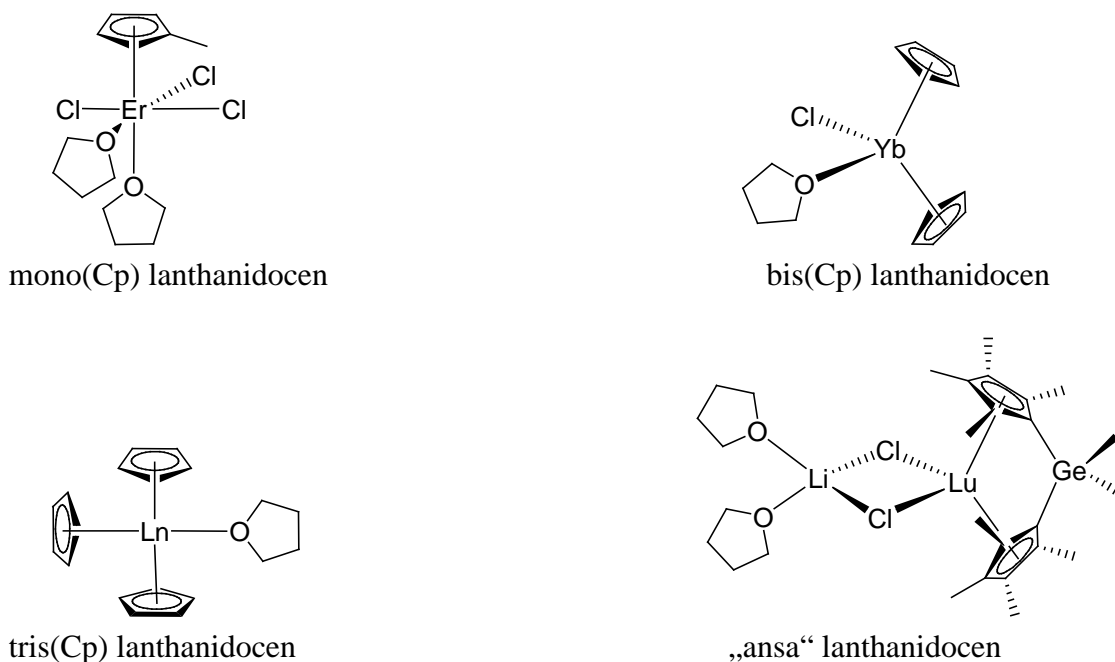
## 2.6.3 Lanthanidoceny

Lanthanidoceny jsou organokovové sloučeniny, které obsahují buď jedno  $\pi$  vazby s uhlíkem a jsou mnohem reaktivnější než analogické sloučeniny z d-bloku. Na vzduchu jsou obvykle ihned rozloženy (někdy se i samovznítí). Lanthanidoceny jsou termicky relativně stabilní a odolávají i teplotám kolem 100 °C. [21] Jelikož lanthanidoceny velice ochotně reagují se vzdušnou vlhkostí a s kyslíkem, je nutné pracovat s nimi při syntetizování organokovových sloučenin v inertních podmínkách a postupovat pomocí speciálních laboratorních technik. [20] Lanthanidoceny jsou definovány jako sloučeniny obsahující centrální atom lanthanoidu a substituované nebo nesubstituované pentadienové, indenylové nebo fluorenylové ligandy. [24]

U lanthanidocenů je pro tvorbu vazeb důležité koordinační číslo, které se řídí objemem ligandu. Běžné hodnoty koordinačních čísel jsou oproti d-prvkům vyšší a pohybují se v hodnotách 7, 8 a 9. U prostorově nenáročných ligandů dosahují koordinační čísla hodnot až 12. [20]

### 2.6.3.1 Dělení lanthanidocenů

Existuje obrovské množství různých typů lanthanidocenů, jelikož kombinace ligandů a centrálních atomů je velká. Existuje ale základní dělení do čtyř skupin podle počtu Cp (respektive Cp\*) na mono(Cp) („half“ metaloceny), bis(Cp) („bent“ metaloceny), tris(Cp) a substituované Cp („ansa“ komplexy). Přehled těchto strukturních typů je na Obr. 35.



Obrázek 35. Strukturální typy lanthanidocenu [VI, VII, VIII, IX]

#### Komplexy s Cp ligandy

Do této skupiny patří komplexy, které obsahují minimálně jeden ligand Cp, a jsou to například:

cyklopentadienylové komplexy ( $\text{CpLnX}_2$ )

bis(cyklopentadienylové) komplexy ( $\text{Cp}_2\text{Ln}$ ,  $\text{Cp}_2\text{LnX}$ )

tris(cyklopentadienylové) komplexy ( $\text{Cp}_3\text{Ln}$ ,  $\text{Cp}_3\text{LnL}$  a  $\text{Cp}_3\text{LnL}_2$ )

#### Komplexy s Cp\* ligandy

Do této skupiny patří komplexy, které obsahují minimálně jeden ligand Cp\*, a jsou to například:

mono(pentamethylcyklopentadienyl)lanthanidové komplexy ( $\text{Cp}^*\text{Ln}$ )

bis(pentamethylcyklopentadienyl)lanthanidové komplexy ( $\text{Cp}^*_2\text{Ln}$ )

tris(pentamethylcyklopentadienyl)lanthanidové komplexy ( $\text{Cp}^*_3\text{Ln}$ )

