

(19)



(10) **LT 3216 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3216**

(51) Int.Cl.⁵: **C08G 63/00,
A61K 49/00**

(21) Paraiškos numeris: **IP391**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 04 25**

(31,32,33) Prioritetas: **9204918, 1992 03 06, GB 9204920, 1992 03 06, GB**

(72) Išradėjas:

**Jo Klaveness, NO
Keith Redford, NO
Pal Rongved, NO
Jan Solberg, NO
Per Strande, NO
Unni Nordby Wiggen, NO**

(73) Patento savininkas:

NYCOMED IMAGING AS, Nycoveien 1-2, N-0401 Oslo 4, NO

(74) Patentinis patikėtinis:

**Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

Kontrastinė medžiaga

(57) Referatas:

Kontrastinės medžiagos, susidedančios iš dujų turinčio arba dujas generuojančio polimero mikrodalelių ir/arba mikropūslelių, kuriose polimeras yra bioskaldomas polimeras, turintis elementus pagal formulę



(kurioje R¹ ir R² kiekvienas yra vandenilis arba prie anglies prijungtos vienvaleinės organinės grupės arba kartu sudaro prie anglies prijungtą divalentę organinę grupę, ir m bei n kiekvienas nepriklausomai yra nulis arba vienetasis), gali būti panaudotos diagnostiniuose taikymuose, tokiuose kaip ultragarso arba magnetinio rezonanso atvaizdavime.

Šis išradimas skirtas naujoms kontrastinėms medžiagoms, tiksliau, naujoms dujų turinčioms arba dujas generuojančioms kontrastinėms medžiagoms, naudojamoms diagnostiniame atvaizdavime.

5

Gera žinoma, kad ultragarsinis atvaizdavimas yra potencialiai naudinga diagnostinė priemonė, pvz., kraujagyslių sistemos (ypač kardiografijoje) ir audinių kraujagyslių tinklo mikrocirkuliacinės dalies tyrimuose. Įvairiausios kontrastinės medžiagos buvo pasiūlytos taip gautų akustinių vaizdų sustiprinimui, įskaitant kietų dalelių suspensijas, skystų lašelių emulsijas, dujų burbulėlius ir dujų arba skysčių kapsules. Apskritai yra priimta, kad mažo tankio kontrastinės medžiagos, kurios yra lengvai suspaudžiamos, yra ypač efektyvios jų generuojamo akustinio atspindėto išsklaidymo požiūriu, ir todėl buvo parodytas didelis susidomėjimas dujų turinčių arba dujas generuojančių sistemų paruošimu.

20

Pradiniai tyrimai, apimantys laisvus dujų burbulėlius, generuotus organizme fiziologiškai priimtinių medžiagų injekcija į širdį, parodė potencialų tokių burbulėlių, kaip kontrastinių medžiagų, efektyvumą elektrokardiografijoje; tačiau tokie metodai praktikoje yra smarkiai apriboti trumpo laisvų burbulėlių išlikimo. Todėl buvo susidomėta dujų burbulėlių stabilizavimo metodais elektrokardiografijai ir kitiems tyrimams, pvz., panaudojant emulgatorius, aliejus, tirštintojus arba cukrų, arba supakuojant ar apvelkant dujas ar jų pirmtaką įvairiose polimerinėse sistemose, kokios yra, pvz., poringos dujų turinčios polimerinės mikrodalelės arba dujų "mikrobalionai", apvilkti polimeriniais apvalkalais.

35

Taip, pvz., WO 80/02365 atskleidžia želatina apvilktus dujų mikroburbulėlius ultragarsinių vaizdų sustipri-

nimui. Tačiau tokie mikroburbulėliai nėra atitinkamai stabilūs tinkamuose naudojimuose elektrokardiografijoje išmatavimuose (1-10 μm), atsižvelgiant į apvelkančios plėvelės ypatingą plonumą.

5

US-A-4774958 atskleidžia mikroburbulėlių dispersijų, stabilizuotų apvelkant denatūruotu proteinu, pvz., žmogaus serumo albuminu, panaudojimą. Tokios sistemos leidžia mikroburbulėlių sistemų, turinčių, pvz., 2-5 μm dydį, gamybą, bet dar neduoda efektyvaus kairės širdies pusės ir miokardo infarkto regimojo vaizdo. Tokių proteino darinių panaudojimas gali taip pat sudaryti sunkumų dėl potencialių alerginių reakcijų.

10

15 EP-A-0327490 atskleidžia, tarp kitų, ultragarso kontrastines medžiagas, susidedančias iš mikrodalelių sintetinio biosuskaldomo polimero, turinčio laisvo pavidalo arba junginio pavidalo dujų ar lakaus skysčio (t.y. turinčio virimo temperatūrą žemiau 60°C). Būdingi
20 sintetiniai biosuskaldomi polimerai apima hidroksi karboninių rūgščių poliesterus, polialkilo cianoakrilatus, poliamino rūgštis, poliamidus, poliakriluotus sacharidus ir poliortoesterius.

25 Panašūs suskaldomi mikrodalelių polimerai, sudaryti polimerizuotų aldehydų pagrindu, yra aprašyti, EP-A-0441468, tuo tarpu sistemos, besiremiančios smulkių dalelių poli (aminorūgšties) - poli (ciklinio imido) dariniais, yra aprašyti EP-A-0458079.

30

EP-A-0458745 atskleidžia oro arba dujų pripildytus mikrobalionus, kuriuose apvelkanti medžiaga yra deformuojamas ir elastingas paviršiuje išdėstyta polimeras, kuris geriau yra biosuskaldomas, kaip pavyzdžius
35 įjungiant polisacharidus, poliamino rūgštis, polilaktidus, poliglikolidus, laktido/laktono kopolimerus, polipeptidus, proteinus, poliortoesterius, polidioksa-

5 noną, poli- β -aminoketonus, polifosfazenus, polianhidridus ir poli(alkilo cianakrilatus). Mikrobalionai yra paprastai gaunami emulsiniais būdais, vedančiais į polimero išsidėstymą apie lakaus skysčio, kuris paskui išgarinamas, lašelius.

10 WO 91/12823 yra aprašytos ultragarso kontrastinės medžiagos, susidedančios iš dujų arba garų pripildytų polimero mikrokapsulių; tinkamesni polimerai apima netirpius proteinus, tokius kaip denatūruotas albuminas. Mikrokapsulės gali būti paruoštos, sudarant proteino apdangalą apie kietą arba skystą šerdį (pvz., būdais, naudojančiais paprastą arba sudėtinę koacervaciją, dvigubą emulsiją ar tirpumo minimizaciją
15 izoelektriniame taške), sutvirtinant apdangalą (cheminiu apdorojimu arba šildant) ir pašalinant šerdį (pvz., sublimacija arba garinimu). Dvigubos emulsijos būdų panaudojimas duos mikrokapsules, turinčias korinę struktūrą su daugkartinėmis dujų ar garų pripildytomis
20 kameromis.

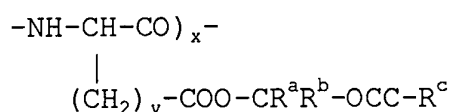
Dujų turinčios kontrastinės terpės yra taip pat žinomos kaip efektyvios magnetinio rezonanso (MR) atvaizdavime, pvz., kaip jautrumo kontrastinės medžiagos, kurios
25 mažina MR signalo intensyvumą. Deguonies turinčios kontrastinės terpės taip pat yra potencialiai naudingos paramagnetinio MR kontrastinės medžiagos.

30 Be to, rentgeno spindulių atvaizdavimo srityje buvo pastebėta, kad dujos, tokios kaip anglies dioksidas, gali būti naudojamos kaip neigiamos oralinės kontrastinės medžiagos.

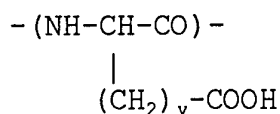
35 Visuotinai pripažinta, kad kontrastinės medžiagos polimerų pagrindu turėtų būti biosuskaldomos tam, kad palengvintų jų galutinį pašalinimą arba juos lengviau absorbuotų tiriamas subjektas. Tačiau mažai dėmesio

buvo skirta specifiniam polimerų sudarymui, kad būtų
maksimizuotas šis objektyvus pasitikėjimas, paprastai
paremtas būdingu nors lėtu polimerų, tokių kaip
poliesteriai, polianhidridai, polikarbonatai, poliami-
5 dai ir poliuretanai, biosuskaldomumu, kuris iš principo
gaunamas dėl esterio, amido arba uretano grupių
jautrumo fermentinei hidrolizei.

Viena išimtis yra EP-A-0458745, kur siūloma naudoti
10 kaip ultragarso kontrastines medžiagas, tarp kitų,
specifinę esterifikuotų, polipeptidinių darinių klasę,
kuri rodo kontroliuojamą biosuskaldomumą. Šie poli-
merai, kurie yra aprašyti EP-A-0130935 kaip ilgalaikio
atpalaidavimo nešėjai vaistams, susideda iš junginių,
15 aprašomų formule.



20 (kurioje R^a ir R^b yra alkilo grupės arba vandenilio
atomai ir R^c yra paprastai pakeista alifatinė ar
aromatinė grupė, arba R^b yra vandenilio atomas ar
alkilo grupė ir R^a bei R^c kartu sudaro divalentę grupę,
25 tokią kaip dimetileno, vinileno ar fenileno grupė, y
yra 1 arba 2, ir x yra toks, kad polimero molekulinė
masė yra ne mažesnė kaip 5000), ir jų kopolimerų su
kitomis poli(aminorūgštimis). Nurodoma, kad pirmas
žingsnis į tokių polimerų biosuskaidymą turėtų būti
30 šoninės grandinės metileno diesterio grupių
suskaldymas, kad būtų gauti polimerai, turintys
elementus, aprašomus formule



35

Yra tvirtinama, kad tokie polimerai toliau bus skaldomi peptidaze iki jų komponentinės aminorūgšties(čių), kuri gali būti absorbuota šeimininko, kuriam ši polimero/ vaisto kombinacija buvo paskirta, būdingai lėtai. Be to, peptidų struktūros gali sukelti alergines reakcijas.

Tuo būdu, išlieka kontrastinių medžiagų polimerų pagrindu, kurios jungtų gerą saugojimo stabilumą, stabilumą įvedus į organizmą, geriau bent keliems kraujotakos ratams injekcijų į širdį atveju, ir atitinkamai greitą biosuskaldymą, reikalingumas.

Šis išradimas remiasi mūsų išradimais, kad šie tikslai gali būti pasiekti, gaunant, kontrastines medžiagas polimerų pagrindu, kur šie polimerai turi metileno diesterio grupes, aprašomas (I) formule



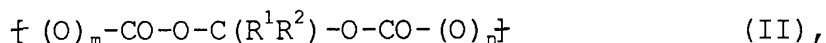
(kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas yra vandenilio atomas arba prie anglies prijungta vienvalentė organinė grupė arba R^1 ir R^2 kartu sudaro prie anglies prijungtą divalentę organinę grupę). Tokie elementai yra ypač greitai suskaldomi paprastais esterazės fermentais, bet yra stabilūs, nesant fermentų. Jie gali būti prijungti ne tik prie anglies prijungtų organinių grupių, kaip paprastuose karboksilato esteriuose, bet taip pat prie -O- atomų, kaip karbonato esteriuose.

Šio tipo polimerai ir įvairūs jų sintezės būdai yra aprašyti ir įeina į išradimo apibrėžtį mūsų pateiktame WO 92/04392, kurio turinys čia yra cituojamas. (I) formulės elementai tuose polimeruose gali, pvz., būti polimero pagrinde, arba kaip pasikartojantys elementai, arba kaip jungiantys elementai tarp polimero dalių,

arba gali būti skersiniu ryšiu jungiančiose grupėse tarp polimero grandinių.

5 Kita šio tipo polimerų klasė ir jų sintezės būdai yra aprašyti ir įtraukti į apibrėžti ta pačia data pateiktame pritaikyme, ir ten įeina neskersinio ryšio polimerai, silpnai tirpstantys arba netirpūs vandenyje, turintys nepolipeptidinio polimero pagrindą, nešanti šonines grandines, bent kai kurioms iš minėtų šoninių grandinių turint lipofilines dalis, prijungtas prie polimero pagrindo (I) formulės metileno diesterio elementais, kur minėtos lipofilinės dalys yra biosuskaldomos, kad duotų vandenyje tirpų polimerą.

15 Ir taip, pagal vieną šio išradimo aspektą čia pateikiamos kontrastinės medžiagos, susidedančios iš dujų turinčių arba dujas generuojančių polimero mikrodalelių ir/arba mikrobalių, besiskiriančių tuo, kad polimeras yra biosuskaldomas polimeras, turintis
20 (II) formulės elementus

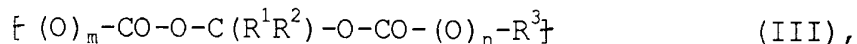


kurioje R^1 ir R^2 yra apibrėžti aukščiau, o m ir n , kurie gali būti tokie patys arba skirtingi, kiekvienas yra
25 nulis arba vienetasis.

Polimerai, turintys elementaus pagal (II) formulę, kurioje vienas arba abu m ir n yra 1, t.y. turintys karbonato esterio grupes, anksčiau nebuvo pasiūlyti,
30 išskyrus WO 92/04392, cituotą aukščiau, ir gali būti ypač greitai biosuskaldomi kai kuriais atvejais.

Polimerai, turintys polipeptidinį pagrindą, gali duoti nepageidaujamas alergines reakcijas, ir apskritai
35 tinkamesni yra nepolipeptidiniai polimerai.

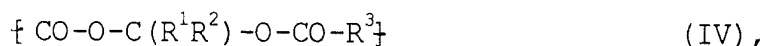
Polimerai, naudingai panaudojami pagal šį išradimą, gali turėti elementus pagal (III) formulę



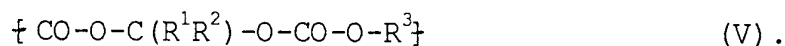
- 5 kurioje R^1 , R^2 , m ir n turi aukščiau apibrėžtas reikšmes ir R^3 yra divalentė organinė grupė, t.y. prie anglies prijungta divalentė organinė grupė.

10 Tokie polimerai gali turėti daugybę elementų pagal (III) formulę, turinčią įvairias m , n , R^1 , R^2 ir R^3 reikšmes, pvz., kaip blokiniuose kopolimeruose arba skiepytuose kopolimeruose. Diesteriniai junginiai gali pasirodyti kas intervalą per visą polimerą, pvz., kaip skersinio ryšio grupės, arba tarp kopolimero dalių, ir
15 tuo atveju R^3 bus polimerinė grupė. Alternatyviai ryšiai gali būti iš esmės per visą polimerą, ir tuo atveju tinkamesnė R^3 bus mažesnės molekulinės masės grupė.

- 20 Ypač įdomūs (III) formulės elementai yra tie, kuriuose m yra 0 ir n yra 0 arba 1, t.y. dikarboksilato elementai pagal (IV) formulę



- 25 arba karboksilato-karbonato elementai pagal (V) formulę:



30 R^1 ir R^2 gali, pvz., kiekvienas būti vandenilis arba prie anglies prijungta hidrokarbilo grupė ar heterociklinė grupė, pvz., turinti 1-20 anglies atomų, pvz., alifatinė grupė, tokia kaip alkilo arba alkenilo grupė (geriau turinti iki 10 anglies atomų), cikloalkilo grupė (geriau turinti iki 10 anglies

atomų), arilalifatinė grupė, tokia kaip arilalkilo grupė (geriau turinti iki 20 anglies atomų), arilo grupė (geriau turinti iki 20 anglies atomų) arba heterociklinė grupė, turinti iki 20 anglies atomų ir
 5 vieną ar daugiau heteroatomų, parinktų iš O, S ir N. Tokia hidrokarbilo arba heterociklinė grupė gali nešti vieną ar daugiau funkcionalinių grupių, tokių kaip halogeno atomai arba grupės pagal formules $-NR^4R^5$, $-CONR^4R^5$, $-OR^6$, $-SR^6$ ir $-COOR^7$, kur R^4 ir R^5 , kurie gali
 10 būti tie patys arba skirtingi, yra vandenilio atomai, acilo grupės, arba hidrokarbilo grupės, kaip apibrėžta R^1 ir R^2 ; R^6 yra vandenilio atomas arba acilo grupė, arba grupė, apibrėžta R^1 ar R^2 , ir R^7 yra vandenilio atomas arba grupė, apibrėžta R^1 ir R^2 . Kur R^1 ir R^2 yra
 15 divalentė grupė, tai gali būti, pvz., alkilidenas, alkenilidenas, alkilenas arba alkenileno grupė (geriau turinti iki 10 anglies atomų), kuri gali turėti vieną ar daugiau funkcionalinių grupių, kaip apibrėžta aukščiau.