#### Lanthanidoceny s ostatními ligandy

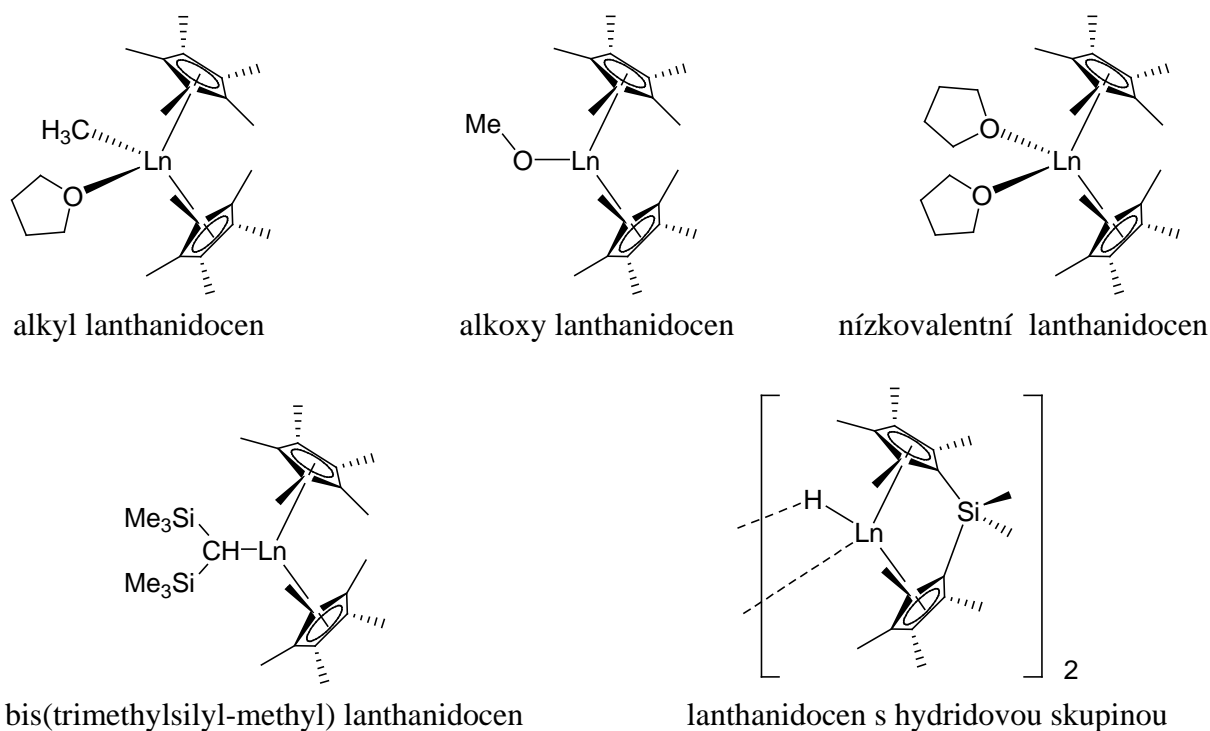
Do této skupiny patří například pentalenylové, indenylové a fluorenylové komplexy lanthanoidů.

### 2.6.3.2 Lanthanidoceny jako katalyzátory pro polymerace

Organokovové sloučeniny s centrálním atomem lanthanoidů (lanthanidoceny) se používají hojně k syntéze (převážně degradabilních) polymerů. Lanthanidoceny jsou vhodné pro výrobu materiálů pro medicínské použití, jelikož jejich sloučeniny nejsou tak toxické jako například sloučeniny cínu nebo hliníku, obsažené v průmyslově používaných katalyzátorech. [22]

Pro přípravu katalyzátorů pro polymerace se lanthanidoceny hodí díky své velké rozmanitosti, kdy můžeme pro přípravu materiálu o specifických vlastnostech použít přímo katalyzátor, který byl vyvinut pro tuto aplikaci. [25] Deriváty lanthanoidů projevují svoje katalytické vlastnosti v reakcích, kde je rozhodujícím krokem inserce alkenů, alkylů nebo karboxylů mezi Ln a alkyl, hydrid nebo heteroatom. [27]

Lanthanidoceny jako katalyzátory jsou významné především při ROP polymeraci laktonů. Vhodné jsou komplexy typu  $Cp^*_2LnR$  ( $R = \text{alkyl, hydrid, alkoxy}$ ). Lanthanidoceny typu  $Cp^*_2SmMe(THF)$  a  $(Cp^*_2SmH)$  jsou vhodné iniciátory pro syntézu  $\epsilon$ -kaprolaktonu a  $\delta$ -valerolaktonu. Jejich hlavní výhodou je vznik polymeru o vysokém molekulové hmotnosti a nízkém indexu polydisperzity ( $M_n/M_w < 1,08$ ), nevykazují ale katalytickou aktivitu pro polymeraci  $\beta$ -propiolaktonu. Oproti tomu alkoxydové lanthanidoceny  $Cp^*_2LnOEt(OEt_2)$  ( $Ln = Sm, Y$ ) vykazují dobrou polymerační aktivitu pro  $\beta$ -propiolakton,  $\epsilon$ -kaprolakton a  $\delta$ -valerolaktonu. [26] Některé vhodné lanthanidocennové katalyzátory jsou vyobrazeny na Obr. 36. [24]



Obrázek 36. Příklady lanthanidocennových katalyzátorů [X]

## 3 PRAKTICKÁ ČÁST

### 3.1 Syntéza halogenidů LnX<sub>3</sub>

Zatímco trifluoridy lanthanoidů LnF<sub>3</sub> jsou při pokojové teplotě na vzdušné vlhkosti stabilní pevné krystalické látky, těžší analogy LnX<sub>3</sub> (X = Cl, Br, I) jsou velmi hygroskopické látky tvořící hydráty (6 až 9 molekul vody). [28]

Fluoridy LnF<sub>3</sub> jsou poměrně málo reaktivní, a proto jsou používány pro syntézu organokovových sloučenin lanthanoidů ostatní trihalogenidy, především chloridy. Jejich syntéza je obtížná a klade vysoké nároky na metodiku přípravy. Při vysoké teplotě reagují se sklem za vzniku SiCl<sub>4</sub> a LnOCl. [29] Při jejich syntéze je možné pracovat ve skleněné aparatuře, ale je vhodné používat aparaturu ze speciálních materiálů. Nutné je použít takovou techniku, kde vyloučíme atmosférickou vlhkost. Syntéza je možná provádět pomocí Schlenkových technik, nebo pracovat v suchém boxu.

Vzhledem k faktu, že vakuovou dehydratací hexahdrátů LnCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O vznikají oxid-chloridy LnOCl, není možné tuto metodu použít pro syntézu bezvodých trichloridů. Dehydratace je možná reakcí suspenze hexahdrátu v THF s chloridem thionylu. [30]

Bezvodé trichloridy mohou být syntetizovány z čistých práškových kovů v atmosféře suchého chlorovodíku za zvýšené teploty. Další metody vycházející z kovu používají jiná chlorační činidla, jako jsou hexachlorethan, chlorid uhličitý s katalytickým množstvím AlCl<sub>3</sub> [31], nebo trimethylchlorsilan v methanolu. [32] Tento postup je z výše uvedených zřejmě nejméně náročný časově i s ohledem na vybavení.

Nejdostupnější a nejlevnější sloučeninou všech lanthanoidů je jejich oxid Ln<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Je možné jej zcela vysušit zahříváním a chladnutím pod vysokým vakuem. Jeho struktura je dobře definovaná a jeho čistota je při zakoupení dostatečně vysoká, a proto jej lze využít jako výchozí látky pro syntézu trichloridů. Reakcí oxidu Ln<sub>2</sub>O<sub>3</sub> s chloridem amonným ve vodné kyselině chlorovodíkové vzniká hydrát (NH<sub>4</sub>)<sub>3</sub>LnCl<sub>6</sub>. Sůl lze zahřátím na 300 °C v proudu chlorovodíku dehydratovat a převést na bezvodý trichlorid. [29]

### 3.2 Lanthanidoceny s pentamethylcyklopentadienylovými ligandy

Komplexní sloučeniny lanthanoidů s pentamethylcyklopentadienylovými ligandy (Cp\*) mají ve srovnání s cyklopentadienylovými (Cp) komplexy vyšší stabilitu a menší sklon ke tvoření oligomerů a polymerů. [33] Velký kation kovu umožňuje tvořit komplexy s objemnými ligandy a často s vysokými koordinačními čísly. [34, 35, 36]

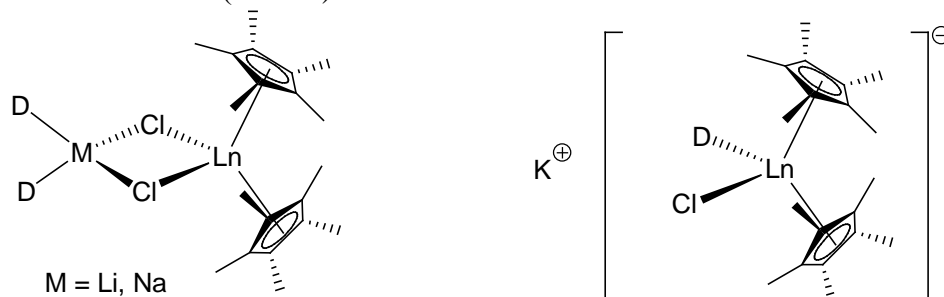
Ligand Cp\* má vyšší elektronovou hustotu v jádře než Cp. Díky kladnému indukčnímu efektu methylových skupin má Cp\* ve srovnání s Cp lepší π donorní vlastnosti projevující se vznikem pevnější vazby. Cp\* komplexy jsou rozpustnější v běžných organických rozpouštědlech a mají vyšší tenzi par ve srovnání s komplexy cyklopentadienylovými.



### 3.3 Návrh přípravy lanthanidocenového komplexu holmia a gadolinia

#### 3.3.1 Úvod

Vzhledem k tomu, že doposud nebyla publikována příprava žádného bis-Cp\* komplexu holmia a gadolinia, je nutné při návrhu jejich syntézy vycházet ze syntéz analogických komplexů jiných lanthanoidů. Nejběžnějšími bis-Cp\* komplexy mají obecnou strukturu  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{MD}_n$ , kde  $\text{M} = \text{Li}, \text{Na}$  a  $\text{D} = \text{THF}, \text{Et}_2\text{O}, \text{TMEDA}$ . Atomy chloru jsou můstkové a atom alkalického kovu má koordinační číslo 4 (Obr. 38). Komplex je stabilizován O- a N- donory, přičemž platí, že se zvyšující se bazicitou ligandu roste stabilita komplexu. TMEDA má navíc chelatační schopnost, což entropicky zvýhodňuje tvorbu komplexu. Použití draselné soli Cp\* při syntéze způsobí tvorbu komplexů o struktuře  $\text{Cp}^*_2\text{LnCl}(\text{D})$  bez můstkových atomů chloru (Obr 37).



Obrázek 37: Obecná struktura bis-Cp\* lanthanidocenu

Přípravu komplexu lze rozdělit do několika částí: syntéza bezvodého trichloridu  $\text{LnCl}_3$ , deprotonace pentamethylcyklopentadienu, metatézni reakce chloridu lanthanoidu a soli Cp\* v tetrahydrofuranu a následná substituce komplexovaných solvatačních molekul THF za molekuly jiného donorního ligandu.

#### 3.3.2 Syntéza bezvodého trichloridu $\text{LnCl}_3$

Bezvodé trichloridy gadolinia i holmia jsou komerčně dostupné, ovšem jejich cena je poměrně vysoká (cca 4 000 Kč za 1 g). Jejich hexahydráty mají přibližně třetinovou a čisté kovy desetinou hodnotu. Proto je vhodné při syntéze vycházet z kovového prvku, jenž je možné převést na komplex trichloridu a THF pomocí dvoukrokové syntézy (Schéma 1).