20

Kaip apibrėžta aukščiau, (I) formulės diesterio grupės gali būti išskirtos plačiose grupių ribose. Kur reikalinga, kad polimeras suskiltų į santykinai trumpas dalis padėti biosuskaldymui, grupė R^3 , kuri skiria (II)
 25 formulės diesterio elementus, gali, pvz., būti alkileno arba alkenileno grupė (pvz., turinti iki 20, geriau iki 10 anglies atomų), cikloalkileno grupė (geriau turinti iki 10 anglies atomų), arilalkileno grupė (geriau turinti iki 20 anglies atomų ir galinti būti prijungta
 30 per arilo ir/arba alkilo dalis - tokios grupės apima, pvz., dvi arilo grupes, sujungtas alkileno grandine) arba heterociklinė grupė, turinti vieną ar daugiau heteroatomų, parinktų iš O, S ir N (geriau turinti iki 20 anglies atomų). Grupė R^3 gali turėti funkcionalines
 35 grupes, pvz., kaip nurodyta aukščiau R^1 ir R^2 , ir/arba pakaitalus, tokius kaip okso grupės; į R^3 grupių anglies grandines gali būti įterpti ir/arba jos gali

būti užbaigtos heteroatomais, tokiais kaip O, N arba S, pvz., kartu su okso pakaitalais, kad būtų sudaryti junginiai, tokie kaip esteris, tioesteris arba amido grupės. Tam, kad būtų padidintas polimerų hidro-

5 filiškumas, R^3 gali susidėti iš vienos arba daugiau oksietileno ar polioksietileno elementų rinkinių, arba/ir hidroksilo-pakeistų anglies grandinių rinkinių (pvz., kaip hidroksialkilo grupės arba cukraus grupės). Tokie elementų rinkiniai gali, pvz., būti prijungti per

10 oksikarbonilo grupes, pvz., trumpų grandinių dikarbo-

ninių rūgščių grupėmis, tokiomis kaip oksalilas, malonilas, sukcinilas, gliutarilas arba adipoilas.

Kur grupė R^3 susideda iš polimerinės grupės, tai gali

15 būti, pvz., poliamidas, poli(hidroksi rūgštis), polies-

teris, polikarbonatas, polisacharidas, polioksi-

etilenas, polioksietileno-polioksipropileno blokinis kopolimeras, polivinilo alkoholis arba eterio/alkoholio grupė.

20 Plati galimų grupių R^1 , R^2 ir R^3 sritis įgalina pritaikyti polimero hidrofobiškumą ir hidrofiliškumą bet kokiam reikalingam panaudojimui. Ir taip, polimerai gali būti naudingai sudaryti, kad netirptų vandenyje,

25 bet duotų vandenyje tirpius skilimo produktus fermentinėje hidrolizėje.

Esančios alifatinės grupės, pvz., R^1 ir R^2 gali būti linijinės arba šakotos, prisotintos arba neprisotintos,

30 ir apima, pvz., alkilo ir alkenilo grupes, pvz., metilo, etilo, propilo, izopropilo butilo decilo arba alilo grupes. Aralifatinės grupės apima (monokarbo-

ciklines arilo)- alkilo grupes, pvz., benzilo grupes. Arilo grupės apima mono- arba biciklines arilo grupes,

35 pvz., fenilo, toliilo arba naftilo grupes. Hetero-

ciklinės grupės apima 5- arba 6-ių narių heterociklines grupes, geriau turinčias vieną heteroatomą, pvz.,

furilo, tienilo ar piridilo grupės. Halogeno atomo pakaitalai gali, pvz., būti chloras, bromas arba jodas.

Polimerų, turinčių (III) formulės elementus, biosuskaldymas apskritai vyks jungčių, jungiančių grupę $-O-C(R^1R^2)-O-$ prie gretimų karbonilo grupių, fermentiniu hidroliziniu skilimu, paprastai duodančiu aldehydą arba ketoną pagal formulę R^1-CO-R^2 . Įsiterpiančios dalys sudarys skirtingus produktus priklausomai nuo to, ar m arba n yra nulis, ar 1. Kur m arba n yra nulis, hidrolizinis skilimas paprastai duoda karboksilo grupę; kur m ir n yra 1, yra sudaroma hipotetinė karboninės rūgšties grupė $-R^3-O-COOH$, kuri paprastai pašalina anglies dioksidą, kad būtų sudaryta grupė $-R^3-OH$. Tai gali būti naudinga, kur anglies dioksido atpalaidavimas yra fiziologiškai arba funkcionaliai reikalingas.

Kaip pažymėta aukščiau, (III) formulės elementai gali būti skirtingi to paties polimero viduje, t.y. polimerai gali būti kopolimerai, tokie kaip blokiniai arba graftkopolimerai. Polimerai gali būti kopolimerai, sudaryti su bionesuskaldomais monomerais; bionesuskaidomos dalys, pasiliekančios po fermentinio arba kitokio skilimo, turėtų būti priimtino dydžio, kad užtikrintų jų tirpumą vandenyje arba išsisklaidymą vandenyje, tuo būdu leistų greitą išsisklaidymą arba pašalinimą; galima nagrinėti tokias bionesuskaidomas dalis kaip grupių R^3 dalis (III) formulėje, kurios iš esmės jungia kartu (II) formulės biosuskaidomas grupes.

Polimerai gali būti linijiniai, šakoti arba skersinio ryšio. Šakotuose ir skersinio ryšio polimeruose apskritai naudojamos funkcionalinės grupės arba dvigubos jungtys jų monomerų grupėse R^1 , R^2 arba R^3 . Gaunami skersinio ryšio arba šakoti polimerai, tuo būdu, turės kai kuriuos elementus pagal (III) formulę, kur R^1 , R^2 ir

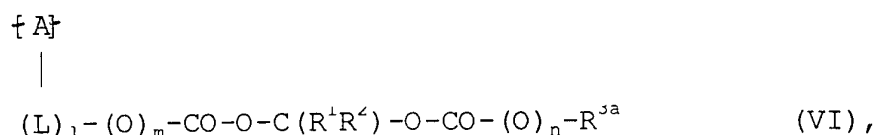
/arba R^3 yra pakeisti skersinio ryšio arba šakotomis grandinėmis.

- 5 Apskritai kur anglies atomai, jungiantys grupes R^3 prie (II) formulės grupių, yra chiraliniai, tinkamesnis chiraliskumas yra tas, kuris randamas natūraliuose produktuose, kadangi skaldantys fermentai paprastai veiks tokias struktūras efektyviau.
- 10 Apskritai buvo pastebėta, kad skersinio ryšio biosuskaidomuose polimeruose skersinio ryšio segmentai dažnai skyla pirmiausiai, tuo atidengdami likusią tinklą fermentinei hidrolizei. Todėl ypač naudinga turėti (II) formulės grupes polimero skersinio ryšio grandinėse.
- 15 Tuo būdu, viena galimybė yra transformuoti vandenyje tirpią ilgą grandinę natūralią arba sintetinę biologiškai nesuskaidomą ar lėtai suskaidomą medžiagą, pvz., polisacharidą arba oligosacharidą, arba trumpos grandinės poliakrilamidą į vandenyje netirpų pavidalą
- 20 skersiniu ryšiu, panaudojant skersinio ryšio elementus, turinčius (II) formulės grupes. Tai gali minimizuoti galutinio produkto kainą, sumažinant santykinai brangių biosuskaidomų (II) formulės elementų kiekį.
- 25 Blokiniai kopolimerai gali, pvz., turėti struktūrą
- $$\begin{aligned} & \{ (O)_n - CO - O - C(R^1 R^2) - O - CO - (O)_m - R^3 \}_q^A \\ & (O)_n - CO - O - C(R^1 R^2) - O - CO - (O)_m - R^3 \}_r^B, \end{aligned}$$
- 30 kurioje tinkami R^1 , R^2 , R^3 , m ir n dydžiai yra tokie, kad pasikartojantys elementai blokuose A ir B yra skirtingi ir q bei r yra sveiki skaičiai, pvz., 10-20. Vienas ar daugiau tolesnių blokų gali būti prijungti
- 35 prie tų, kurie parodyti aukščiau.

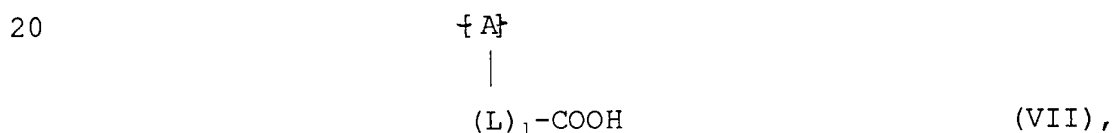
Polimerai, turintys (III) formulės elementus, kurie yra naudingi pagal šią išradimą, gali, pvz., būti gauti,

kaip aprašyta aukščiau paminėtoje WO 92/04392 paraiškoje.

5 Kita polimerų, naudingų pagal šį išradimą, klasė turi elementus, aprašomus (VI) formule



10 kurioje A yra pasikartojantis nepolipeptidinio polimero pagrindo grandinės elementas; L yra jungianti grupė; l yra nulis arba vienetasis; m, n, R¹ ir R² yra tokie, kaip
čia apibrėžta aukščiau; ir R^{3a} yra lipofilinė organinė grupė, pvz., organinė grupė, kaip aukščiau apibrėžta R¹
15 ir R². Grupė A ir grupė L (kur yra) turėtų būti tokios, kad polimerinio suskaidymo produktai, gaunami iš metileno diesterio grupės bioskilimo, kurie būdingai turi elementus, aprašomus (VII) formule



(kurioje A, L ir l yra kaip čia apibrėžta anksčiau), kai m (VI) formulėje yra nulis, ir elementus, aprašomus
25 formule



30 (kurioje A, L ir l yra kaip čia apibrėžta anksčiau), kai m (VI)-oje formulėje yra 1, yra tirpūs vandenyje.

Faktoriai, darantys įtaką šių polimerinio suskaidymo produktų tirpumui vandenyje, apima pasikartojančių
35 elementų A ir bet kurių komonomero elementų, kurių gali

būti, prigimti, bet kurios jungiančios grupės L ilgį ir polimero visos grandinės ilgį.

Geriau, kai pasikartojantys elementai A ir bet kurie
 5 komonomero elementai yra santykinai trumpi, pvz.,
 turintys iki 10, pvz., 1-6 anglies atomų ir į juos
 paprastai gali būti įterpti vienas ar daugiau hetero-
 atomų, parinktų iš deguonies, azoto ir sieros, ir/arba
 pakeisti vienu ar daugiau pakaitalų, susidedančių iš
 10 tokių heteroatomų (pvz., okso, hidroksilo ir amino
 grupėse). Kur hidrofilinės grupės yra įjungiamos
 pasikartojančiuose elementuose A ir/arba bet kuriuose
 komonomero elementuose, šių elementų dydžio nereikia
 riboti, ir tuo būdu galimi elementai apima
 15 polioksietileną (pvz., kaip metakrilo rūgšties
 polioksietileno esteriuose).

Bet kurios jungiančios grupės L yra geriau trumpos ir
 apima, pvz., C_{1-3} alkileno grupes, tokias kaip
 20 metilenas, etilenas arba propilenas, paprastai
 prijungtas prie polimero pagrindo per ir/arba į kurias
 įterptos (kur tinka), pvz., okso, karbonilo,
 oksikarbonilo, imino arba iminokarbonilo grupės. Kur
 yra poliarinės grupės, tokios kaip deguonies atomai
 25 arba imino grupės, jungiančios grupės gali būti
 ilgesnės be per didelio tirpumo vandenyje slopinimo.
 Tinkami polimerinio suskaidymo produktai, tuo būdu,
 apima, pvz., polivinilo alkoholi, poliakrilo rūgštį,
 polimetakrilo rūgštį, polihidroksialkilo akrilatus ir
 30 metakrilatus, tokius kaip poli(2-hidroksietilo akri-
 latas), polisacharidus, tokius kaip krakmolas ir
 dekstranas, poliesterus, polieterius, tokius kaip
 polioksietilenai ir polioksipropilenai, poliakrilamidus
 ir polimetakrilamidus, tokius kaip poli(N-hidroksi-
 35 alkil)akrilamidai ir metakrilamidai (pvz., poliN-(2-
 hidroksipropil)metakrilamidas), poliamidus, poliureta-
 nus ir epoksipolimerus.

Apskritai biosuskaldomų polimerų polimerinio skilimo produktai, turintys (VI) formulės elementus, dėl jų tirpumo vandenyje patys gali nebūti biosuskaidomi; tuo būdu jie gali, pvz., būti poliviniliniai arba poliakriliniai. Todėl į išradimą įeina polimerų, turinčių (VI) formulės, kurioje A yra pasikartojantis poliolefino elementas, pvz., etilenas ar propilenas, elementų, panaudojimas. Bus suprantama, kad šio tipo polimerai gali būti paruošti laisvų radikalų polimerizacijos metodais santykinai lengvai ir ekonomiškai, skirtingai nuo, pvz., sudėtingesnių polipeptidinės sintezės būdų, reikalingų paruošti polimerus, aprašytus EP-A-0130935.

R^1 , R^2 ir R^{3a} (VI) formulės elementuose prigimtis ir dydis darys įtaką tiek lygiui, iki kurio tokie elementai padaromi lipofiliniais ir tuo būdu netirpūs vandenyje, tiek laipsniui, prie kurio šoninė grandinė yra biologiškai suskaldoma. Tuo būdu, didelės ir/arba masyvios grupės bus linkusios sumažinti biosuskaidomumą per erdvines kliūtis, tuo padidindamos polimero lipofiliškumą. Vienoje naudingoje šoninių grandinių klasėje kiekvienas iš R^1 ir R^2 yra parenkamas iš vandenilio atomų ir C_{1-4} alkilo grupių, tokių kaip metilas, ir R^{3a} yra žemesnio alkilo grupė, pvz., turinti bent 3 anglies atomus, kaip propilo ir butilo grupė; tokios šoninės grandinės jungia esminius lipofiliškumo ir biosuskaldomumo laipsnius.

Suprantama, kad, pvz., linijiniai polimerai, turintys (VI) formulės elementus, gali parodyti padidintus apdorojamumo parametrus (pvz., tirpumą organiniuose tirpikliuose ir lydymąsi), palyginus su skersinio ryšio polimerais, pvz., turinčiais skersinio ryšio grupes, įjungiančias (II) formulės elementus. Tuo požiūriu jie taip pat gali būti kontrastu polimerams, aprašytiems

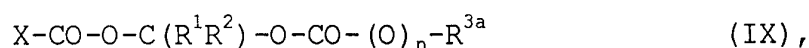
EP-A-0130935, kurie turi potencialų trūkumą, kad dėl aukšto vandenilio jungčių susidarymo lygio, parodyto polipeptiduose, jie bus linkę turėti santykinai aukštas lydymosi temperatūras, tokias, kad jie negali būti sulydomi be nepageidaujamo skilimo.

Polimerai, turintys (VI) formulės elementus, gali būti gauti bet kuriuo patogiu būdu, pvz., arba (A): iš anksto sudaryto vandenyje tirpaus polimero reakcija su reagentu, tarnaujančiu reikalingos lipofilinės grupės metileno diesterio šoninės grandinės įvedimui, arba (B): funkcionalinio monomero, kuris turi reikalingą lipofilinę metileno diesterio šoninę grandinę, polimerizacija.

15

(A) procesas gali būti atliktas, pvz., polimero, turinčio papildomas alkoholines hidroksilo grupes (pvz., polivinilo alkoholio, polihidroksialkilo akrilato ar metakrilato, arba polisacharido) reakcija su junginiu pagal (IX) formulę

20



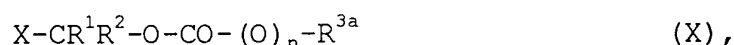
kurioje R^1 , R^2 , R^{3a} ir n yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, ir X yra atskylanti grupė, tokia kaip halogeno atomas, pvz., fluoras, chloras, bromas arba jodas). (IX) formulės reagentai gali, pvz., būti gauti, kaip aprašyta Folkman and Lund, Synthesis, 1990, 1159. Tokios reakcijos, kurios duos polimerus, turinčius elementus pagal (VI) formulę, kurioje m yra 1, yra patogiai atliekamos tirpale, pvz., tirpiklyje, tokiame kaip tetrahidrofuranas, dalyvaujant silpnai nukleofilinei bazei, tokiai kaip piridinas. Katalitinis tretinio amino, tokio kaip 4-dimetilaminopiridinas, kiekis gali būti panaudotas taip pat. Polimero hidroksilo grupių, kurios yra veikiamos, kad susidarytų reikalingos lipofilinės metileno diesterio grupės,

30

35

skaičius gali būti kontroliuojamas, tinkamai parenkant faktorius, tokius kaip reagentų kiekiai, reakcijos laikas ir temperatūros, kad būtų palaikomas galutinis lipofilizuoto polimero hidrofilinis-lipofilinis balansas. Produktas gali būti išvalytas standartiniais būdais, tokiais kaip ekstrahavimas tirpikliu ir /arba ištirpinimas/ pakartotinas nusodinimas ir/arba impulsinė chromatografija.

Alternatyviai procesas (A) gali būti atliktas polimero, turinčio papildomas karboksilo grupes (pvz., poliakrilo rūgštį, polimetakrilo rūgštį arba vandenyje tirpų peptidą) reakcija su polimeru pagal (X) formulę:



(kurioje R^1 , R^2 , R^{3a} , X ir n yra tokie, kaip čia apibrėžta anksčiau). Tokios reakcijos, kurios duos polimerus, turinčius (VI) formulę, kurioje m yra nulis, elementų, yra patogiai atliekamos tirpale, pvz., tirpiklyje, tokiame kaip N,N -dimetilformamidas, dalyvaujant stipriai bazei, pvz., šarminio metalo alkoksidui, tokiam kaip kalio t -butoksidas. Katalitinis krauno eterio, tokio kaip 18-kraun-6, kiekis gali būti panaudotas taip pat. Vėl hidrofilinis-lipofilinis polimero produkto balansas gali būti kontroliuojamas tinkamų reakcijos parametrų parinkimu, kad būtų nustatytas karboksilo grupių, kurios yra veikiamos, skaičius, ir produktas gali būti išvalytas įprastais būdais.

(X) formulės reagentai gali būti gauti pvz., aldehido arba ketono pagal formulę R^1-CO-R^2 reakcija su rūgšties halogenidu arba halogen-formiato esteriu pagal formulę $R^{3a}-(O)_n-CO-X$, pvz., dalyvaujant katalizatoriui, tokiam kaip cinko chloridas arba piridinas.

(A) procesas taip pat gali būti įvykdytas, pvz., polimero, turinčio funkcionalines grupes, reakcija su reagentu, turinčiu reikalingą lipofilinę metileno diesterio grupę ir turinčiu galinę grupę, reaguojančia su tokiomis funkcionalinėmis grupėmis; galinės grupės, reaguojančios su epoksigrupėmis, apima amino hidroksilo ir karboksilo grupes. Panašiai pastarosios grupės gali būti pradiniam polimere, ir reagentas gali turėti galinę epoksi grupę.

10

Kur produktai yra skirti intraveniniam naudojimui, apskritai geriau, kad polimero pradinės medžiagos, naudojamos (A) procese, turėtų ne didesnę kaip 40000 molekulinę masę. Kur produktai naudojami kitiems tikslams, molekulinė masė nėra esminis dalykas.

15

(B) procesas gali būti atliktas, panaudojant bet kuri monomerą, kuris gali būti polimerizuotas arba kopolimerizuotas, kad sudarytų neskersinio ryšio polimerus, ir kuris turi vieną ar daugiau pakaitalų, kurie nedalyvauja polimerizacijoje ir kurie gali būti išvesti prieš polimerizaciją, kad būtų įvesta reikalinga lipofilinė metileno diesterio grupė. Gali būti panaudoti laisvų radikalų, kondensacijos ir joninės polimerizacijos būdai.

20

25

Laisvų radikalų polimerizacija gali, pvz., būti atlikta, panaudojant karboksilo grupę turinčius monomerus, tokius kaip akrilo rūgštis arba metakrilo rūgštis, gautus reakcija su (X) formulės junginiu, arba panaudojant hidroksilo grupę turinčius monomerus, tokius kaip 2-hidroksietiloakrilatas arba N-(2-hidroksipropil)metakrilamidas, gautus reakcija su (IX) formulės junginiu. Alternatyviai hidroksilo grupę turintys monomerai gali būti paveikti junginiu pagal (XI) formulę:

30

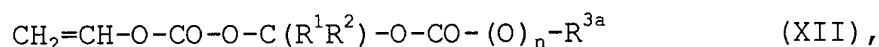
35



(kurioje R^1 , R^2 ir X yra tokie, kaip čia apibrėžta aukščiau), ir gautas produktas paveiktas su tinkama karboksilo rūgšties druska $R^{3a}-COOH$.

5

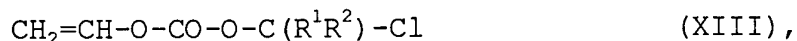
Laisvų radikalų polimerizacija gali taip pat būti atlikta, panaudojant vinilo karbonato esterius pagal (XII) formulę:



10

(kurioje n , R^1 , R^2 ir R^{3a} yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau). Tokie monomerai, pvz., turintys $n=0$, gali būti gauti vinilo chloroformato reakcija su aldehidu arba ketonu $R^1R^2C=O$, dalyvaujant katalitiniam, pvz., piridino arba Lewis rūgšties, kiekiui, kad gautų paprastai pakeistą chlorometilvinilo karbonatą pagal (XIII) formulę:

15



20

(kurioje R^1 ir R^2 yra tokie, kaip apibrėžti ankščiau), po to reakcija su, pvz., tinkama karboksilo rūgšties $R^{3a}-COOH$ druska, geriau dalyvaujant katalitiniam tinkamo krauno eterio kiekiui. Suprantama, kad šie junginiai (XII) gali formaliai būti laikomi "vinilo alkoholiu", išvestu iš (IX) formulės junginio. Taip gauti polimerai turėtų atitinkamai būti fermentiškai biosuskaldomi į polivinilo alkoholį.

25

Gali būti panaudoti įprasti bendrosios, tirpalo, emulsijos ir suspensijos polimerizacijos būdai. Naudojamo intraveniškai polimerinio produkto molekulinė masė, kuri geriau turėtų neviršyti 40000, gali būti kontroliuojama, panaudojant grandinės augimo veiksnius, tokius kaip merkaptanai, iš kurių auganti polimero

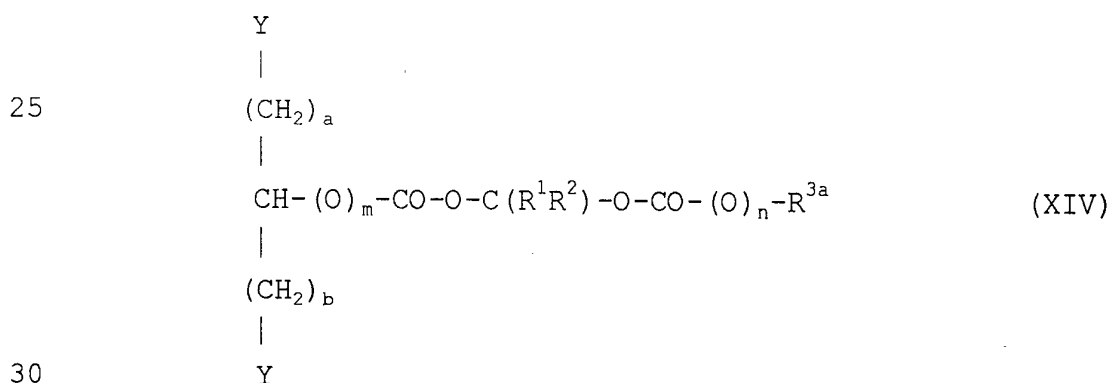
30

grandinė gali atskirti protoną, vedantį į grandinės užbaigimą ir sieros radikalo, kuris pradės naują polimero grandinę, susidarymą; tuo būdu, polimero molekulinė masė bus valdoma grandinės augimo veiksnio tipu ir koncentracija.

Tinkamiems vinilo monomerams, pvz., turintiems karbonilo grupę, gretimą vinilo grupei, kaip akrilo arba metakrilo esteriuose, pvz., susintetintiems, kaip aprašyta aukščiau, gali taip pat būti pritaikyti joninės polimerizacijos būdai, tiek anijoniniai, tiek ir katijoniniai; tokie būdai yra ypač tinkami gerai nustatytos molekulinės masės polimero gamybai, ypač santykinai mažos molekulinės masės medžiagoms.

Kondensacinė polimerizacija gali būti atlikta, panaudojant daug tinkamai funkcionalizuotų monomerų, kurių pavyzdžiai gali būti aprašomi (XIV) ir (XV) formulėmis:

20



- $$\begin{array}{c}
 Y \\
 | \\
 (CH_2)_a \\
 | \\
 CH-(O)_m-CO-O-C(R^1R^2)-O-CO-(O)_n-R^{3a} \\
 | \\
 (CH_2)_b \\
 | \\
 CH-(O)_m-CO-O-C(R^1R^2)-O-CO-(O)_n-R^{3a} \\
 | \\
 (CH_2)_c \\
 | \\
 Y
 \end{array}
 \quad (XV),$$
- (kurioje R^1 , R^2 , R^{3a} , m ir n yra tokie, kaip apibrėžti
 anksčiau, Y yra reaguojanti grupė, tokia kaip
 karboksilo, hidroksilo arba epoksi-grupė, tokia kaip
 2,3-epoksipropiloksi, o a , b ir c kiekvienas gali būti
 nulis arba mažas sveikas skaičius, toks kaip 1,2 arba
 3. (XV) formulėje grupės R^1 , R^2 ir R^3 bei m ir n gali
 būti tie patys arba skirtingi dviejose šoninėse
 grandinėse. Tokie monomerai gali būti naudojami
 įprastose kondensacijos reakcijose su, kas būdinga,
 reagentais, tokiais kaip dikarboksilo rūgštys, dialko-
 holiai, diaminai, di(rūgšties chloridai), diizocianatai
 ir bisepoksi junginiai, kad duotų polimerus, tokius
 kaip poliesteriai, poliamidai, poliuretanai ir
 epoksiolimerai. Polimerinio produkto molekulinė masė
 gali būti kontroliuojama, tinkamai parenkant tinkamus
 reakcijos laikus, temperatūras ir t.t., ir/arba
 panaudojant monofunkcionalinius grandinės užbaigėjus.
- Kur tinka, polimerai gali būti gauti panaudojant
 emulsinės polimerizacijos būdus; tai gali būti ypač
 vertinga, pvz., jei reikia gauti monodispersinių
 dalelių pavidalo polimerus. Emulsinės polimerizacijos
 metodai dalelių, ypač monodispersinių dalelių gamybai,
 yra aprašyti EP-A-0003905, EP-A-0091453, EP-A-0010986
 ir EP-A-0106873.

- Polimerai, naudojami kontrastinėse medžiagose pagal šį išradimą, gali patogiai būti santykinai mažos molekulinės masės, pvz., neviršijančios 40000, kadangi tai gali padėti tiek biosuskaldymui, tiek skilimo produktų išsklaidymui. Todėl čia naudojamas terminas "polimeras" turėtų būti suprantamas kaip apimantis žemos molekulinės masės medžiagas, tokias kaip oligomerai.
- Suprantama, kad polimerai, skirti naudoti medicininiais tikslams, turi sudaryti netoksinius, fiziologiškai priimtinius skilimo produktus; todėl grupės R^1 , R^2 , R^3 ir R^{3a} (III) ir (IV) formulių elementuose turėtų būti parinktos pagal šį reikalavimą ir poreikį, kad skilimo produktai būtų lengvai išsklaidomi organizme. Anglies dioksidas, atpalaiduotas karbonato esterio grupių skilimu, paprastai bus fiziologiškai priimtinas.
- Kontrastinės šio išradimo medžiagos gali būti panaudotos įvairiuose diagnostinio atvaizdavimo būduose, įskaitant ultragarsą, MR ir rentgeno spindulių atvaizdavimą. Jų panaudojimas diagnostiniame ultragarsiniame atvaizdavime ir MR atvaizdavime, pvz., kaip jautrumo kontrastinių medžiagų, sudaro pirmenybines šio išradimo savybes.
- Šio išradimo kontrastinėse medžiagose gali būti panaudojamos bet kokios biosuderinamos dujos, pvz., oras, azotas, deguonis, vandenilis, azoto oksidas, anglies dioksidas, helis, argonas, sieros heksafluoridas ir mažos molekulinės masės, paprastai fluoruoti angliavandeniliai, tokie kaip metanas, acetilenas arba anglies tetrafluoridas. Dujos gali būti laisvos mikroburbulėlių viduje arba gali būti įjungtos ar pakrautos į turimą medžiagą. Čia naudojamas terminas "dujos" apima visas dujų pavidalo 37°C temperatūroje medžiagas.

Dujų pirmtakai apima karbonatus ir bikarbonatus, pvz., natrio arba amonio bikarbonatą ir amino malonato esterius.

5

Ultragarsiniams taikymams, tokiems kaip echokardio-
grafija, kad būtų įgalintas laisvas praėjimas per
plaučių sistemą ir pasiektas rezonansas su tinkamiausiu
apie 0.1-15 MHz atvaizdavimo dažniu, gali būti patogu
10 naudoti mikroburbulėlius, kurie yra 0.1-10 μm , pvz., 1-
7 μm , dydžio. Tačiau iš esmės didesni burbulėliai,
pvz., esantys virš 50 μm dydžio, gali būti naudingi
kituose tyrimuose, pvz., skrandžio-žarnyno atvaizdavime
arba gimdos ar kiaušintakių tyrimuose.

15

Jei reikia, į mikroburbulėlius gali būti įjungti
atskiri stabilizatoriai, pvz., amfifilai ir neorganinės
medžiagos, tokios kaip silicis arba geležies oksidas,
kurie yra tik iš dalies sudrėkinti naudojama tirpiklio
20 sistema, pvz., turintys 1-500 nm dalelės dydį.
Koloidinis silicis, turintis 5-50 nm dalelės dydį, gali
būti naudingai panaudotas šiam tikslui.

Kontrastinės šio išradimo medžiagos gali būti gautos
25 visa eile būdų, paprastai emulsiniais būdais, kurie yra
žinomi polimerų srityje. Taip, pvz., mikrokapsulių
sudarymo būdai, skirti mikrokapsulių, turinčių poli-
merinės medžiagos sienelę arba membraną, paruošimui,
yra aprašyti literatūroje, kaip P.D. Deasy,
30 "Microencapsulation and Related Drug Processes", Marcel
Dekker Inc., New-York (1984).

Vienas naudingas būdas atitinka tarppaviršinių nusodi-
nimo būdą, aprašytą aukščiau paminėtame EP-A-0458745 ir
35 susideda iš polimerinę sienelę sudarančios medžiagos
ištirpinimo arba suspendavimo vandenyje nesimaišančiame
žemos virimo temperatūros organiniame tirpiklyje (pvz.,

alifatiniame arba cikloalifatiniame angliavandenilyje arba perfluoruotame angliavandenilyje, pvz., turinčiame iki 10 anglies atomų, arba tinkamame eteryje, esteryje ar kitame lipofiliniame tirpiklyje, gauto tirpalo ar
5 suspensijos emulgavimo (pvz., didelio apsisukimo maišymu) vandens fazėje (geriau turinčioje paviršiaus aktyvią medžiagą, kad stabilizuotų gaunamą aliejaus vandenyje emulsiją), ir galiausiai organinės fazės atskyrimo (pvz., išgarinant arba liofilizuojant, geriau
10 dujų, kurias reikia įjungti, atmosferoje), su kuriuo polimeras sudaro membraną, padalinančią vandens ir organinę fazę.

Taip sudarytų mikrodalelių/mikroburbulėlių dydis gali
15 būti kontroliuojamas, reguliuojant maišymo greitį emulgavimo metu, greitam maišymui duodant mažesnes daleles, ir yra veikiamas paviršiaus aktyvios medžiagos, kuri gali, pvz., būti parinkta iš riebių rūgščių (pvz., linijinės grandinės prisotintų arba
20 neprisotintų rūgščių, turinčių 10-20 anglies atomų) karbohidrato ir jų triglicerido esterų, fosfolipidų (pvz., lecitino), baltymų (pvz., žmogaus serumo albumino), polioksietilenų ir blokinių kopolimerų, turinčių hidrofilinius ir hidrofobinius blokus (pvz.,
25 polioksietileno-polioksipropileno blokinių kopolimerų, tokių kaip Pluronic). Būdinga, kad tokie emulgatoriai yra naudojami 1-10 sv./tūr. % kiekiais, santykyje su vandens faze. Įprasti priedai gali būti įjungti į polimerą; taip, pvz., medžiagos, tokios kaip
30 polietilenglikoliai, gali būti įvestos, kad pakeistų membranos lankstumą ir/arba poliariškumą. Alternatyviai polimero dalelės gali būti apvilktos su, pvz., polietilenglikolio elementais, baltymais arba polisacharidais, kad pakeistų jų agregacijos
35 tendencijas ir/arba biologines savybes.

Membranos poriškumas ir jos pralaidumas tirpikliams, tirpalams bei dujoms taip pat gali būti kontroliuojamas, būdamas priklausomas nuo lakios organinės fazės virimo temperatūros ir supančios vandens fazės virimo temperatūros skirtumo; ir taip, membranos poriškumas didėja, didėjant skirtumui tarp virimo taškų.

Alternatyviai polimeras gali būti ištirpintas tinkamame organiniame tirpiklyje (pvz., metileno dichloride, dimetilsulfoksido, tetrahidrofurane arba dimetilformamide) ir tada disperguotas (pvz., panaudojant didelio greičio maišytuvą) vandens fazėje (geriau turinčioje polimerinės medžiagos, tokios kaip polivinilo alkoholio arba poloksamero), taip kad būtų nusodinta smulkių dalelių polimerinė medžiaga, kuri gali būti surinkta ir liofilizuota, kad duotų poringą mikrodalelių polimerą pagal šį išradimą. Tokie būdai yra aprašyti aukščiau paminėtame EP-A-0458079. Mikrodalelių paruošimo variantai apima organinio polimero tirpalo, geriau kartu su fiziologiškai priimtiniu stabilizatoriumi, tokiu kaip hidroksipropilo celiuliozė, įleidimą į skystą azotą. Alternatyviai polimeras gali būti ištirpintas tinkamame organiniame tirpiklyje (pvz., metileno chloride arba tetrahidrofurane), po to tirpalas arba organinio polimero tirpalo aliejausvandeninyje arba vandens-aliejuje emulsija su vandens faze išdžiovinama purškiant.

Mikrodalelės pagal šį išradimą gali taip pat būti paruoštos, naudojant koacervacijos arba dvigubos emulsijos techniką pvz., kaip aprašyta aukščiau paminėtame WO 91/12823. Tuo būdu, pvz., vandens fazė, turinti vandenyje tirpų polimerą, (čia toliau vadinamą "prepolimeru"), gali būti emulguota su lakiu organiniu tirpikliu (pvz., alifatiniu arba cikloalifatiniu angliavandeniliu, arba perfluorintu angliavandeniliu,

turinčiu iki 10 anglies atomų), kad sudarytų aliejaus-
vandenyje emulsiją. Koacervacijos agento (pvz.,
dehidravimo veiksnio, tokio kaip izopropanolis arba
druska, tokia kaip natrio sulfatas) pridėjimas
5 indukuoja "prepolimero" koncentraciją apie aliejaus
lašelius, po ko pridėdama norimos paviršiaus aktyvios
medžiagos slopinti mikrodalelių sulipimą, kurios
susidaro sujungiant skersiniu ryšiu prepolimerą biosus-
kaldomų (II) formulės elementų įvedimui, tuo generuo-
10 jant vandenyje netirpias poringo polimero mikrodaleles,
kurios gali būti išdžiovintos liofilizacija. Atitinkami
skersinio ryšio būdai ir reagentai skersinio ryšio
vandenyje tirpiems "prepolimerams", tokiems kaip
poliakrilamidai, yra smulkiai aprašyti mūsų aukščiau
15 paminėtame WO 92/04392.