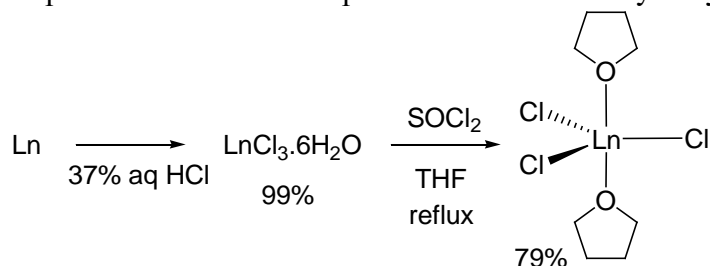


Schéma 1: Návrh syntézy  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$  přes hexahydrát,  $\text{Ln} = \text{Ho}, \text{Gd}$

Hexahydráty  $\text{LnCl}_3$  lze připravit snadno rozpuštěním kovového lanthanoidu v koncentrované vodné kyselině chlorovodíkové. Jako každý jiný neušlechtilý kov se lanthanoidy rozpouští za uvolňování vodíku a vzniku roztoku hydratovaného  $\text{Ln}^{3+}$ . Reakce

probíhá kvantitativně a při správném postupu lze získat čistý  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  v 99 % výtěžku. [37]

Následnou dehydratací pomocí roztoku chloridu sulfurylu v THF přikapávaného do suspenze  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  je připraven bezvodý krystalický komplex  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ . Surový produkt vzniklý odpařením reakční směsi do sucha je možné rekrystalizovat ze směsi THF/dichlormethan v 79 % výtěžku. [30] Komplexace trichloridu s tetrahydrofuranem je výhodná, protože zvyšuje jeho rozpustnost a tím pádem i reaktivitu. Lze jej ovšem ze struktury odstranit zahřátím komplexu pod vysokým vakuem.

Bezvodý  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$  lze také připravit pomocí jedнокrokové syntézy přímo z kovu (Schéma 2). Tato metoda byla publikována pro přípravu  $\text{PrCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ . [31] Reakcí suspenze kovu v tetrahydrofuranu s bezvodým trimethylsilyl chloridem vzniká komplex  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$  v 64 % výtěžku. Veškerá zbytková vlhkost je spotřebována nadbytkem  $\text{TMSCl}$ , a proto je tato metoda nejméně náročná časově i s ohledem na laboratorní vybavení.

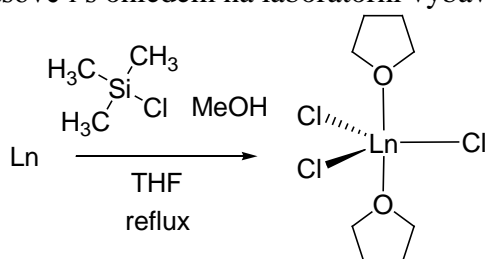


Schéma 2: Návrh přímé syntézy  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ ,  $\text{Ln} = \text{Ho}, \text{Gd}$

### 3.3.3 Syntéza soli $\text{Cp}^*$

Pentamethylcyklopentadien je podobně jako cyklopentadien C-kyselinou. Jeho  $\text{p}K_a$  v DMSO je přibližně 26 [38], což je o 8 řádů vyšší hodnota než pro Cp. [39] Jeho anion je proto silnější bázi. Nejběžnější jsou  $\text{Cp}^*$  soli alkalických kovů (Li, Na, K), které se připravují reakcí pentamethylcyklopentadienu se suspenzí kovu (Na, K) v THF nebo  $\text{Et}_2\text{O}$  resp. s alkyllithiem. Jedná se o soli a kationty kovů nejsou z důvodu malých iontových poloměrů nijak komplexovány  $\text{Cp}^*$  ligandy.

Nejjednodušší je příprava  $\text{LiCp}^*$ , který vzniká kvantitativně jako bílá sraženina po přidání BuLi do roztoku pentamethylcyklopentadienu v THF (Schéma 3).

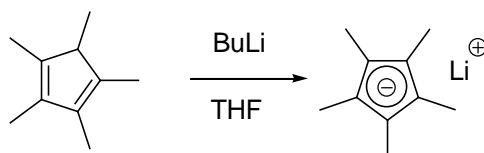


Schéma 3: Návrh syntézy  $\text{LiCp}^*$

### 3.3.4 Metatezí reakce chloridu lanthanoidu a soli $\text{Cp}^*$

Reakcí bezvodého komplexu  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$  s pentamethylcyklopentadienylem lithným v bezvodém THF vzniká komplex  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$  (Schéma 4). Bohužel komplex nelze ze směsi vykristalizovat. [40, 41] Charakterizace těchto komplexů byla provedena spektrometricky, kdy lze na základě účinků ligandového pole předpovědět absorpční vlastnosti konkrétního komplexu. [42]

Použitím Cp\* soli objemnějšího alkalického kovu (K) nedochází ke tvoření můstků Ln-Cl-M a vytvořené komplexy mají tvar Cp\*<sub>2</sub>LnCl(THF). Koordinovaný tetrahydrofuran lze z molekuly odstranit za zvýšené teploty a vysokého vakua a koordinačně nevysycený centrální atom kovu způsobí tvorbu dimerů až trimerů. [42]

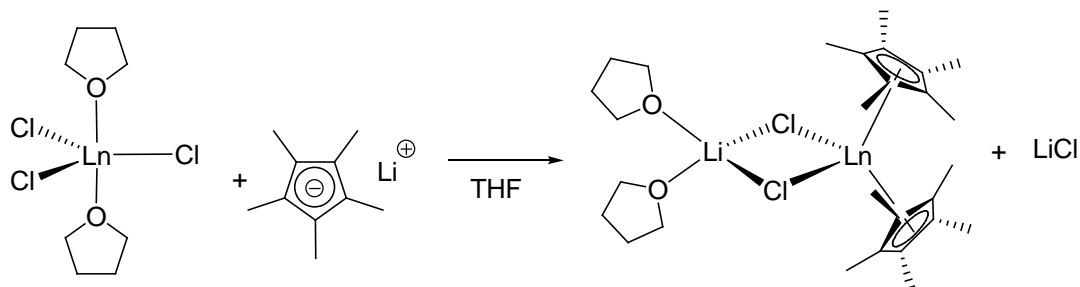
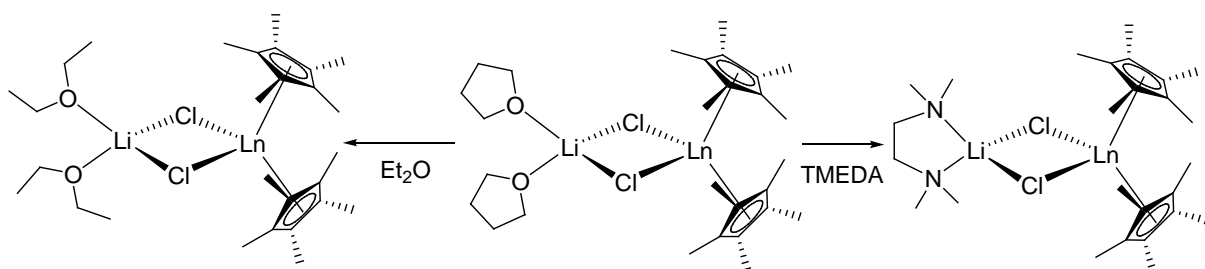