Šio išradimo kontrastinės medžiagos gali būti saugomos
ir transportuojamos sausame pavidale, tokiose sąlygose
jos normaliai neribotai stabilios, o prieš vartojimą
20 sumaišomos su tinkamu skystu nešikliu (pvz., steriliu
vandeniu injekcijoms, fiziologiniu tirpalu ar fosfato
buferiu). Tuo būdu, įleistos ar kitaip įvestos
kontrastinės medžiagos koncentracija gali kisti
priklausomai nuo tikslios taikymo prigimtės. Jie taip
25 pat gali būti saugomi suspensijoje tokiuose
nešikliuose, ypač mikrobalionėlių atveju, kai
apvelkančios polimero membranos poriškumas yra
palyginus mažas, būdami iš esmės visiškai stabilūs
vandens terpėje, nesant esterazės fermentų.

30 Toliau einantys neapribojantys pavyzdžiai iliustruoja
išradimą.

Bendri dalykai

35 Metakrilo rūgštis buvo distiliuota dideliame vakuume,
kad būtų pašalintas stabilizatorius.

2,2'-Azobisisobutyronitrilo (AIBN) šiluminis iniciatorius buvo išgrynintas kristalizacija iš metanolio.

5 Visos reakcijos buvo atliekamos N₂ atmosferoje.

Molekulinių sietų chromatografija (SEC-angl.):

Siurblys: Knauer HPLC siurblys 64;

10

Detektorius: Knauer diferencialinis refraktometras;

Kolonėlės: Polimerų Laboratorijų PL gelio kolonėlės serijos

15

porų dydžiai 10⁴ Å, 500 Å, 100 Å, dalelės dydis 5 µm, ilgis atitinkamai 30, 30 ir 60 cm;

Tirpiklis: THF;

20

Kalibravimas: Polistirolo etalonai (Polimerų laboratorijos);

Srauto greičio ženklintojas: Toluenas;

25

Programinė įranga: Polimerų laboratorijos GPC/SEC programinė įranga, versija 5.10;

Mw: vidutinė molekulinė masė;

30

Mn: vidutinė pagal molekulių skaičių molekulinė masė;

Mw/Mn: polidispersiškumas;

35

Mp: molekulinė masė, esant maksimaliam detektoriaus aukščiui.

Sutrumpinimų sąrašas

Tg: Stiklėjimo temperatūra;

5 TBA-OH: tetrabutilamonio hidroksidas;

TBA: tetrabutilamonis;

10 AIBN: 2,2'-azobisisobutironitrilas;

SO₂Cl₂: sulfurilo chloridas;

EtSCl: etansulfenil chloridas;

15 DBU: 1,8-diazabiciklo[5.4.0] undec-7-enas (1,5-5);

HSA: Žmogaus serumo albuminas.

1 PAVYZDYS - Tarpinių produktų sintezė

20

a) Metileno dimetakrilatas

Kalio hidroksido tirpalo (1.00 M, 40.00 ml) pridėta į matakriilo rūgštį (3.44 g, 40.00 mmol) 0°C temperatūroje, ir tirpalas džiovinamas šaldant 16 valandų. Po to pridėta sauso dimetilformamido (230 ml) ir suspensija pašildyta iki 60°C sauso azoto atmosferoje. Per 10 minučių per 2 kartus pridėta diiodometano (1.61 ml, 20.00 mmol), ir reakcijos mišinys paliktas keturioms dienoms 60°C temperatūroje. Tirpiklis nugarintas sumažintame slėgyje (0.05 mmHg), prieš įdedant dietilo eterio (140 ml), prisotinto vandeninio natrio hidrokarbonato (50 ml) ir vandens (50 ml). Vandens sluoksnis ekstrahuotas dietilo eteriu (6x60 ml) ir eterio ekstraktai perplauti vandeniu (4x50 ml), išdžiovinti (MgSO₄) ir išgarinti, gauta 2.63 g (72%) norimo junginio.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 1.97 ($2\times\text{CH}_3$, m), 5.63 ($2\times\text{H}-\text{C}=\text{C}$, m), 5.88 (CH_2 , s), 6.18 ($2\times\text{H}-\text{C}=\text{C}$, m).

5 IR (juost., cm^{-1}): 2987 (s), 2962 (s), 2930 (s), 1732 (st), 1638 (s), 1454 (s), 1315 (s), 1295 (s), 1158 (s), 1100 (st), 1012 (v), 989 (v).

b) Metileno bis (16-hidroksiheksadekanoatas)

10

(i) 16-Trifenilmetoksiheksadekano rūgštis

16-Hidroksiheksadekano rūgštis (1.36 g, 5.00 mmol),
trifenilmetilo chlorido (1.53 g, 5.50 mmol),
15 trietilamino (1.25 ml) ir 4-dimetilaminopiridino (10.03 g, 0.25 mmol) tirpalas maišomas per naktį sausame dimetilformamide kambario temperatūroje azoto aplinkoje. Po 16 valandų maišymo rudas drumstas tirpalas supiltas į ledinį vandenį ir ekstrahuotas dichlorometanu (5x50 ml). Organinės fazės perplautos prisotintu amonio chlorido tirpalu (2x100 ml), vandeniu (2x100 ml), ir išdžiovintos MgSO_4 . Tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, o produktas išgrynintas impulsine chromatografija silicio kolonėlėje dichlorometanu/
20 metanolio kaip eliuentu, ir gautas norimas junginys geltono aliejaus pavidale (0.41 g).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 24.9, 25.7, 26.3, 29.2, 29.5, 29.6, 29.7, 30 32.8, 34.1, 62.9, 63.7, 86.2, 144.5,
30 177.2.

MS (Cl): 515 (M+H).

ii) 16-Trifenilmetoksiheksadekano rūgštis cezio druska

35

Vandeninis cezio karbonatas (1M, 0.16 ml) lašinamas į 16-trifenilmetoksiheksadekano rūgštis (0.16 g, 0.31

mmol) iš 1b(i) pavyzdžio tirpalą tetrahidrofurane (10 ml), kol pH pasiekia maždaug 8, tada tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje ir likutis džiovinamas vakuume 2 valandas. Aliejingas, pusiau kristalinis
5 likutis disperguojamas sausame dimetilformamide (10 ml) ir išgarintas iki sausumo vakuume.

iii) Metileno bis (16-trifenilmetoksiheksanoatas)

10 Dijodmetano (0.04 g, 0.16 mmol) pridėta į 16-trifenilmetoksiheksadekano rūgšties cezio druskos (0.31 mmol) iš 1b(ii) pavyzdžio suspensiją sausame dimetilformamide (10 ml). Reakcijos mišinys šildomas 60°C temperatūroje dvi dienas azoto aplinkoje.
15 Tirpiklis atskirtas vakuume ir produktas išgrynintas impulsine chromatografija 2x5 cm silicio kolonėlėje chloroformu kaip eliuentu, ir duoda pavadinime nurodytą junginį kaip rudą aliejų (0.10 g).
20 ¹³C BMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.6, 26.3, 29.0, 29.2, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 30.0, 34.0, 63.7, 79.0, 86.2, 126.7, 127.2, 127.6, 127.9, 128.7, 144.5, 172.5.

iv) Metileno bis(16-hidroksiheksadekanoatas)

25 Metileno bis(16-trifenilmetoksiheksadekanoatas) (0.07 g, 0.07 mmol) iš 1b(iii) pavyzdžio ištirpintas ledinėje acto rūgštyje (8 ml) ir šildomas 55°C temperatūroje. Reakcija kontroliuojama plonasluoksne chromatografija.
30 Po 10 valandų reakcijos mišinys išpiltas ant ledo, gautas produktas nufiltruotas, perplautas vandeniniu natrio bikarbonatu bei vandeniu ir išdžiovintas sumažintame slėgyje. Produktas išgrynintas impulsine chromatografija silicio dioksido kolonėlėje chloroformu/metanolio (20:1) kaip eliuentu, ir duoda pavadinime nurodytą junginį kaip baltą kietą medžiagą.
35

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2-1.4 (m, 44H), 1.5-1.6 (m, 8H) 2.35 (t, 4H), 3.64 (t, 4H), 5.75 (s, 2H).

c) Metileno bis (12-hidroksidodekanoatas)

5

DBU (2.0 mmol) pridėtas į 12-hidroksidodekano rūgštis (2.0 mmol) tirpalą DMF (2 ml). Tirpalas maišomas 5 minutes, prieš įdedant CH_2I_2 (1.0 mmol), paskui maišomas dar 12 valandų 60°C temperatūroje. Tada DMF atskirtas sumažintame slėgyje, likusi medžiaga ištirpinta CHCl_3 (50 ml), perplauta (10% K_2CO_3 ; 3x20 ml), išdžiovinta (MgSO_4) ir išgarinta. Gautas produktas išgrynintas impulsine chromatografija silikagelyje, naudojant $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5 eliucijai; išeiga 75%.

15

^1H BMR (CDCl_3): δ 1.20-1.40 (m, 28H), 1.50-1.68 (m, 10H), 2.35 (t, J 7.5 Hz, 4H), 3.63 (t, J 6.6 Hz, 4H), 5.74 (s, 2H).

20

^{13}C BMR (CDCl_3): δ 24.62, 25.75, 28.98, 29.19, 29.40, 29.42, 29.48, 29.56, 32.80, 33.99, 63.01, 79.06, 172.53.

MS (EI): 445 ($\text{M}+1$, 100).

25

d) Metileno bis (10-hidroksidekanoatas)

DBU (4.24 g, 0.027 mol) pridėtas į 10-hidroksidekano rūgštis (5.0 g, 0.027 mol) tirpalą DMF (100 ml). Po 5 minučių maišymo pridėta diiodometano (4.09 g, 0.014 mol), ir mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 3 dienas. DMF išgarintas sumažintame slėgyje, likutis ištirpintas, pridėjus chloroformo (100 ml) ir vandens (50 ml). Atskyrus fazes, vandens sluoksnis ekstrahuotas chloroformu (3x75 ml) ir mišri organinė fazė išdžiovinta (MgSO_4). Tirpiklis buvo atskirtas sumažintame

35

slėgyje, impulsinė chromatografija davė 2.98 g (54.9%) pavadinime nurodyto produkto.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.30-1.80 (m, 28H, CH₂), 2.35 (m, 4H, CH₂CO), 3.65 (m, 6H, 2 X CH₂O+2 X OH), 5.75 (s, 2H, -OCH₂O-).

e) Bis(chlorokarboniloksimetil)tereftalatas

10 **(i) Bis (etiltiokarboniloksimetil)tereftalatas**

Kalio tret. butoksido pridėta į tereftalio rūgšties (2.40 g, 0,014 mol) tirpalą DMF (100 ml). O-Chlorometilo S-etilo karbotiatonato (Folkman M., Lund F. J., Synthesis, 1990, p. 1159) [1] (4.50 g, 0.028 mol) pridėta į gautą suspensiją. Tada pridėta 18-krauno-6 (0.23 g, 0.87 mmol), ir reakcijos mišinys buvo maišomas kambario temperatūroje 4 dienas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis išgrynintas impulsine chromatografija (silicis/chloroformas), ir duoda 3.38 g (62%) pavadinime nurodyto junginio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.3 (t, 6H, CH₃CH₂), 2.95 (kv, 4H, CH₃CH₂), 5.80 (s, 4H, OCH₂O), 8.20 (s, 4H, Ph).

(ii) Bis(chlorokarboniloksimetil) tereftalatas

SO₂Cl₂ (0.73 g, 0.0054 mol) pridėtas į bis (etiltiokarboniloksimetilo) tereftalata (1.02 g, 0.0054 mol) iš 1e(i) pavyzdžio 0-5°C temperatūroje, maišant 15 min., po to maišant kambario temperatūroje 45 minutes. EtScl išgarinimas kambario temperatūroje, o produktas 0.1 mmHg, davė gelsvus kristalus.

35

Išeiga: 0.80 g (90%)

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 5.76 (s, 4H, OCH_2O), 8.20 (s, 4H, Ph).

f) Metileno bis(4-hidroksimetilbenzoatas)

5 DBU (9.90 g, 0.065 mol) pridėtas į 4-hidroksimetilbenzoinę rūgštį (9.89 g, 0.065 ml) DMF (325 ml). Pamašius 5 minutes, pridėta diiodometano (8.705 g, 0.035 mol), ir mišinys maišomas kambario
10 temperatūroje 3 dienas. DMF išgarintas sumažintame slėgyje ir likutis ištirpintas, pridėjus chloroformo (100 ml) ir vandens (50 ml). Atskyrus fazes, vandens sluoksnis ekstrahuotas chloroformu (3x75 ml) ir mišri organinė fazė išdžiovinta (MgSO_4). Tirpiklis atskirtas
15 sumažintame slėgyje, gauta 3.0 g (27%) pavadinime nurodyto junginio.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 4.7 (s, 4H, $\text{HO-CH}_2\text{-Ph}$), 6.2 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 7.4-8.2 (m, 8H, ph).

20

g)-k) Bendra metodika chlorometilo karbonatams

Į chlorometilo chloroformiato ir pasirinkto alkoholio tirpalą metileno chloride (200 ml) pridedama piridino
25 0°C temperatūroje. Po 20 min. 0°C temperatūroje ir 21 valandos 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplautas vandenine druskos rūgštimi (1M, 10 ml), vandeniniu prisotintu natrio hidrokarbonatu (10 ml) ir vandeniu. Išdžiovinus (MgSO_4), tirpiklį atskiria
30 sumažintame slėgyje, taip gaunant neišvalytą chlorometilo karbonatą.

1 Lentelė

Pavyzdys 1	Chlorometil-chloroformiatas (g, mmol)	Alkoholis, ROH R, (g, mmol)	Piridinas (g, mmol)
g	25.01, 194	CH ₃ , (5.64, 176)	15.52, 194
h	15.81, 124	CH ₃ CH ₂ , (5.20, 113)	9.91, 124
i	14.20, 111	CH ₃ (CH ₂) ₃ , (8.10, 109)	8.90, 113
j	20.01, 155	CH ₃ (CH ₂) ₉ , (22.25, 139)	12.54, 157
k	20.02, 155	PhCH ₂ , (15.23, 141)	12.54, 157

g) Metilo chlorometilo karbonatas

5

Junginys buvo gautas iš chlorometilo chloroformato ir metanolio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 3.98 (s, 3H, OCH₃), 5.85 (s, 2H, CH₂Cl)

h) Etilo chlorometilo karbonatas

Junginys buvo gautas iš chlorometilo chloroformato ir metanolio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H, CH₃), 4.25 (q, 2H, CH₂), 5.70 (s, 2H, OCH₂Cl).

i) Butilo chlorometilo karbonatas

20

Junginys buvo gautas iš chlorometilo chloroformato ir butanolio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (m, 3H₃CH₂), 1.40 (m, 4H, CH₂CH₂), 4.15 (t, 2H, CH₂-O), 5.63 (s, 2H, OCH₂Cl).

j) Decilo chlorometilo karbonatas

25

Junginys buvo gautas iš chlorometilo chloroformato ir decilo alkoholio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.50 (m, 19H, CH₃ ir CH₂),
5 4.20 (m, 2H, CH₂O), 5.75 (s, 2H, OCH₂Cl).

k) Benzilo chlorometilo karbonatas

Junginys buvo gautas iš chlorometilo chloroformato ir
10 benzilo alkoholio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 5.20 (s, 2H, PhCH₂O), 5.70 (s,
2H, ClCH₂O), 7.32 (s, 5H, Ph).

15 **l)-p) Bendra metodika metakriloiloksimetilo karbonatams**

Kalio tret. butoksido pridedama į metakrilo rūgšties
tirpalą DMF (200 ml). Chlorometilo karbonatas iš 1 g-k
pavyzdžių pridedamas į gautą suspensiją. Tada pridedama
20 18-krauno-6, ir reakcijos mišinys maišomas kambario
temperatūroje 24 valandas. Reakcijos mišinys nufiltruo-
jamas ir tirpiklis atskiriamas sumažintame slėgyje. Li-
kutis ištirpinamas chloroforme (30 ml) ir per-plaunamas
prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (10 ml) bei
25 vandeniu (20 ml). Organinė fazė išdžiovinama (MgSO₄) ir
tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje.

2 Lentelė

Pavyz- dys	Junginys iš 1 pvz. (g, mmol)	Kalio metakrilatas (g, mmol)	18-kraun-6 (g, mmol)	DMF (ml)
1	g, (9.67, 78)	8.71, 78	1.01, 38	350
m	h, (8.04, 60)	6.73, 60	0.6, 23	300
n	i, (30.61, 122)	13.67, 122	2.5, 94	600
o	j, (30.61, 122)	13.67, 122	2.5, 94	600
p	k, (22.01, 110)	13.64, 110	1.5, 57	550

l) Metilo metakriloiloksimetilo karbonatas

Junginys buvo gautas iš metilo chlorometilo karbonato
5 ir kalio metakrilato.

IR (KBr): 1772 (C=O, st.), 1737 (C=O, st.), 1635 (C=C,
st.) cm^{-1}

10 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.79 (s,
3H, CH_3O), 5.64 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.80 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$),
6.16 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 17.95 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 55.13 (CH_3O),
15 82.18 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.52 ($\text{CH}_2=$), 135.02 (C=), 135.02
(C=), 154.44 (C=O), 165.46 (C=O).

m) Etilo metakriloiloksimetilo karbonatas

20 Junginys buvo gautas iš etilo chlorometilo karbonato ir
kalio metakrilato.

IR (KBr): 1772 (C=O, st.), 1736 (C=O, st.), 1635 (C=C,
st.) cm^{-1}

25 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, 3H, CH_3), 1.92 (s,
3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.23 (q, 2H, CH_2), 5.66 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.80
(s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.20 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

30 ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 15.70 (CH_3CH_2), 19.60 ($\text{CH}_3\text{C=}$),
65.72 (CH_2O), 83.05 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.76 ($\text{CH}_2=$), 135.40
(C=), 153.82 (C=O), 165.42 (C=O).

n) Butilo metakriloiloksimetilo karbonatas

Junginys buvo gautas iš butilo chlorometilo karbonato ir kalio metakrilato.

5 IR (KBr): 1772 (C=O, st.), 1736 (C=O, st.), 1635 (C=C, st.) cm^{-1}

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.47 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.72 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.25 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 5.74 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.89 (s, 2H, -OCH₂O), 6.27 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$).

15 ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.47 (CH_3CH_2), 17.97 (CH_3CH_2), 18.71 ($\text{CH}_2\text{C=}$), 30.36 (CH_2), 68.46 (CH_2O), 82.07 (-OCH₂O-), 127.46 ($\text{CH}_2\text{=}$), 135.05 (C=), 153.89 (C=O), 165.50 (C=O).

o) Decilo metakriloiloksimetilo karbonatas

20 Junginys buvo gautas iš decilo chlorometilokarbonato ir kalio metakrilato.

IR (KBr): 1772 (C=O, st.), 1736 (C=O, st.), 1635 (C=C, st.) cm^{-1}

25 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3H, CH_3), 1.28 (m, 14H, CH_2), 1.72 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{=}$), 1.99 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.21 (t, 2H, CH_2O), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.86 (s, 3H, -OCH₂O-), 6.24 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$).

30 ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.78 (CH_3), 17.76 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 22.76-31.55 (CH_2), 68.60 (CH_2O), 81.90 (-OCH₂O-), 127.28 ($\text{CH}_2\text{=}$), 134.86 (C=O), 153.73 (C=O), 165.33 (C=O).

p) Benzilo metakriloiloksimetilo karbonatas

35

Junginys buvo gautas iš benzilo chlorometilo karbonato ir kalio metakrilato.

IR (KBr): 3077 (Ph), 1772 (C=O, st.), 1736 (C=O, st.), 1635 (C=C, st.) cm^{-1}

5 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.22 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.39 (s, 5H, Ph).

10 ^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 17.96 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 69.91 (CH_2O), 82.03 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.41 ($\text{CH}_2=$), 128.32 (Ph), 134.78 (C=), 153.58 (C=), 165.28 (C=O).

q) Etilo 1-metakriloiloksimetilo karbonatas

15 **(i) Etilo chloretilo karbonatas**

I chloretilo chloroformiato (23.16 g, 0.162 mol) ir etanolio (7.45 g, 0.162 mol) tirpalą metileno chloride (200 ml) pridėta piridino (12.82 g, 0.162 mol) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir 21 valandos 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplautas vandenine druskos rūgštimi (100 ml) ir vandeniu (100 ml). Išdžiovinus (MgSO_4), tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, gauta 18.5 g (74%) tarpinio etilo chloretilo karbonato nevalyto produkto.

25

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3H, CH_3), 1.85 (d, 3H, CH_3CH), 4.25 (kv, 2H, CH_2), 6.45 (kv, 1H, CH).

30 **(ii) Etilo 1-metakriloiloksietilo karbonatas**

Kalio tert. butoksido (3.70 g, 0.033 mol) pridėta į metakrilo rūgšties (2.84 g, 0.033 mol) tirpalą DMF (100 ml). Į gautą suspensiją pridėta etilo chloretilo karbonato (5.08 g, 0.033 mol) iš 1q(i) pavyzdžio. Tada į reakcijos mišinį pridėta 18-krauno-6 (0.61 g, 2.3 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario

35

temperatūroje 3 dienas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (50 ml) ir vandeniu. Organinė fazė išdžiovinta (MgSO_4) ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė 2.50 g (38%) pavadinime nurodyto produkto. (Nustatyta pradinės medžiagos regeneravimui išeiga buvo 78%).

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.60 (d, 3H, CH_3CH), 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.20 (kv, 2H, CH_2), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 6.25 (kv, 1H, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{O}-$), 6.90 (m, 1H, CH_2).

r) Metakriloiloksimetilo benzoatas

Kalio tret. butoksido (10.0 g, 0.090 mol) pridėta į metakrilo rūgšties (7.75 g, 0.090 mol) tirpalą DMF (300 ml). Į gautą suspensiją įdėta chlorometilo benzoato² (Benneche T., Strande P., Wiggen U., Acta Chem. Scand. 43, 1988, p. 74) [2] (15.0 g, 0.088 mol). Tada pridėtas 18-krauno-6 (1.8 g, 6.9 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (50 ml) ir vandeniu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta (MgSO_4) ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė 15.9 g (82%) pavadinime nurodyto produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 5.65 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 6.15 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.35 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.50 (m, 3, Ph), 8.05 (m, 2H, Ph).

s) N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropil)metakrilamidas

(i) N-(2-chlormetoksikarboniloksipropil)metakrilamidas

5 I N-(2-hidroksipropil)metakrilamido (Stroholm J., Kopecek J., Angew. Macromol. Chemie, 70, 1978, p. 109) [3] (2.86 g, 20 mmol) ir piridino (1.90 g, 24 mmol) tirpalą metileno chloride (100 ml) pridėta chlorometilo
10 chloroformiato (3.87 g, 30 mmol) metileno chloride (120 ml) 0°C temperatūroje. Po 15 minučių 0°C temperatūroje ir 24 valandų 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplautas vandeniu (5x25 ml). Išdžiovinus (MgSO₄), tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, impulsinė
15 chromatografija (silikagelis, chloroformas) davė 3.30 g (70%) pavadinime nurodyto junginio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (d, 3H, CH₃-CH-O), 2.0 (m, 3H, CH₃C=), 3.2-4.0 (m, 2H, NH-CH₂-CH), 4.8-5.3 (m, 20 1H, CH₃-CH-O), 5.3 (m, 1H, CH₂=), 5.70 (m, 1H, CH₂), 5.7 (s, 2H, CH₂Cl), 6.1-6.7 (pl s, 1H, NH).

(ii) N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropil)metakrilamidas

25 1 Būdas:

TBA acetato (1.21 g, 4 mmol) THF tirpalas (30 ml), paruoštas džiovinant šaldymu vandeninį ekvimoliarinio
30 TBA-OH ir acto rūgšties tirpalą, pridėtas į maišomą N-(2-chlorometoksikarboniloksipropil)metakrilamido (0.943 g, 4 mmol) iš 1s(i) pvz. tirpalą THF (10 ml) kambario temperatūroje. Po 5 dienų maišymo tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme
35 (50 ml) ir perplautas vandeniu (5x10 ml). Organinė fazė išdžiovinta (MgSO₄) ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija (silikagelis, hekso-

nas/etilo acetatas (3:4)) davė 0.486 g (47%) pavadinime nurodyto junginio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.4 9d, 3H, CH₃-CH-O), 2.0 (s, 3H, CH₃C-), 2.2 9s, 3H, CH₃C=O), 3.2-4.0 (m, 2H, NH-CH₂-CH), 4.8-5.3 (m, 1H, CH₃-CH-O), 5.3 (m, 1H, CH₂=), 5.70 (m, 1H, CH₂=), 5.8 (s, OCH₂O), 6.1-6.7 (pl s, 1H, NH).

2 būdas:

10

I N-(2-hidroksipropil)-metakrilamido [3] (0.430 g, 3.0 mmol) ir piridino (0.285 g, 3.6 mmol) tirpalą metileno chloride (30 ml) pridėta acetoksimetilo chloroformiato (0.500 g, 3.3 mmol) metileno chloride (6 ml) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir 3 dienų kambario temperatūroje, reakcijos mišinys perplautas vandeniu (100 ml). Išdžiovinus (MgSO₄), tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija (silikagelis, heksanas/etilo acetatas (3:4)) davė 0.40 g (51%) pavadinime nurodyto junginio.

20

BMR duomenys gerai atitiko aukščiau pateiktus duomenis.

**t) N-[2-(1-acetoksietoksikarboniloksi)propil]metakril-
amidas**

25

**(i) N-[2-(1-chloretoksikarboniloksi)propil]metakril-
amidas**

I N-(2-hidroksipropil)metakrilamido [3] (3.15 g, 22mmol) ir piridino (2.088 g, 26.4 mmol) tirpalą metileno chloride (100 ml) pridėta 1-chloretil-chloroformiato (4.718 g, 33 mmol) metileno chloride (20 ml) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir 5.5 valandų 25°C temperatūroje, reakcijos mišinys perplautas vandeniu (5x40 ml). Išdžiovinus (MgSO₄),

35

tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, gauta 4.84 g (88%) pavadinime nurodyto produkto.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (d, 3H, CH₂-CH(CH₃)O-), 1.83 (d, 3H, CH₃-CH-Cl), 1.97 (m, 3H, CH₃C=), 3.3-3.6 (m, 2H, NH-CH₂-CH), 4.7-5.3 (m, 1H, CH₂-CH(CH₃)-O), 5.3 (m, 1H, CH₂=), 5.7 (m, 1H, CH₂=), 6.0-6.6 (m, 2H, NH + -Cl-CH-CH₃).

10 **(ii) N-[2-(1-acetoksietoksikarboniloksi)propil] metakrilamidas**

TBA acetato (6.93 g, 23 mmol) THF tirpalas (100 ml), paruoštas džiovinimui šaldant vandeninį ekvimoliarinio
15 TBA-OH ir acto rūgšties tirpalą, pridėtas į maišomą N-[2-chloretoksikarboniloksi]propil]metakrilamido (4.736 g, 19 mmol) iš 1t(i) pvz. tirpalą THF (100 ml) kambario temperatūroje. Po 4 dienų maišymo, tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme
20 (100 ml) ir perplautas vandeniu (5x20 ml). Organinė fazė išdžiovinta (MgSO₄) ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija (silika-gelis, heksanas/etilo acetatas (3:4)) davė 1.29 g (25%) pavadinime nurodyto produkto.

25 ¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.3 (d, 3H, CH₂-CH(CH₃)O-), 1.5 (d, 3H, O-CH(CH₃)O), 2.0 (m, 3H, CH₃C=), 2.1 (s, 3H, CH₃C=O), 3.3-3.6 (m, 2H, NH-CH₂-CH), 4.7-5.3 (m, 1H, CH₂-CH(CH₃)-O), 5.4 (m, 1H, CH₂=), 5.7 (m, 1H, CH₂=),
30 6.1-6.6 (pl s, 1H, NH), 6.6-6.9 (m, 1H, O-CH(CH₃)O).

u) Metilo 1-metakriloiloksietilo karbonatas

(i) Metilo 1-chloretilo karbonatas

35

I 1-chloretilo chloroformiato (35.74 g, 0.25 mol) ir metanolio (8.00 g, 0.25 mol) tirpalą metileno chloride

(300 ml) pridėta piridino (19.78 g, 0.25 mol) 0°C temperatūroje. Po 10 minučių 0°C temperatūroje ir 2 dienų 25°C temperatūroje reakcijos mišinys perplautas vandenine druskos rūgštimi (100 ml), vandeniniu prisotintu natrio hidrokarbonatu (100 ml) ir vandeniu (100 ml). Išdžiovinus, tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, gauta 25.5 g (74%) tarpinio metilo 1-chloretilo karbonato nevalyto produkto.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (d, 3H, CH₃CH), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 6.50 (kv, 1H, CH).

(ii) Metilo 1-metakriloiloksietilo karbonatas

Kalio tret. butoksido (3.70 g, 0.033 mol) pridėta į metakrilo rūgšties (2.84 g, 0.033 mol) tirpalą DMF (100 ml). Į gautą suspensiją pridėta metilo 1-chloretilo karbonato (4.55 g, 0.033 mol) iš 1u(i) pavyzdžio. Tada pridėta 18-krauno-6 (0.61 g, 2.3 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (50 ml) bei vandeniu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta (MgSO₄) ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė 4.46 g (72%) pavadinime nurodyto produkto.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (d, 3H, CH₃CH), 2.00 (s, 3H, CH₃C=), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 5.65 (m, 1H, CH₂-), 6.25 (m, 1H, CH₂=), 6.90 (kv, 1H, CHCH₃).

v) Etileno di(chlorometilo karbonatas)

Chlorometilo chloroformiatas (19.12 g, 148.5 mmol) buvo pridėtas į ledą atšaldytą (0°C) etileno glikolio (2.8 g, 50 mmol) tirpalą CH₂Cl₂ (200 ml). Tada pridėta

piridino (8.70 g, 110 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 15 minučių 0°C temperatūroje ir 6 valandas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys perplautas HCl (1M, 100 ml), NaHCO₃ (vand., prisot., 100 ml) bei vandeniu (100 ml) ir išdžiovintas (MgSO₄). Tirpiklis išgarintas ir gauta 11.88 g (96.2%) pavadinime nurodyto produkto.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 4.48 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 5.75 (s, 4H, OCH₂Cl).

w) Acetoksimetilo chloroformiatas

(i) O-Acetoksimetilo S-etilo karbonotioatas

O-Chlorometilo S-etilo karbonotioatas [1] (4.50 g, 0.028 mol) DMF (20 ml) pridėtas į kalio acetato (2.74 g, 0.028 mol) tirpalą THF (100 ml). Tada pridėta 18-krauno-6 (0.22 g, 0.84 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 dienas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas impulsine chromatografija (silikagelis, chloroformas), kad duotų 4.23 g (85%) pavadinime nurodyto junginio.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H, CH₃CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃C=), 2.95 (kv, 2H, CH₂CH₃), 5.80 (s, 2H, OCH₂O).

(ii) Acetoksimetilo chloroformiatas

SO₂Cl₂ (2.43 g, 0.018 mol) buvo pridėta į O-Acetoksimetilo S-etilo karbonotioatą (1w(i) pvz., 3.15 g, 0.018 mol) 0-5°C temperatūroje, maišant 15 minučių, po to maišant 45 minutes kambario temperatūroje. EtSCl išgarinamas kambario temperatūroje ir 11 mm Hg davė bespalvį skystį. Išeiga 2.44 g (89%).

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 2.20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 5.76 (s, 2H, OCH_2O).

x) Heksametileno di(chlorometilo karbonatas)

5

Chlorometilo chloroformiatas (19.12 g, 148.5 mmol) pridėtas į ledų atšaldytą 1,6-heksandiolio (5.90 g, 50 mmol) tirpalą CH_2Cl_2 (200 ml). Tada pridėta piridino (8.70 g, 110 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas 15 minučių 0°C temperatūroje 5 valandas. Reakcijos mišinys perplautas HCl (1M, 100 ml), vandeniu (100 ml) ir išdžiovintas (MgSO_4). Tirpiklis išgarintas ir gauta 13.25 g (95%) pavadinime nurodyto produkto.

15 ^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 1.20–2.00 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 4.22 (t, 4H, $2\times(\text{CH}_2\text{O})$), 5.73 (s, 4H, $2\times(\text{CH}_2\text{Cl})$).

y) Metakriloiloksimetilo acetatas

20 Kalio tret. butoksido (5.0 g, 0.045 mol) pridėta į metakrilo rūgštis (3.87 g, 0.045 mol) tirpalą DMF (150 ml). Į gautą suspensiją pridėta chlorometilo acetato³ (4.86 g, 0.045 mol). Po to pridėta 18-krauno-6 (0.9 g, 3.45 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 dienas. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (50 ml) bei vandeniu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta (MgSO_4) ir

25

30 tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė 5.19 g (75%) pavadinime nurodyto produkto.

35 ^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 2.00 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{O}$), 5.85 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.25 (m, 1H, CH_2).

z) Butilo akriloloksimetilo karbonatas

Kalio tret. butoksido (5.84 g, 0.052 mol) pridėta į
akrilo rūgšties (4.47 g, 0.045 mol) tirpalą DMF (220
5 ml). Į gautą suspensiją pridėta butilo chlorometilo
karbonato (ii pvz., 6.5 g, 0.052 mol) DMF (150 ml). Po
to pridėta 18-krauno-6 (0.6 g), ir reakcijos mišinys
buvo maišomas kambario temperatūroje 2 dienas.
Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas
10 sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme
(100 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio
hidrokarbonatu (50 ml) bei vandeniu (50 ml). Organinė
fazė išdžiovinta (MgSO_4) ir tirpiklis atskirtas
sumažintame slėgyje. Impulsinė chromatografija davė
15 4.57 g pavadinime nurodyto produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 0.80 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.28 (m,
2H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 4.15 (t, CH_2O), 5.78 (s,
2H, OCH_2O), 5.88 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 6.1 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$),
20 6.45 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$).

**aa) 3,6,9-Trioksaundekandikarboninės rūgšties
dichloridas**

25 3,6,9-Trioksaundekandikarboninė rūgštis (2.0 mol) buvo
deflegmuojama tionilo chloride (1 ml) 6 valandas, prieš
išgarinant tionilo chlorido perteklių sumažintame
slėgyje. Nevalytas produktas naudojamas kitoje
stadijoje.

30 ^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 3.64-3.68 (m, 4H), 3.76-3.82
(m, 4H), 4.49-4.51 (m, 4H).

^{13}C BMR (CDCl_3): δ 70.70, 71.29, 76.65, 172.03.

ab) 1-(7-Benziloksikarbonilheptanilo)etilo decilo karbonatas

(i) 1-Benzilnonandikarboninė rūgštis

5 Nonandikarboninės rūgšties (25.0 g, 0.13 mol) tirpalas benzole (550 ml) pridėtas į p-toluensulfoninę rūgštį (0.71 g, 3.72 mmol) ir pašildytas iki 80°C. Lašinant pridėta benzilo alkoholio (14.3 g, 0.13 mol) benzene
10 (50 ml). Reakcijos mišinys deflegmuojamas per naktį. Vanduo pašalintas iš reakcijos mišinio ir surinktas Dean Stark vamzdelyje. Po 24 valandų plonasluoksne chromatografija benzilo alkoholio nebuvo rasta. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros,
15 paskui ledo vonioje. Nusėdusi nesureagavusi nonandikarboninė rūgštis atskirta filtruojant. Filtratas sukonzentruotas iki sausumo. Likutis gryninamas kolonėlės chromatografija, panaudojant dichlorometaną/metanolį (10:1) kaip eliuentą.