Schéma 4: Návrh syntézy Cp\*<sub>2</sub>Ln(μ-Cl)<sub>2</sub>Li(THF)<sub>2</sub>, Ln = Ho, Gd

### 3.3.5 Substituce komplexovaného donoru

Pro získání krystalického lanthanidocenového komplexu je nutné substituovat komplexované THF za jiný donor, který tvoří stabilní komplex. Nejvhodnější metodou substituce je extrakce pevného Cp\*<sub>2</sub>Ln(μ-Cl)<sub>2</sub>Li(THF)<sub>2</sub> vhodným rozpouštědlem (Et<sub>2</sub>O, TMEDA). Diethylether tvoří podobně jako tetrahydrofuran komplexy ve tvaru Cp\*<sub>2</sub>Ln(μ-Cl)<sub>2</sub>Li(Et<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>, TMEDA tvoří stabilní chelát Cp\*<sub>2</sub>Ln(μ-Cl)<sub>2</sub>Li(tmEDA), jak je znázorněno v Obr. 38.



Obrázek 38: Struktura připravovaných komplexů, Ln = Ho, Gd

Po extrakci produkt krystalizuje při ochlazení po zahuštění na vhodnou koncentraci nasyceného roztoku. Krystalizaci je také možné vyvolat přidáním malého množství hexanu do tvorby první pevné fáze a následným ochlazením roztoku.

## 3.4 Návod na přípravu lanthanidocenového komplexu holmia a gadolinia

### 3.4.1 Syntéza bezvodého LnCl<sub>3</sub>·(THF)<sub>2</sub> z kovu přes LnCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O

#### 3.4.1.1 Syntéza LnCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O

Syntéza byla navržena podle publikovaného postupu. [37] Kapsle kovového lanthanoidu (Gd<sup>0</sup>: 0,986 g, 6,27 mmol; Ho<sup>0</sup>: 3,35 g, 20,3 mmol) se odmastí promytím hexanem a následně vysuší prosátím na fritě. Při manipulaci s práškovými kovy je nutné dbát na jejich pyroforické vlastnosti.

Do 150 ml kádinky opatřené elektromagnetickým míchadlem se umístí 10 ml koncentrované (cca 35 %) kyseliny chlorovodíkové a za stálého míchání jsou pomalu přidávány kapsle kovu. Reakce je silně exothermní s uvolněním velkého množství plynů ( $H_2$  (g), HCl (g)) a je proto nutné kov přidávat pomalu a zajistit dobrý odtah par v digestoři. Po částečném vychlazení reakční směsi na cca 40 °C se kádinka překryje hodinovým sklem, aby se zamezilo případné kontaminaci. Reakční směs je míchána 12 hodin, dokud se veškerý kov nerozpustí a roztok se vyčeří. Roztoky chloridů obou lanthanoidů jsou bezbarvé.

Pro získání krystalických chloridů  $LnCl_3 \cdot 6H_2O$  se roztoky zahustí a ochladí. Získané krystaly se po odsátí na fritě promyjí ethanolem a dosuší ve vakuové sušárně. Pro zahušťování je vhodné zařadit vymrazovací past na uvolňovaný chlorovodík z důvodu ochrany vakuové pumpy. Jednotlivé chloridy je možné získat v přijatelném výtěžku ( $[GdCl_2(H_2O)_6][Cl]$ : 1,58 g (67,8 %);  $[HoCl_2(H_2O)_6][Cl]$ : 5,2 g (67,5 %)).

Veškeré následující činnosti je nutné vzhledem k snadné hydrolyzovatelnosti chemikálií provádět v suchých podmínkách pod inertní atmosférou (Schlenkovy baňky, glovebox).

#### 3.4.1.2 Syntéza $LnCl_3 \cdot (THF)_2$

Syntéza byla navržena podle publikovaného postupu. [30] Do suché 250 ml Schlenkovy baňky se v gloveboxu pod inertní bezvodou atmosférou naváží hexahydrát trichloridu lanthanoidu ( $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ : 5,01 g, 13,5 mmol;  $HoCl_3 \cdot 6H_2O$ : 5,11 g; 13,5 mmol). Po několikanásobné evakuaci baňky a připojení dusíkové linky se chlorid rozpustí se přidáním 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Za stálého míchání elektromagnetickým míchadlem je po kapkách přidán  $SOCl_2$  (25 ml, 343 mmol). Výsledná reakční směs je refluxována po 6 hodin pod zpětným chladičem s odvedením par a po uplynutí reakční doby vznikne nažloutlý roztok. Při refluxu je nutné zajistit komunikaci systému s atmosférou mírným průtokem dusíku přes aparaturu. Následně je odpařeno rozpouštědlo za sníženého tlaku na aparatuře s vymrazovací pastí. Špinavě bílý pevný produkt je promyt diethyletherem a rekrystalizován v bezvodých podmínkách ze směsi THF/DCM (1:1, v/v) v přítomnosti aktivního uhlí. Po zahuštění a ochlazení krystalizuje produkt  $LnCl_3 \cdot (THF)_2$  jako bílé jehličkovité krystaly ve výtěžku 79 % ( $GdCl_3 \cdot (THF)_2$ : 4,34 g;  $HoCl_3 \cdot (THF)_2$ : 4,42 g).