20

Išeiga: 28%.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.31 (m, Ar); 5.10 (s, ArCH₂); 2.33 (t, CH₂CO); 1.62 (m, CH₂CH₂CO); 1.29 [m, (CH₂)₃].
25

(ii) Cezio 1-benzilnonandioatas

1-Benzilnonandikarboninė rūgštis (lac(i) pvz., 6.3 g, 21.6 mmol) suspenduota distiliuotame vandenyje (100 ml)
30 ir pašildyta iki 50°C. Lašinant buvo pridėta cezio karbonato (3.5 g, 10.8 mmol) vandenyje (20 ml) iki pH 7. Vanduo atskirtas, liofilizuojant 2 dienas.

35 Išeiga 95%.

(iii) 1-Chloretilo decilo karbonatas

I maišomą dekanolio (6.0 g, 7.23 mmol) tirpalą dichlorometane (150 ml) pridėta sauso piridino (3.66 ml, 45.6 mmol). Tirpalas atšaldytas ledo vonioje. Į jį lašinant pridėta 1-chloretilo chloroformiato (6.5 g, 45.6 mmol). Reakcijos mišinys paliktas per naktį, atskiestas dichlorometanu ir perplautas 0.5 N HCl tirpalu, dukart prisotintu natrio bikarbonato tirpalu ir galiausiai distiliuotu vandeniu. Tirpiklis išdžiovintas magnio sulfatu, nufiltruotas per silicio dioksida ir sukonzentruotas iki sausumo.

Išeiga 93%.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.43 (q, CHCl); 4.19 (t, CH_2O); 1.83 (d, CH_3CH); 1.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.40-1.22 [m, $(\text{CH}_2)_8$]; 0.88 (t, CH_3CH_2).

(iv) 1-(7-Benziloksikarbonilheptaniloksi)etilo decilo karbonatas

Cezio 1-benzilnonanodioatas (lac(ii) pvz., 5.0 g, 12.2 mmol) buvo ištirpintas DMF (150 ml). Į jį buvo pridėta 1-chloretilo decilo karbonato (lac(iii) pvz., 3.25 g, 12.2 mmol), po to kalio jodido (125 mg, 0.75 mmol). Reakcijai leista vykti 3 dienas. Tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis suspenduotas dichlorometane ir triskart perplautas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu bei galiausiai dukart vandeniu. Išdžiovinus magnio sulfatu, tirpalas išgarintas iki sausumo. Produktas gryninamas kolonėlės chromatografija, panaudojant petroli eterį/etilo acetatą (12:1) kaip eliuentą.

Išeiga: 65%.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.31 (m, Ar); 6.78 (kv, OCHCH_3O); 5.10 (s, ArCH_2); 4.19 (t, CH_2O); 2.33 (t, CH_2CO).

5 **(v) 1-(7-Karboksiheptanoiloksi)etilo decilo karbonatas**

Į 1-(7-benziloksikarbonilheptanoiloksi)etilo decilo karbonato (lac(iv) pvz., 4.0 g, 7.9 mmol) tirpalą acto rūgštyje (15 ml) pridėtas katalitinis paladžio/medžio anglies kiekis (150 mg). Mišinys hidrinamas H_2 kambario temperatūroje 5 valandas. Acto rūgštis atskirta sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlės chromatografija, panaudojant n-heptaną/etilo acetatą (4:1) kaip eliuentą.

15

Išeiga: 52%.

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.76 (kv, OCHCH_3O); 4.19 (t, CH_2O); 2.32 (t, CH_2CO).

20

^{13}C BMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.67 (COOH); 171.30 (CH_2COO); 152.68 (OCOO); 91.09 (OCHCH_3).

ac) Nonilkarboniloksimetilo chloroformiatas

25

(i) Kalio dekanoatas

KOH (2.6 g, 46.4 mmol) tirpalas vandenyje (50 ml) pridėtas lašinant į dekano rūgštis (8.0 g, 46.4 mmol) suspensiją vandenyje (300 ml) 60°C temperatūroje, kol pH pasiekė 7. Vanduo atskirtas liofilizacija.

30

Išeiga: 9.28 g (95%).

35 **(ii) O-Nonilkarboniloksimetilo S-etilo karbonotioatas**

O-Chlorometilo S-etilo karbonotioatas [1] (4.79 g, 0.031 mol) DMA (20 ml) pridėtas į kalio dekanato (lad(i) pvz., 6.5 g, 0.031 mol) suspensiją DMA (500 ml). Po to pridėta 18-krauno-6 (0.25 g, 0.93 mmol), ir
 5 reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 22 valandas. Reakcijos mišinys perfiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis išgrynintas impulsine chromatografija (silikagelis, heksanas/etilo acetatas (30:1)).

10

Išeiga: 5.96 g (67%).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, 3H, CH₃(CH₂)₈, 1.27 (m, 12H, (CH₂)₆), 1.33 (t, 3H, CHCH₂S), 1.63 (m, 2H, CH₂CH₂=O), 2.37 (t, 2H, CH₂C=O), 2.89 (kv, 2H, CH₂S),
 15 5.81 (s, 2H, OCH₂O).

¹³C BMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 14.8, 22.7, 24.6, 25.4, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 31.9, 33.9, 80.2, (OCH₂O),
 20 170.7 (C=O), 172.2 (C=O).

(iii) Nonilkarboniloksimetilo chloroformiatas

SO₂Cl₂ (1.17 g, 8.65 mmol) pridėta į O-nonilkarboniloksimetilo S-etilo karbonotioatą (lad(ii) pvz., 2.10 g, 7.22 mmol) CH₂Cl₂ (5 ml) 0°C temperatūroje, maišant 15 minučių, po to maišant kambario temperatūroje 17 valandų. EtSCl išgarinamas 30°C temperatūroje, gautas geltonas skystis.

30

Išeiga: 1.62 g, (85%).

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, 3H, CH₃), 1.27 (m, 12H, (CH₂)₆), 1.66 (m, 2H, CH₂CH₂C=O), 2.41 (t, 2H, CH₂C=O), 5.82 (s, 2H, OCH₂O).

35

^{13}C BMR (300 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 24.5, 29.0, 29.19, 29.24, 29.4, 31.9, 33.8, 83.3 (OCH_2O), 150.1 (ClC=O), 171.7 (C=O).

5 **ad) 1-Acetoksi-1-fenilmetilo vinilo karbonatas**

(i) 1-Chloro-1-fenilmetilo vinilo karbonatas

Vinilo chloroformiatas (3.0 g, 0.028 mol) ir
10 benzaldehidas (4.14 g, 0.039 mol) ištirpinti 1,2-dichloretane (30 ml) ir į maišomą tirpalą lašinant pridėta piridino (0.1 g, 1.28 mol). Tirpalas maišomas 1 dieną 80°C temperatūroje, perplautas vandeniu (25 ml), ir vandens fazė ekstrahuota metileno chloridu (25 ml).
15 Sumaišytos organinės fazės išdžiovintos (MgSO_4) ir koncentruotos, kad duotų 3.0 g (50%) pavadinime nurodyto produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 4.55 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 4.95 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$). 7.05 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 7.25 (s, 1H, CH-Ph), 7.40 (m, 5H, Ph).

(ii) 1-Acetoksi-1-fenilmetilo vinilo karbonatas

25 Sidabro acetatas (2.0 g, 0.012 mol) pridėtas į 1-chloro-1-fenilmetilo vinilo karbonato (2.50 g, 0.012 mol) tirpalą DMF (60 ml). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 12 valandų. Reakcijos mišinys perfiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame
30 slėgyje. Likutis gryninamas impulsine chromatografija (silikagelis, metileno chloridas), kad duotų 0.56 g (20%) pavadinime nurodyto produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 4.60 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 4.95 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.00 (dd, 1H, CH=), 7.50 (m, 5H, Ph), 8.00 (s, 1H, $-\text{CH-Ph}$).

ae) Benzoiloksimetilo chloroformiatas**(i) O-Benzoiloksimetilo S-etilo karbonotioatas**

5 O-Chlorometilo S-etilo karbonotioatas [1] (5.73 g, 0.037 mol) DMF (20 ml) pridėtas į kalio benzoato (5.94 g, 0.037 mol), tirpalą, tada pridėta 18-krauno-6 (0.485 g, 1.85 mmol) DMF (130 ml), ir reakcijos mišinys
10 atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (150 ml) ir perplautas vandeniu bei išdžiovintas (MgSO_4). Tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, gryninamas impulsine chromatografija (silika-gelis, chloroformas), kad duotų 7.16 g, (81%)
15 pavadinime nurodyto produkto.

^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H, CH_3), 2.9 (q, 2H, CH_2CH_3), 6.1 (s, 2H, OCH_2O), 7.3-7.7 (m, 3H, Ph), 8.0-8.2 (m, 2H, Ph).

20

(ii) Benzoiloksimetilo chloroformiatas

SO_2Cl_2 (4.03 g, 0.030 mol) pridėta į O-benzoiloksimetil-S-etilo karbonotioatą (7.16 g, 0.030 mol) 0-5°C
25 temperatūroje, maišant 15 minučių, po to maišant kambario temperatūroje 2 valandas. EtSCl išgarinamas kambario temperatūroje ir 11 mm Hg davė geltoną skystį. Išeiga: 5.30 g, (83%).

30 ^1H BMR (60 MHz, CDCl_3): δ 6.1 (s, 2H, OCH_2O), 7.3-7.7 (m, 3H, Ph), 8.0-8.2 (m, 2H, Ph).

2 PAVYZDYS-Polimerų sintezė

35 **a) Metileno dimetakrilato ir stirolo emulsinė kopolimerizacija**

50 ml 1% sv./tūr. natrio dodecilo sulfato tirpalas vandenyje pašildytas iki 60°C azoto atmosferoje. 0.20 g (1.09 mmol) metileno dimetakrilato iš 1a pvz. ir 9.80 g (0.094 mol) stirolo monomero pridėta, smarkiai maišant.

5 Polimerizacija inicijuota metabisulfito/persulfato oksidacijos-redukcijos sistema, susidedančia iš 1.6 mg (7.2 mmol) kalio metabisulfito ir 0.08 mg (0.3 mmol) kalio persulfato. Polimerizacijai leista vykti 8 valandas, po to atšaldant iki kambario temperatūros.

10 Gautos emulsijos turinyje buvo 11.2% kietos medžiagos, kas atitinka 68% konversijos laipsnį. Regeneruotas polimeras netirpo THF, buvo geras tirpiklis polistirolui, parodydamas, kad polimeras buvo skersinio ryšio.

15

b) Polimeras iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido

Adipoilo chlorido (0.657 g, 3.59 mmol) tirpalas ksilene/trichloroetilene (80:20 pagal svorį, 5 ml) sulašintas į metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) (2.000 g, 3.59 mmol) iš 1b(iv) pvz. tirpalą ksilene/trichloroetilene (80:20 pagal tūrį, 160 ml) 60°C temperatūroje. Po 44 valandų 60°C temperatūroje

25 sumažintame slėgyje, reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C ir tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, ir gauta 0.227 g baltos kietos medžiagos.

IR (grynas), cm⁻¹: 2915 (st), 1759, 1732 (st), 1466, 1417 (s), 1380, 1263, 1175 (s), 1105 (s), 991 (s), 798 (s), 726.

30

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.58 (m, 44H, CH₂), 1.63 (m, 12H, CH₂), 2.29 (m, 8H, CH₂CO), 4.04 (m, 4H, 2X CH₂O), 5.73 (m, 2H, -OCH₂O-).

35

Molekulinių sietų chromatografija (SEC):

Mw=11100, Mn=6500, Mp=14100, Mw/Mn=1.7.

5 **c) Polimeras iš metileno bis(12-hidroksidodekanoato) ir adipoil chlorido**

Adipoil chlorido (1.22 g, 6.7 mmol) tirpalas ksilene/trichloretilene (80:20 pagal svorį, 5 ml) sulašintas į metileno bis(12-hidroksidodekanoato) (3.00 g, 6.7 mmol) iš 1c pvz. tirpalą ksilene/trichloretilene (80:20 pagal tūrį, 100 ml) 60°C temperatūroje. Po 4 dienų 60°C temperatūroje sumažintame slėgyje, reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C, tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, ir gautas 15 geltonas kietas junginys. Junginys gryninamas impulsine chromatografija (silicio dioksidas/ pereinant nuo chloroformo iki etilo acetato).

20 Molekulinių sietų chromatografija (SEC): Mw=18276, Mn=12840, Mw/Mn=1.423.

d) Polimeras iš metileno bis(10-hidroksidekanoato) ir sukcinilo chlorido

25 Sukcinilo chlorido (0.200 g, 1.29 mmol) pridėta į metileno bis(10-hidroksidekanoato) (0.500 g, 1.29 mmol) iš 1d pvz. tirpalą toluole (60 ml) 70°C temperatūroje. Po 100 valandų 70°C temperatūroje sumažintame slėgyje, reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C ir tirpiklis 30 išgarintas sumažintame slėgyje, kad duotų 0.435 g geltonos kietos medžiagos.

IR (grynas): 2933 (st), 1787, 1738 (st), 1650, 1465 (s), 1413 (s), 1357 (s), 1262 (s), 1164, 1099 (s), 1049 (s), 988, 906, 802 cm⁻¹. 35

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (m, 20H, CH_2), 1.57 (m, 8H, CH_2), 2.32 (m, 4H, CH_2CO), 2.61 (m, 4H, CH_2CO), 4.04 (m, 4H, 2 X CH_2O), 5.70 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$).

5 Molekulinių sietų chromatografija (SEC): $M_w=1870$, $M_n=1580$, $M_p=1310$, $M_w/M_n=1.18$.

e) Oligomeras iš metileno bis(10-hidroksidekanoato) ir gintarinės rūgšties

10

Gintarinės rūgšties (0.152 g, 1.29 mmol) pridėta į metileno bis(10-hidroksidekanoato) (0.500 g, 1.29 mmol) iš 1d pvz. ir p-toluensulfoninės rūgšties (0.007 g, 0.004 mmol) tirpalą toluene (12 ml) 130°C temperatūroje. Po 84 valandų 140°C temperatūroje, pastoviai pašalinant susidariusį vandenį distiliacija, reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C . Tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, gaunant 0.425 g geltonos kietos medžiagos.

20

IR (grynas): 2933 (st), 1739 (st), 1650, 1467 (s), 1415, 1360 (s), 1261, 1168, 1100, 995, 803, 724 cm^{-1} .

25 ^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (m, 20H, CH_2), 1.59 (m, 8H, CH_2), 2.33 (m, 4H, CH_2CO), 2.64 (m, 4H, CH_2CO), 4.05 (m, 4H, 2 X CH_2O), 5.72 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 10.00 (pls, 2H).

30 Molekulinių sietų chromatografija: Parodė, kad polimeras nesusidarė (vien oligomera).

f) Polimeras iš metileno bis(10-hidroksidekanoato) ir adipoilo chlorido

35 Adipoilo chlorido (0.943 g, 5.15 mmol) tirpalas ksilene/trichloretilene (80:20 pagal svorį, 7 ml) sulašintas į metileno bis(10-hidroksidekanoatą) (2.000

g, 5.15 mmol) iš 1d pvz. ksilene/trichloretilene (80:20 pagal tūrį, 120 ml) 60°C temperatūroje. Po 48 valandų 60°C temperatūroje sumažintame slėgyje, reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C ir tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, kad duotų baltą kietą medžiagą. Impulsinė chromatografija (silicio dioksidas, etilo acetatas) davė 0.44 g polimero frakcijos.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (m, 20H, CH₂), 1.57 (m, 12H, CH₂), 2.34 (m, 8H, CH₂CO), 4.03 (m, 4H, CH₂CO), 4.04 (m, 4H, 2 X CH₂O), 5.71 (s, 2H, -OCH₂O-).

Molekulinių siėtų chromatografija: Mw=20964, Mn=12382, Mp=22843, Mw/Mn=1.693.

g) Polimeras iš bis(chlorokarboniloksimetilo) tereftalato ir 1,6-diaminoheksano

1,6-diaminoheksanas (0.23 g, 0.002 mol) ir trietilaminas (0.40 g, 0.004 mol) THF (5 ml) sudėti į bis(chlorokarboniloksimetil)tereftalato (0.70 g, 0.002 mol) iš 1e(ii) pvz. tirpalą THF (20 ml). Reakcijos mišinys maišomas 6 dienas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys perfiltruotas, tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, ir tai davė polimerą, kuris buvo netirpus chloroforme.

¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (m, 8H, 4 x CH₂), 2.85-3.20 (m, 6H, 2 x NH ir 2 x CH₂N), 5.85 (s, 2H, OCH₂O), 8.00 (s, 4H, Ar).

h) Polimeras iš metileno bis(4-hidroksimetilbenzoato) ir adipoil chlorido

Adipoil chlorido (1.26 g, 6.89 mmol) tirpalas 1,1,2,2-tetrachlorethane/trichloretilene (80:20 pagal svorį, 5 ml) sulašintas į metileno bis(4-hidroksimetilo benzo-

ato) (2.18 g, 6.89 mmol) iš 1f pvz. tirpalą 1,1,2,2-tetrachlorethane/trichloretilene (80:20 pagal svorį, 90 ml) 60°C temperatūroje. Po 4 dienų 60°C temperatūroje sumažintame slėgyje reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C ir tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, ir gauta 2.82 g rudo klampaus aliejaus. Nusodinimas metanolyje davė 0.80 g geltono junginio.

Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=3793$, $M_n=2715$, $M_p=2845$, $M_w/M_n=1.724$.

^1H BMR (200 MHz, CDCl_3): δ 1.65 (s br, 4H, CH_2), 2.40 (s br, 4H, CH_2CO), 5.18 (s, 4H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 6.25 (s, 2H, OCH_2O), 7.4-7.6 (m, 4H, Ph), 7.9-8.1 (m, 4H, Ph).

15

i) -m) Bendra metakriloiloksimetilo karbonatų polimerizacijos metodika

Metakriloiloksimetilo karbonato (1.0 g) iš 1 l-p pvz. tirpalas DMF (8.0 g) pašildytas iki 60°C ir pridėta AIBN (0.005 g, 0.03 mmol). Po 24 valandų reakcijos mišinys atšaldytas ir polimero tirpalas sulašintas į maišomą papildomą metanolio (ne tirpiklio) kiekį. Polimeras nufiltruotas ir perplautas metanolio bei vandeniu, išdžiovintas sumažintame slėgyje.

25

i) Polimeras iš metilo metakriloiloksimetilo karbonato

IR (KBr): 1763 ($\text{C}=\text{O}$, str.) cm^{-1}

30

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 3H), 3.85 (s, 3H, CH_3O), 5.70 (s, 2H, OCH_2O).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 46.35 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 56.55 (CH_3O), 83.59 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 154.41 ($\text{C}=\text{O}$), 175.50 ($\text{C}=\text{O}$).

35

Diferencialinis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad $T_g=59.8^{\circ}\text{C}$ ir pradinė skaidymosi temperatūra 242.2°C .

Terminė mechaninė analizė parodė 59.9°C stiklėjimo temperatūrą.

Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=100000$, $M_n=59000$, $M_w/M_n=1.7$.

10 **j) Polimeras iš etilo metakriloiloksimetilo karbonato**

IR (KBr): $1763\text{ (C=O, str.) cm}^{-1}$

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (m, 2H, CH_2), 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.90 (m, 3H, CH_3), 4.25 (m, 2H, CH_2O), 5.70 (s, 2H, OCH_2O).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 15.77 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 46.35 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 65.90 (CH_2O), 83.50 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 153.69 (C=O), 175.80 (C=O).

Diferencialinis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad $T_g=35.9^{\circ}\text{C}$ ir pradinė skaidymosi temperatūra buvo 260.9°C . Terminė mechaninė temperatūra parodė 31.2°C stiklėjimo temperatūrą.

Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=34000$, $M_n=20000$, $M_w/M_n=1.7$.

30 **k) Polimeras iš butilo metakriloiloksimetilo karbonato**

IR (KBr): $1763\text{ (C=O) cm}^{-1}$

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3H, CH_3), 1.00 (m, 2H, CH_2), 1.39 (m, 2H, CH_2), 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 3H, CH_3), 4.20 (t, 2H, CH_2O), 5.68 (s, 2H, OCH_2O).

^{13}C BMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.54 (CH_3CH_2), 18.73 (CH_2), 30.39 (CH_2), 46.26 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 69.72 (CH_2O), 83.67 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 153.86 ($\text{C}=\text{O}$), 175.80 ($\text{C}=\text{O}$).

5 Diferencialinis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad pradinė dalijimosi temperatūra buvo 239.9°C (T_g nebuvo stebėta). Terminė mechaninė analizė parodė 24.7°C stiklėjimo temperatūrą.

10 Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=60000$, $M_n=29000$, $M_w/M_n=2.1$.

l) Polimeras iš decilo metakriloiloksimetilo karbonato

15 IR (KBr): 1763 ($\text{C}=\text{O}$, str.) cm^{-1}

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3H, CH_3), 0.9 (m, 3H, CH_2), 1.30 (m, 14H, CH_2), 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, CH_2O), 5.66 (s, 2H, OCH_2O).

20 ^{13}C BMR 75 MHz, CDCl_3): 13.78 (CH_3), 22.34–31.57 (CH_2), 46.26 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 68.70 (CH_2O), 83.67 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 153.55 ($\text{C}=\text{O}$), 175.80 ($\text{C}=\text{O}$).

25 Diferencialinis skanuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad pradinė skaidymosi temperatūra buvo 232.9°C (T_g nebuvo stebėta). Terminė mechaninė analizė parodė -3.3°C stiklėjimo temperatūrą.

30 Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=160000$, $M_n=90000$, $M_w/M_n=1.7$.

m) Polimeras iš benzilo metakriloiloksimetilo karbonato

35 IR (KBr): 3077 (Ph), 1763 ($\text{C}=\text{O}$, str.) cm^{-1}

^1H BMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (m, 3H, CH_3), 1.90 (m, 2H), 5.25 (s, 2H, CH_2O), 5.75 (s, 2H, OCH_2O), 6.70 (s, 5H, Ph).

5 ^{13}C BMR 75 MHz, CDCl_3): δ 46.26 ($-\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 68.03 ($-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 82.02 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 129.45 (Ph), 153.67 ($\text{C}=\text{O}$), 175.80 ($\text{C}=\text{O}$).

Diferencialinis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad $T_g=31.6^\circ\text{C}$, o pradinė skaidymosi temperatūra buvo 197.1°C . Terminė mechaninė analizė parodė 32.8°C stiklinimosi temperatūrą.

15 Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=92000$, $M_n=44000$, $M_w/M_n=2.1$.

n) Benzilo metakriloiloksimetilo karbonato laisvų radikalų tirpalo polimerizacija, duodanti mažos molekulinės masės polimerą

20

Benzilo metakriloiloksimetilo karbonato (0.5 g, 2.0 mmol) iš 1p pvz. tirpalas DMF (7.5 g) pašildytas iki 60°C ir pridėta alilo merkaptano (0.0015 g, 0.02 mmol) kartu su AIBN (0.0025 g, 0.015 mmol). Po 24 valandų reakcijos, mišinys atšaldytas ir polimero tirpalas sulašintas į papildomą metanolio (ne tirpiklio) kiekį. Polimeras nufiltruotas ir perplautas etanolio bei vandeniu ir išdžiovintas sumažintame slėgyje.

30 Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=22000$, $M_n=14000$.

o) Metilo 1-metakriloiloksietilo karbonato laisvų radikalų polimerizacija

35 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) pridėtas į metilo 1-metakriloiloksietilo karbonato (1.0 g, 5.0 mmol) iš 1u(ii) pvz. tirpalą sausame THF (8 g) 60°C

temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 24 valandų reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C, ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpintas CH₂Cl₂ ir pakartotinai nusodintas metanolyje. 5 Metanolis atskirtas nuo polimero filtruojant, taip gaunant baltus miltelius.

¹H BMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (m, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃CH), 1.87 (m, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 6.65 10 (pls, 1H, CHCH₃).

Molekulinių sietų chromatografija: Mw=16033, Mn=6641, Mp=16192, Mw/Mn=2.41.

15 Diferencialinis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad Tg=57.65°C.

p) Etilo 1-metakriloiloksietilo karbonato laisvų radikalų polimerizacija

20 AIBN (0.033 g, 0.023 mmol) pridėtas į etilo 1-metakriloiloksietilo karbonato (0.504 g, 2.49 mmol) iš 1q(ii) pvz. tirpalą sausame THF (8 ml) 50°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 7 valandų reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C, polimeras 25 nusodintas metanolyje (50 ml) ir tirpalas nufiltruotas. Gautas polimeras ištirpintas THF, pakartotinai nusodintas metanolyje (70 ml) ir nufiltruotas, taip gaunant 0.138 g baltų miltelių.

30 ¹H BMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (m, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.87 (m, 2H, CH₂), 4.15 (bs, 2H, -CHCH₃).

35 Molekulinių sietų chromatografija: Mw=26500, Mn=18600, Mp=22000, Mw/Mn=1.43.

q) Polimeras iš etilo metakriloiloksimetilo karbonato, emulsinė polimerizacija

5 Natrio dodecilo sulfato (0.056 g, 0.19 mmol) tirpalas vandenyje (20.5 ml) pašildytas iki 60°C azoto atmosferoje, prieš tai įdedant etilo metakriloiloksimetilo karbonato (5.266 g, 28.00 mmol) iš 1m pvz. Polimerizacija inicijuota kalio metabisulfito (53.4 mg, 0.24 mmol)/kalio persulfato (4.38 g, 0.02 mmol) oksidacijos-redukcijos sistema. Po 16 valandų 60°C temperatūroje pridėta kalio persulfato (4.38 mg, 0.02 mmol), ir polimerizacijai leista vykti dar 3 valandas 60°C temperatūroje ir azoto atmosferoje, o po to atšaldant iki 20°C.

15

r) Polimeras iš metakriloiloksimetilo benzoato

20 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) pridėta į metakriloiloksimetilo benzoato (1.00 g, 4.55 mmol) iš ir pvz. tirpalą sausame THF (8 g) 60°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 24 valandų reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpintas metileno chloride ir pakartotinai nusodintas metanolyje. Metanolis atskirtas nuo polimero filtruojant, taip gaunant baltus miltelius.

30 ^1H BMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (m, 3H, CH_3), 1.87 (m, 2H, CH_2), 5.70 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 7.45 (m, 3H, Ph), 8.05 (m, 2H, Ph).

Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=30281$, $M_n=11580$, $M_p=32286$, $M_w/M_n=2.615$.

35 Diferencialinis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad $T_g=60.98^\circ\text{C}$.

**s) N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropil)metakrilamido
laisvų radikalų polimerizacija**

5 AIBN (0.0138 g, 0.084 mmol) pridėtas į N-(2-
acetoksimetoksikarboniloksipropil)metakrilamido (0.519
g, 2 mmol) iš 1s(ii) pvz. tirpalą sausame THF (8 ml)
50°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 3 dienų
tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, taip gaunant
baltus miltelius.

10

^1H BMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.2 (m, 3H, CH_3), 1.2-1.4
(m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1.6-2.0 (m, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H,
 CH_3CO), 2.9-3.9 (m, 2H, NH-CH_2), 4.7-5.0 (m, 1H,
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 5.8 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 6.2-7.0 (m, 1H,
15 NH).

Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=5411$, $M_n=2857$,
 $M_w/M_n=1.894$.

20 Diferencialinis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė,
kad $T_g=52.91^\circ\text{C}$.

**t) N-[2-(1-acetoksietoksikarboniloksi)propil]metakril-
amido laisvų radikalų polimerizacija**

25

AIBN (0.0031 g, 0.189 mmol) pridėtas į N-[2-(1-
acetoiloksietoksikarboniloksi)propil]metakrilamido
(1.23 g, 4.50 mmol) iš 1t(ii) pvz. tirpalą sausame THF
(18 ml) 50°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po
30 3 dienų tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje.

Impulsinė chromatografija (žingsninis gradientas,
heksanas/etilo acetatas (3:4) - metanolis) davė 0.96 g
baltų miltelių.

35

^1H BMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.2 (m, 3H, CH_3), 1.2-1.4
(m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1.5 (d, 3H, $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 1.6-2.0

(m, 2H, CH₂), 2.0-2.2 (s, 3H, CH₃CO), 2.9-3.9 (m, 2H, NH-CH₂), 4.7-5.0 (m, 1H, CH₂CH(CH₃)-O), 6.2-7.0 (m, 2H, NH+O-CH(CH₃)-O).

- 5 Molekulinių sietų chromatografija: Mw=1991, Mn=1268, Mp=2105, Mw/Mn=1.548.

Diferencialinis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad Tg=51.53°C.

10

u) Oligomeras iš etileno di (chlorometilo karbonato) ir dikalio tereftalato

- 15 Kalio tret. butoksido (1.62 g, 0.014 mol) pridėta į tereftalo rūgšties (1.20 g, 0.0072 mol) tirpalą DMF (40 ml). Į gautą suspensiją pridėta etileno di (chlorometilo karbonato) (1.78 g, 0.0072 mol). Po to pridėta 18-krauno-6 (0.056 g, 0.21 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 2 dienas bei 20 60°C temperatūroje 11 dienų. Reakcijos mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas etilo acetate (50 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (30 ml) bei vandeniu (30 ml). Organinė fazė išdžiovinta 25 (MgSO₄) ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, kad duotų pavadinime nurodytą produktą.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 4.48 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 6.02 (s, 4H, OCH₂O), 8.12 (s, 4H, Ar).

30

Molekulinių sietų chromatografija: Mw=1938, Mn=1511, Mp=2137, Mw/Mn=1.283.

- 35 **v) Benzilo metakriloiloksimetilo karbonato laisvų radikalų emulsinė homopolimerizacija**

Natrio dodecilo sulfato (1.6×10^{-2} g, 5.5×10^{-2} mmol) tirpalas be deguonies vandenyje (6.0 ml) supiltas į 50 ml talpos dviejų kaklelių apvaliadugnę kolbą, kurioje įrengtas magnetinis maišymo strypas ir kondensatorius.

5 Į tirpalą pridėta kalio metabisulfito (0.015 g, 6.7×10^{-2} mmol), ištirpinto be deguonies vandenyje (1.0 ml), ir benzilo metakriloiloksimetilo karbonato (2.0 g, 8.0 mmol) iš 1p pvz. Reakcijos mišinys pašildytas iki 60°C .

10 Į pašildytą reakcijos mišinį pridėta kalio persulfato (1.25×10^{-3} g, 4.6×10^{-3} mmol), ir reakcijai leista vykti toliau. Po maždaug 5 valandų polimerizacija buvo sustabdyta, ir polimero emulsija sulašinta į didelį papildomą kiekį metanolio (ne tirpiklio). Tada polimeras nufiltruotas ir perplautas vandeniu. Ši

15 procedūra pakartota iš viso 3 kartus, kad polimeras būtų išgrynintas. Tada polimeras surinktas ir išdžiovintas vakuume, kad būtų pašalintos bet kokios tirpiklio liekanos. Dalis stabilios emulsijos nebuvo ekstrahuota, kaip minėta aukščiau, bet saugoma dalelių dydžio analizei šviesos mikroskopija. Emulsijos dalelių

20 dydis buvo įvertintas optine mikroskopija, ir rasta, kad jų diametras buvo kaip tik mažesnis už $1\ \mu\text{m}$.

w) -z) Etilo metakriloiloksimetilo karbonato ir metakrilo rūgšties laisvų radikalų tirpalo kopolimerizacija

Monomero maitinantis mišinys, susidedantis iš etilo metakriloiloksimetilo karbonato iš 1m pvz. ir metakrilo rūgšties tirpalo DMF (8.0 g), pašildytas iki 60°C ir

30 pridėtas AIBN (0.005 g, 0.03 mol). Po 24 valandų polimero tirpalas sulašintas į maišomą papildomą chloroformo (ne tirpiklio) kiekį, nufiltruotas bei perplautas papildomu chloroformo kiekiu ir išdžiovintas sumažintame slėgyje.

3 Lentelė

Pavyzdys 2	Metakrilo rūgštis (g, mmol)	Etilo metakrililoiloksi metilo karbonatas (g, mmol)	Moliarinis santykis metakrilo rūgštis: 1m
w	0.73, 8.48	0.25, 1.33	86:14
x	0.73, 8.48	0.17, 0.90	90:10
y	0.73, 8.48	0.14, 0.74	92:8-
z	0.92, 10.7	0.08, 0.43	96:4

¹H BMR (200 MHz, CDCl₃): δ 10 (s, 6H, 2xCH₃), 1.27 (t, 3H, CH₃CH₂), 1.90 (s, 4H, 2xCH₂), 3.52 (bs, 1H, OH), 4.2 (m, 2H, CH₃CH₂), 5.72 (s, -OCH₂O-)

4 Lentelė: Kiekvieno kopolimero tirpumas karštame ir šaltame vandenyje

Pavyzdys 2	Tirpumas (šaltas vanduo)	Tirpumas (karštas vanduo)
w	Netirpsta	Netirpsta
x	Netirpsta	Netirpsta
y	Netirpsta	Šiek tiek tirpsta
z	Visiškai*	Visiškai

Past. * Visiškas tirpumas tik po santykinai ilgo tirpimo laiko.

aa) Oligomeras iš heksametileno di(chlorometilo karbonato) ir dikalio tereftalato

Kalio tret. butoksido (7.87 g, 0.068 mol) pridėta į tereftalio rūgštis (5.66 g, 0.034 mol) tirpalą DMF (200 ml). Į gautą suspensiją pridėta heksametileno di(chlorometilo karbonato) (1x pvz., 9.50 g, 0.034 mol). Po to pridėta 18-krauno-6 (0.24 g, 0.82 mmol), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 5 valandas ir 60°C temperatūroje 14 dienų. Reakcijos

mišinys nufiltruotas ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas chloroforme (100 ml) ir perplautas prisotintu vandeniniu natrio hidrokarbonatu (50 ml) bei vandeniu (50 ml). Organinė fazė išdžiovinta (MgSO₄) ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje, ir gautas geltonas produktas.

¹H BMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.25-1.90 (m, 8H, 4xCH₂), 4.20 (t, 4H, -OCH₂CH₂), 6.00 (s, 4H, OCH₂O), 8.10 (s, 4H, Ar).

Molekulinių sietų chromatografija: Mw=2987, Mn=1754, Mp=3014, Mw/Mn=1.703.

Diferencialinis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad T_g yra <20°C.

ab) Polimeras iš metakriloiloksimetilo acetato

AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) pridėtas į metakriloiloksimetilo acetato (1y pvz., 1.00 g, 4.55 mmol) tirpalą sausame THF (8 g) 60°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 24 valandų reakcijos, mišinys atšaldytas iki 20°C ir tirpiklis atskirtas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpintas CH₂Cl₂ ir pakartotinai nusodintas metanolyje. Metanolis atskirtas iš polimero filtruojant, taip gaunant baltus miltelius.