#### 3.4.2 Přímá syntéza bezvodého $LnCl_3 \cdot (THF)_2$ z kovu

Syntéza byla navržena podle publikovaného postupu. [31] Práškový Ln (Gd: 2,20 g, 14 mmol; Ho: 2,31g, 14 mmol) se naváží v suchém boxu do 100 ml Schlenkovy baňky opatřené magnetickým míchadlem. Poté se přidá 40 ml suchého THF,  $TMSCl$  (8,0 ml, 64 mmol) a suchý  $CH_3OH$  (7,6 ml, 0,3 mol). Vzniklá suspenze se míchá 9 hodin. Po uplynutí této doby je přidán  $TMSCl$  (4 ml, 32 mmol) a suchý  $CH_3OH$  (3,8 ml, 0,15 mol). Směs je refluxována po dobu 1 hodiny. Po ochlazení je vzniklá suspenze ochlazená, odpařena dosucha a promyta suchým pentanem (10 ml). Teoretický výtěžek ( $GdCl_3 \cdot (THF)_2$ : 5,71g;  $HoCl_3 \cdot (THF)_2$ : 5,82g).

#### 3.4.3 Syntéza $LiCp^*$

Roztok pentamethylcyklopentadienu (4,22 g, 0,06 mol) v suchém THF (15 ml) se ochladí na -78 °C. Poté je k němu za stálého míchání elektromagnetickým míchadlem pod atmosférou dusíku přidán po kapkách stříkačkou 1,6 M molární roztok butyllithia v hexanu

(42,3 ml, 0,07 mol) a reakční směs se postupně ohřeje na laboratorní teplotu za stálého míchání po dobu 2 hodin. Po uplynutí této doby je směs zfiltrována, promyta dvakrát 10 ml hexanu a odpařena do sucha. Vzniklá bílo-žlutá vločkovitá pevná látka je takto syntetizována v téměř kvantitativním (4,05 g, 96 %) výtěžku.

### 3.4.4 Syntéza $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$

Do suché Schlenkovy baňky o objemu 100 ml se předloží v suchém boxu 1 g  $\text{LiCp}^*$  (7,03 mmol) a 3,52 mmol  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$  ( $\text{GdCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ : 1,44 g,  $\text{HoCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ : 1,46 g). Poté je přidáno 30 ml suchého tetrahydrofuranu a reakce je refluxována po dobu 6 hodin pod mírným průtokem dusíku. Průběh reakce je možné sledovat, protože se ve směsi postupně tvoří pevný chlorid lithný. Produkt zůstává rozpuštěn a je odfiltrován z reakční směsi. Roztok se zahustí a ochladí pro případnou krystalizaci produktu  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$ . Pokud ke krystalizaci nedochází, může se do roztoku přidat malé množství hexanu. Pokud ani poté ke krystalizaci nedochází, je nutné rozpouštědlo odpařit do sucha. V takovém případě ovšem nemůže být produkt charakterizován pomocí rentgenové strukturní krystalografie. Teoretický výtěžek (3,52 mmol) pro  $\text{Cp}^*_2\text{Gd}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$  je 2,28 g, pro  $\text{Cp}^*_2\text{Ho}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$  je 2,31 g. Sloučeniny  $\text{Gd}^{3+}$  jsou převážně bezbarvé (7 nepárových elektronů s konfigurací  $4f^7$ ) a sloučeniny  $\text{Ho}^{3+}$  jsou žluté (4 nepárové elektrony s konfigurací  $4f^{10}$ ).

### 3.4.5 Syntéza $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{D})_n$

Pevný  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$  (přibližně 2,3 g) připravený pomocí předcházejícího postupu se extrahuje vhodným suchým rozpouštědlem ( $\text{Et}_2\text{O}$ , TMEDA), ( $2 \times 30$  ml). Organické extrakty jsou spojeny a zahuštěny ke krystalizaci. Po vykrytalizování jsou pevné  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{Et}_2\text{O})_2$ , resp.  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{tmeda})$  promyty hexanem a vysušeny pod vakuem.

Teoretické výtěžky jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 15. Teoretické výtěžky komplexů  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{D})_n$

Vzorec	$M_r$	Teoretický výtěžek [g]
$\text{Cp}^*_2\text{Gd}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{Et}_2\text{O})_2$	653,7924	2,30
$\text{Cp}^*_2\text{Ho}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{Et}_2\text{O})_2$	661,4727	2,33
$\text{Cp}^*_2\text{Gd}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{tmeda})$	621,7538	2,19
$\text{Cp}^*_2\text{Ho}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{tmeda})$	629,4342	2,22

## 4 ZÁVĚR

Teoretická část obsahuje literární rešerši materiálů používaných v medicíně. Jsou popsány materiály kovové, keramické, sklokeramické a polymerní. Hlavní důraz je kladen na možné aspekty ovlivňující použité materiály v organismu a u polymerních materiálů na jejich biodegradaci. Velká část práce je věnována polymeracím a jejich typům.

V praktické části je navržena syntéza bis(pentamethylcyklopentadienylových) komplexů gadolinia a holmia, jmenovitě  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{D})_n$  ( $\text{D} = \text{Et}_2\text{O}$ ,  $n = 2$ ;  $\text{D} = \text{tmeda}$ ,  $n = 1$ ). Navrhovaná syntéza obsahuje 4 kroky.

První krok je syntéza bezvodého  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ , která je navržena dvěma způsoby. První způsob je příprava  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$  z práškového kovu pomocí chlorace trimethylchlorsilanem. Druhý způsob je dvoustupňová reakce, která vychází opět z práškového kovu a probíhá přes meziproduct  $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , který vzniká rozpouštěním kovu v koncentrované kyselině chlorovodíkové. Tento meziproduct je dále dehydratován pomocí  $\text{SOCl}_2$  v THF za vzniku bezvodého  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$ .

Druhým krokem je syntéza  $\text{LiCp}^*$  reakcí pentamethylcyklopentadienu s butyllithiem.

Třetí krok je syntéza  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$  metatézni reakcí  $\text{LnCl}_3 \cdot (\text{THF})_2$  a  $\text{LiCp}^*$  v THF. Lze předpokládat, že oba komplexy budou špatně krystalizovat analogicky k podobným komplexům ostatních halogenidů.

Posledním krokem je syntéza  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{D})_n$  ( $\text{D} = \text{Et}_2\text{O}$ ,  $n = 2$ ;  $\text{D} = \text{tmeda}$ ,  $n = 1$ ) z  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$  pomocí substituce donorového ligandu extrakcí pevného  $\text{Cp}^*_2\text{Ln}(\mu\text{-Cl})_2\text{Li}(\text{THF})_2$  vhodným rozpouštědlem (TMEDA,  $\text{Et}_2\text{O}$ ). Získané komplexy (které zřejmě dosud nebyly připraveny) budou s velkou pravděpodobností krystalické látky (bezbarvé pro  $\text{Gd}^{3+}$ , žluté pro  $\text{Ho}^{3+}$ ).

## SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ:

- [1] *Všeobecná encyklopedie v osmi svazcích I a/b*. 1. vyd. Praha: DIDEROT, 1999, 518 s. ISBN 80-902-5553-1.
- [2] Polymer in Medicine, CE 435, Introduction to Polymers ,Department of Chemical Engineering, University at Buffalo
- [3] RATNER, B. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. [Nachdr.]. San Diego: Academic Press, c1996, 484 s. ISBN 01-258-2460-2.
- [4] DUBOK, Vitalii A. Bioceramics - Yesterday, today, tomorrow. *Powder Metallurgy and Metal Ceramics*. Halle/Saale: Max Niemeyer, 1932, roč. 39, 7/8, s. 381-394. ISSN 10681302. DOI: 10.1023/A:1026617607548.
- [5] VALLET-REGÍ, María a Eduardo RUIZ-HERNÁNDEZ. Bioceramics: From Bone Regeneration to Cancer Nanomedicine. *Advanced Materials*. Weinheim: Wiley-VCH, 2011-11-23, roč. 23, č. 44, s. 5177-5218. ISSN 09359648. DOI: 10.1002/adma.201101586.
- [6] Revolutionizing biodegradable metals. *Materials today*. 2009, roč. 12, č. 10, s. 22-32. ISSN 1369-7021.
- [7] *Biomedical pharmaceutical polymers*. 1st published. London: Pharmaceutical Press, 2009. ISBN 978-085-3697-305.
- [8] MLEZIVA, Josef. *Polymery - výroba, struktura, vlastnosti a použití*. 2. přepr. vyd. Praha: Sobotáles, 2000, 537 s. ISBN 80-859-2072-7.
- [9] ULERY, Bret D., Lakshmi S. NAIR a Cato T. LAURENCIN. Biomedical applications of biodegradable polymers. DOI: 10.1002/polb.22259.
- [10] MIDDLETON, J.C. a A:C. TIPTON. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials 21 (2000) 2335-2346*.
- [11] SCHMALZ, Gottfried a Dorthe ARENHOLT-BINDSLEV. *Biocompatibility of dental materials: with 82 tables*. Berlin: Springer, 2009. ISBN 978-354-0777-816.
- [12]- SUH, Hwal. Recent Advances in Biomaterials. *Yonsei medical journal*. 1998, roč. 39, č. 2. ISSN 0513-5796.
- [13] H. KOHN, David. Metals in medical applications. *Current opinion in solid state*. 1998, č. 3, s. 309-316. ISSN 1359-0286.
- [14] RABIEE, S. M., F. MOZTARZADEH, H. SALIMI-KENARI, M. SOLATI-HASHJIN a S. M. J. MORTAZAVI. Study of biodegradable ceramic bone graft substitute. *Advances in*

*Applied Ceramics*. 2008-08-01, roč. 107, č. 4, s. 199-202. ISSN 17436753. DOI: 10.1179/174367607X227972.

[15] AMBARD, Alberto J. a Leonard MUENINGHOFF. Calcium Phosphate Cement: Review of Mechanical and Biological Properties. *Journal of Prosthodontics*. 2006, roč. 15, č. 5, s. 321-328. ISSN 1059-941X. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2006.00129.x

[16] ODIAN, George. *Principles of polymerization*. 4th ed. Hoboken: Wiley-Interscience, 2004, 812 s. ISBN 04-712-7400-3.

[17] TEEGARDEN, David M. *Polymer chemistry: introduction to an indispensable science*. Arlington, Va.: NSTA Press, National Science Teachers Association, c2004, 280 s. ISBN 08-735-5221-0

[18] ALGER, Mark S. *Polymer science dictionary*. New York: Elsevier Applied Science, c1989, 532 s. 28. ISBN 18-516-6220-0.

[19] STRIDSBERG, K., RYNER, M., ALBERTSSON, A. Controlled ROP: Polymers with designed macromolecular architecture. *Advances in polymer science: Degradable aliphatic polyesters*. 2000, 157, s. 42–62.

[20] GREENWOOD, N a Alan EARNSHAW. *Chemie prvku*. 1. vyd. Praha: Informatorium, 1993. ISBN 80-854-2738-9.

[21] COTTON, Simon. *Lanthanide and actinide chemistry*. 1. vyd. Chichester: John Wiley, 2006, 263 s. ISBN 04-700-1006-1.

[22] CASEY, Charles P.; TUNGE, Jon A.; FAGAN, Maureen A. . Why propene is not polymerized by (Cp\*2YH)2: Reactions of yttrium alkyl complexes with alkenes produce allyl and vinyl yttrium complexes. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2002, 663, s. 91-97.

[23] MOLANDER, G.R. Application of lanthanide reagents in organic synthesis *Chemical Reviews*. 1992,92, s 29-68

[24] ZHAOMIN, H.; YASUO, W. *Recent developmnets in organolanthanide polymerization catalysts*. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002, 231, s. 1-22. ISSN 0010-8545

[25] KOBAYASHI, S. *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*. Berlin : Springer-Verlag, 1999. 668 s.

[26] YASUDA, H.; FURO, M.; YAMMASOTO, H.; NAKAMURA, A.; MIYAKE, S.; KIBINO, N. New approach to block copolymerizations of ethylene with alkyl methacrylates and lactones by unique catalysis with organolanthanide complexes. *Macromolecules*. 1992, 25, s. 5115-5116.



- [27] RINGELBERG, S. N. *Bond Activation and Catalysis with Organolanthanides*. Rotterdam : RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN, 2001. 129 s.
- [28] HASKE, J.M. Halides *Handbook of Physics and Chemistry of Rare Earths* 1979, 4, s. 89-149.
- [29] TAYLOR, M.D. Preparation of anhydride lanthanides halides *Chemical Reviews* 1962,62, s. 503-546.
- [30] WILLEY, Gerald R., Paul R. MEEHAN, Martin D. RUDD, Howard J. CLASE a Nathaniel W. ALCOCK. Synthesis crystal structure of [GdCl<sub>2</sub>dibenzo-18-crown-6-MeCN][SbCl<sub>6</sub>]·2MeCN dibenzo-18-crown-6-2,3,11,12-dibenzo-1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadeca-2,11-diene. *Inorganica Chimica Acta*. 1994, roč. 215, 1-2, s. 209-213. ISSN 00201693. DOI: 10.1016/0020-1693(93)03687-6
- [31] SHI-HUI, W.; ZONG-BIAO DING, XUE-JING LI A facile method for preparation of tetrahydrofuran complexes of lanthanide trichlorides. *Polyhedron*. 1994, 18, s. 2679-2681.
- [32] DEACON, G. A simple synthesis of tetrahydrofuran complexes of lanthanoid trichlorides: convenient substitutes for anhydrous lanthanoid chlorides *Journal of the Chemical Society Chemical communication*. 1993 s.1328.
- [33] SASTRE, V; PERUMAREDDI, J; RAMACHANDRA RAO , V. *Modern Aspects of Rare Earths and their Complexes (Hardcover)*. Boston : Elsevier, 2003. 989 s.
- [34] KOBAYASHI, S. *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*. Berlin : Springer-Verlag, 1999. 668 s.
- [35] ATWOOD, J; SMITH, K. Nature of the scandium-carbon bond. II. Crystal and molecular structure of tricyclopentadienylscandium *Journal of the American Chemical Society*. 1973, 95 (5), s. 1488–1491.
- [36] COTTON, S. *Lanthanide and actinide chemistry / 1. vyd.* Chichester : John Wiley & Sons, 2006, 263 s.ISBN 0-470-01006-1
- [37] BOYLE, Timothy J., Leigh Anna M. OTTLEY, Todd M. ALAM, Mark A. RODRIGUEZ, Pin YANG a Sarah K. MCINTYRE. Structural characterization of methanol substituted lanthanum halides. *Polyhedron*. 2010, roč. 29, č. 7, s. 1784-1795. ISSN 02775387. DOI: 10.1016/j.poly.2010.02.027
- [38] BORDWELL, Frederick G. a Mark J. BAUSCH. Methyl effects on the basicities of cyclopentadienide and indenide ions and on the chemistry of their transition metal complexes. *Journal of the American Chemical Society*. 1983, roč. 105, č. 19, s. 6188-6189. ISSN 0002-7863. DOI: 10.1021/ja00357a057

[39] BORDWELL, Frederick G., George E. DRUCKER a Herbert E. FRIED. Acidities of carbon and nitrogen acids: the aromaticity of the cyclopentadienyl anion. *The Journal of Organic Chemistry*. 1981, roč. 46, č. 3, s. 632-635. ISSN 0022-3263. DOI: 10.1021/jo00316a032.

[40] WATSON, P.; WHITNEY J.; HARLOW, R. Pentamethylcyclopentadienyl derivatives of the trivalent lanthanide elements neodymium, samarium, and ytterbium. *Inorganic Chemistry*. 1981, 20, s. 3267-3270.

[41] JUNK, P.; SMITH, M. Crystallographic report: Bis( $\mu_2$ -chloro)-{bis(diethylether)-lithium}-bis(pentamethyl-cyclopentadienyl)samarium(III) 2004 *Applied Organometallic Chemistry* 18, s. 252.

[42] SCHUMANN, H. Esser Synthesis, Structure, and Reactivity of Organometallic  $\pi$ -Complexes of the Rare Earths in the Oxidation State  $\text{Ln}^{3+}$  with Aromatic Ligands *Chemical Reviews*., 1995, 95 (4), s. 865–986.

Obrázky:

[I] *Biomedical pharmaceutical polymers*. 1st published. London: Pharmaceutical Press, 2009. ISBN 978-085-3697-305.

[II] ULERY, Bret D., Lakshmi S. NAIR a Cato T. LAURENCIN. Biomedical applications of biodegradable polymers. DOI: 10.1002/polb.22259.

[III] ODIAN, George. *Principles of polymerization*. 4th ed. Hoboken: Wiley-Interscience, 2004, 812 s. ISBN 04-712-7400-3.

[IV] TEEGARDEN, David M. *Polymer chemistry: introduction to an indispensable science*. Arlington, Va.: NSTA Press, National Science Teachers Association, c2004, 280 s. ISBN 08-735-5221-0

[V] WILKINSON, G.; J. M. BIRMINGHAM, J.M. Cyklopentadienl compounds of Sc, Y, La, Ce and some lanthanoide elemnts. *Journal of the American Chemical Society*. 1954, 76, s. 620-625.

[VI] CRABTREE, R. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals, 3rd Edition (Hardcover)*. Connecticut : Wiley-Interscience, 2005. 542 s.

[VII] ADAM, M.; LI, F.; OROSCIN W. J. Struktur und reaktivität des koordinativ überladenen komplexes dichloro- $\eta^5$ -cyclopentadienyl tris(tetrahydrofuran)ytterbium(III). *Journal of Organometallic Chemistry*. 1985, 296, s. C19-C22.

[VIII] IHARA, E.; YOSHIOKA, S.; FURO, Synthesis and Olefin Polymerization Catalysis of New Trivalent Samarium and Yttrium Complexes with Bridging Bis(cyclopentadienyl) Ligands, *Organometallics*. 2001, 20, s.1752-1758.

[IX] ZHAOMIN, H.; YASUO, W. *Recent developmnets in organolanthanide polymerization catalysts*. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002, 231, s. 1-22. *ISSN* 0010-8545