Diferencialinis skenuojantis kalorimetras (DSC) parodė, kad T_g=54.99°C.

Molekulinių sietų chromatografija: Mw=184678, Mn=2446, Mp=54732, Mw/Mn=7.56.

ac) Oligomeras iš metileno bis(10-hidroksidekanoato) ir malonilo chlorido

Malonilo chloridas (0.254 g, 1.80 mmol) pridėtas į metileno bis(10-hidroksidekanoato) (1d pvz., 0.700 g, 1.80 mmol) tirpalą ksilene/trichloretilene (80:20 pagal tūrį, 50 ml) 60°C temperatūroje. Po 77 valandų 60°C temperatūroje sumažintame slėgyje, reakcijos mišinys atšaldytas iki 20°C, ir tirpiklis išgarintas, taip gaunant 0.665 g rudo, klampaus skysčio.

Molekulinių sietų chromatografija: $M_w=2700$, $M_n=2100$, $M_p=1600$, $M_w/M_n=1.28$.

ad) Polimeras iš etilo 1-metakriloiloksietilo karbonato, emulsinė polimerizacija

Natrio dodecilsulfato (6.5 g, 0.023 mmol) vandenyje (2.40 ml) ir kalio metabisulfito (6.3 mg, 0.028 mmol) vandenyje (0.82 ml) mišinys pašildytas iki 60°C azoto atmosferoje, prieš tai įdedant etilo 1-metakriloiloksietilo karbonato (1q(ii) pvz., 0.617 g, 3.10 mmol). Polimerizacija buvo inicijuota, pridedant kalio persulfato (0.54 mg, 0.002 mmol) vandenyje (0.25 ml). Polimerizacijai leista vykti 20 valandų 60°C temperatūroje azoto atmosferoje, po to atšaldant iki 20°C.

ae) Polimeras iš metileno bis(12-hidroksidodekanoato) ir trifosgeno

Metileno bis(12-hidroksidodekanoato) (1c pvz., 2.0 mmol) ir trifosgeno (0.67 mmol) tirpalas ksilene/trichloroetilene 95:5 (2 ml) šildomas 60°C temperatūroje 36 valandas 50 mm Hg slėgyje tada išgarintas, taip gaunant polimerinę medžiagą.

af) Polimeras iš metileno bis(12-hidroksidodekanoato) ir 3,6,9-trioksaundekanodikarboninės rūgšties dichlorido

Metileno bis(12-hidroksidodekanoato) (1c pvz., 2.0 mmol) ir 3,6,9-trioksaundekanodikarboninės rūgšties dichlorido (1ab pvz., 2.0 mmol) tirpalas ksilene/trichloroetilene 95:5 (2 ml) šildomas 60°C temperatūroje 36 valandas 50 mm Hg ir po to išgarintas, kad duotų polimerinę medžiagą.

10 **ag) Dekstrano 10-1-(7-karboksiheptanoiloksi)etilo decilo karbonatas**

I deksrano 10 (0.65 g) tirpalą sausame DMSO (40 ml) pridėta 1-(7-karboksiheptanoiloksi)etilo decilo karbonato (1ab pvz., 1.5 g, 36 mmol), N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimido (0.83 g, 4.3 mmol) ir 4-pirolidinopiridino (42 mg, 0.28 mmol), ištirpinto sausame DMSO (30 ml). Po maišymo kambario temperatūroje 2 dienas, reakcijos mišinys atskiestas vandeniu (250 ml) ir dializuotas 30 valandų. Tirpalo liofilizacija davė 1.3 g šviesiai geltonos spalvos miltelių. ¹³C BMR spektre naujas karbonilo signalas pasirodė ties 171.28 m.d. Tai buvo lauktoje srityje esterio karbonilo signalas iš produkto. Likusieji signalai atitiko produkto struktūrą.

25

ah) Polimeras iš Pluronic F68 ir benzoiloksimetilo chloroformiato

Pluronic F68 (9.889 g, 1.191 mmol) ištirpintas toluene (sausame, 30 ml). Pašildžius iki 45°C pridėta trietilamino (0.70 ml), pastoviai maišant. Sulašinta benzoiloksimetilo chloroformiato (1ae(ii) pvz., 1.072 g, 5.00 mmol), ištirpinto toluole (4 ml), po to pridėta trietilamino (0.25 ml) su toluolu (sauso, 2 ml). Reakcijos mišinys laikomas 45°C temperatūroje 8 valandas, po to 55°C temperatūroje 16 valandų, o po to atšaldytas ir nufiltruotas. Tirpiklis atskirtas

35

sumažintame slėgyje, ir regeneruotas junginys ištirpintas toluene bei pakartotinai nusodintas iš n-heptano (500 ml) maišant, taip gaunant baltus miltelius (8.45 g). IR (KBr): $(C=O)cm^{-1}$.

5

ai) 1-Acetoksi-1-fenilmetilo vinilo karbonato laisvų radikalų polimerizacija

10 AIBN (0.005 g, 0.03 mol) pridedamas į 1-acetoksi-1-fenilmetilo vinilo karbonato (1ad(ii) pvz., 1.0 g) tirpalą sausame THF (8 ml) 60°C temperatūroje sauso azoto atmosferoje. Po 12 valandų tirpiklis atskiriamas sumažintame slėgyje. Gautas polimeras ištirpinamas CH₂Cl₂ ir pakartotinai nusodinamas tinkamame tirpiklyje.
15 Tirpiklis atskiriamas filtracija, taip gaunant baltus miltelius.

aj) N-(2-hidroksipropil)metakrilamido laisvų radikalų tirpalo kopolimerizacija su N-(2-acetoksimetoksikarboniloksipropil)metakrilamidu

25 N-(2-hidroksipropil)metakrilamidas [3] (0.430 g, 3.0 mmol) ir N-(2-acetoksimetoksi-karboniloksipropil)metakrilamidas (1s pvz., 0.778 g, 3.0 mmol) ištirpinti tetrahidrofurane (10 ml) ir pašildyta iki 55°C. Pridėta AIBN (0.0207 g, 0.126 mmol), ir mišinys maišomas 55°C temperatūroje 3 dienas, kad susidarytų skaidrūs drebučiai. Jie buvo ištirpinti tetrahidrofurane, ir tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, ir gauta 1.33 g
30 baltų miltelių.

Molekulinių sietų chromatografija parodė polimero susidarymą.

3 PAVYZDYS - Polimero dalelių gavimas**a) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno dimetalkrilato ir stirolo**

5

Polimero emulsijos iš 2a pvz. bandinys (13 ml) sumaišytas su heptanu (13 ml) kambario temperatūroje. Po 40 minučių bandinys buvo liofilizuotas, ir duoda produktą kaip baltus miltelius.

10

b) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido

6.204 g 4.1 sv./sv. % polimero iš 2b pvz. tirpalo ksileno/trichloretileno mišinyje (90:10) pridėta į 25 ml 0.5 sv./tūr. % Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys buvo smarkiai kratomas (rankomis) vieną minutę ir džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija parodė mikrodalelių susidarymą.

20

c) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido

6.204 g 4.1 sv./sv. % polimero iš 2b pvz. tirpalo ksileno/trichloroetilen mišinyje (90:10) pridėta į 25 ml 0.5 sv./tūr. % Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 205000 aps./min. greičiu 40 sekundžių ir džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

30

d) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido

12.408 g 4.1 sv./sv. % polimero iš 2b pvz. tirpalo ksileno/trichloretileno mišinyje (90:10) pridėta į 50 ml 0.5 sv./tūr. % Pluronic® F68 tirpalą vandenyje.

35

Mišinys buvo maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 24000 aps./min. greičiu 40 sekundžių ir džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

5

e) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(12-hidroksidodekanoato ir adipoilo chlorido

Polimeras iš metileno bis(12-hidroksidodekanoato) iš 2c pavyzdžio ir adipoilo chlorido (0.40 g) ksileno/trichloroetileno mišinyje (10:1.4 ml) pridėtas į 20 ml 0.5 sv./tūr. % Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys buvo maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 20300 aps./min. greičiu 30 sekundžių ir džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

15

f) Dalelės iš oligomero, pagaminto iš etileno di(chlorometilo karbonato) ir dikalio tereftalato

20

Oligomero iš etileno di(chlorometilo karbonato) ir dikalio tereftalato iš 2u pvz. tirpalas chloroforme (22.5 ml 4 sv./tūr. % tirpalo, gauto ištirpinus polimerą, atsargiai šildant) pridėta į 30 ml 0.5 sv./tūr. % Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys buvo maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 24000 aps./min. greičiu 40 sekundžių ir džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

25

g) Dalelės iš polimero, pagaminto iš etilo metakriloiloksimetilo karbonato

30

Polimero, pagaminto iš etilo metakriloiloksimetilo karbonato iš 2j pvz., tirpalas chloroforme (9 ml 10% sv./tūr. tirpalo) pridėta į 30 ml 0.5 sv./tūr. % Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys buvo maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 24000 aps./min. greičiu 40

35

sekundžių ir džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija parodė mikrodalelių susidarymą.

**h) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metilo 1-
5 metakriloiloksietilo karbonato**

Polimeras iš metilo 1-metakriloiloksietilo karbonato (0.462 g) iš 2o pvz. toluene (5 ml) pridėtas į 20 ml 1.0 sv./tūr. % Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys
10 buvo maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 30 sekundžių ir džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija parodė mikrodalelių susidarymą.

**i) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metakriloil-
15 oksimetilo benzoato**

Polimeras iš metakriloiloksimetilo benzoato (0.45 g) iš 2r pvz. tolueno/trichloretileno mišinyje ((10:1), 2 ml) pridėtas į 20 ml 1.0% sv./tūr. Pluronic® F68 tirpalą
20 vandenyje. Mišinys buvo maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 30 sekundžių ir džiovinamas šaldant (0.05 mmHg) 4 valandas. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

**j) Dalelės iš polimero, pagaminto iš etilo
25 metakriloiloksimetilo karbonato**

Polimero emulsija paruošta pagal 2q pvz. 14.783 g šios emulsijos pridėta į 47.305 g tolueno. Mišinys smarkiai
30 maišomas 20 valandų ir džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant 1.813 g baltų miltelių. Šviesos mikros- kopija ir elektroninė skenuojanti mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

**k) Dalelės iš polimero, pagaminto iš etilo metakriloil-
35 oksimetilo karbonato**

Polimero emulsija gauta pagal 2q pvz. 12.7612 g šios emulsijos pridėta į 40.836 g chloroformo. Mišinys smarkiai maišomas 20 valandų ir džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant 1.496 g baltų miltelių. Šviesos mikroskopija ir skenuojanti elektroninė mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

1) Dalelės iš oligomero, pagaminto iš etileno di (chlorometilo karbonato) ir dikalio tereftalato

10

Oligomeras iš etileno di(chlorometilo karbonato) ir dikalio tereftalato (1.0 g) iš 2u pvz. ištirpintas 19.0 g skystame naftalene 100°C temperatūroje. Naftaleno tirpalas emulguotas 90°C temperatūroje į 200 ml polivinilo alkoholio vandens tirpalą (8.0 g, Mw=13000-23000), turintį Pluronic® F68 (0.2 g). Emulgavimą reguliavo Ultra Turax T25. Po to emulsija atskiesta maišant su 500 ml ta pačia vandens faze 15°C temperatūroje ir maišoma 8 minutes. Naftaleno lašeliai sukietėjo į žirnelius, kurie nufiltruoti per 50 µm filtrą, kad būtų atskirtos dalelės, didesnės už 50 µm. Suspensija centrifuguota 1000xg ir žirneliai perplauti vandeniu bei vėl centrifuguoti. Ši stadija pakartota dukart. Žirneliai buvo dar kartą suspenduoti 100 ml vandens su 0.8 g laktozės, ir suspensija sušaldyta į bloką -40°C temperatūroje. Šis blokas po to džiovinamas šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

30

m) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido

3 ml 3.37 sv./tūr. % polimero (2b pvz.) tirpalas ksileno/trichloretileno mišinyje (90:10) pridėtas į 10 ml 0.5% Tween® 80 tirpalą vandenyje. Mišinys maišomas Ultra Turax® T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 1 minutę ir 30 sekundžių bei džiovinamas šaldant 18

valandų, taip gaunant baltus miltelius. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

5 **n) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido**

3 ml 3.37% sv./tūr. polimero (2b pvz.) tirpalas ksileno/trichloretileno mišinyje (90:10) buvo pridėtas į 10 ml 0.5% Brij[®] 99 tirpalą vandenyje. Mišinys 10 maišomas Ultra Turax[®] T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 1 minutę ir 30 sekundžių bei džiovinamas šaldant 17 valandų, taip gaunant baltus miltelius. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

15 **o) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido**

5.5 ml 1.84 sv./tūr. % polimero (2b pvz.) tirpalas ksileno/trichloretileno mišinyje (90:10) pridėtas į 10 20 ml 0.5% Cremophor[®] RH40 tirpalą vandenyje. Mišinys maišomas Ultra Turax[®] T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 1 minutę ir 30 sekundžių bei džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant baltus miltelius. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

25

p) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido

5.5 ml 1.84 sv./tūr. % polimero (2b pvz.) tirpalas 30 ksileno/trichloroetilen mišinyje (90:10) pridėtas į 10 ml 0.5% Kollidon[®] 30 tirpalą vandenyje. Mišinys maišomas Ultra Turax[®] T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 1 minutę ir 30 sekundžių bei džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant baltus miltelius. 35 Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

q) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(10-hidroksidekanoato) ir adipoilo chlorido

4 ml 2.52 sv./tūr. % polimero (2f pvz.) tirpalas
 5 ksileno/trichloretileno mišinyje (90:10) pridėtas į 10
 ml 0.5% Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys
 maišomas Ultra Turax® T25 maišytuvu 20500 aps./min.
 greičiu 1 minutę ir 30 sekundžių bei džiovinamas
 šaldant 15 valandų, taip gaunant baltus miltelius.
 10 Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

**r) Dalelės iš oligomero iš heksametileno di(chloro-
 metilo karbonato) ir dikalio tereftalato**

15 22.5 ml 4 sv./tūr. % polimero (2aa pvz.) tirpalas
 chloroforme pridėtas į 30 ml Pluronic® F68 tirpalą
 vandenyje. Mišinys maišomas Ultra Turax® T25 maišytuvu
 24000 aps./min. greičiu 40 sekundžių bei džiovinamas
 šaldant 16 valandų, taip gaunant geltoną, kietą gumingą
 20 medžiagą. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių
 susidarymą.

**s) Dalelės iš polimero, pagaminto iš N-[2-(1-acetoksi-
 karboniloksi)propil] metakrilamidas**

25 8 ml 2.55 sv./tūr. % polimero (2t pvz.) tirpalas
 ksilene/trichloretilene (90:10) pridėtas į 20 ml 0.5
 sv.% Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys maišomas
 Ultra Turax® T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 1
 30 minutę ir 30 sekundžių bei džiovinamas šaldant 16
 valandų, taip gaunant baltus miltelius. Šviesos
 mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

**t) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metakriloil-
 oksimetilo acetato**

35

8 ml 2.48 sv./tūr. % polimero (2ab pvz.) tirpalas ksilene/trichloretilene (90:10) pridėtas į 20 ml 0.5 sv.% Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys maišomas Ultra Turax® T25 maišytuvu 20500 aps./min. greičiu 1 minutę ir 30 sekundžių, ir džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant baltus miltelius. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

10 **u) Dalelės iš polimero, pagaminto iš N-(2-acetoiloksimetoksikarboniloksipropil) metakrilamido**

4 ml 2.54 sv./tūr. % polimero (2s pvz.) tirpalas chloroforme pridėtas į 20 ml 0.5 sv.% Pluronic® F68 tirpalą vandenyje. Mišinys maišomas Ultra Turax T25 maišytuvu 24000 aps./min. greičiu 50 sekundžių, ir džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant baltus miltelius. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

20 **v) Dalelės iš polimero, pagaminto iš etilo 1-metakril-oiloksietilo karbonato**

Polimero emulsija paruošta pagal polimero iš etilo 1-metakriloiloksietilo karbonato (2ad pvz.) emulsijos polimerizaciją. 2.00 g šios emulsijos idėta į 7.41 g tolueno. Mišinys smarkiai maišomas 20 valandų ir džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant 0.250 g baltų miltelių. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

30

w) Dalelės iš polimero, pagaminto iš etilo 1-metakril-oiloksietilo karbonato

Polimero emulsija paruošta pagal polimero iš etilo 1-metakriloiloksietilo karbonato (2ad pvz.) emulsijos polimerizaciją. 2.00 g šios emulsijos idėta į 6.40 g chloroformo. Mišinys smarkiai maišomas 16 valandų ir

džiovinamas šaldant 16 valandų, taip gaunant 0.250 g baltų miltelių. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

5 **x) Dalelės iš polimero, pagaminto iš butilo metakril-oiloksimetilo karbonato**

Polimeras iš butilo metakriloiloksimetilo karbonato (2k pvz., 0.45 g) ištirpintas toluene (9 ml). Pridėta vandens (30 ml), turinčio 0.3 g Pluronic® F68, ir emulsija pagaminta, naudojant Ystral® homogenizatorių 2000 aps./min. 30 sekundžių. Emulsija džiovinama šaldant 19 valandų, ir šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

15

y) HSA-apvilktos dalelės iš polimero, padaryto iš metakriloiloksimetilo benzoato

Polimeras, pagamintas iš metakriloiloksimetilo benzoato (2r pvz., 0.9 g) ištirpintas toluene (9 ml). Vandeninis žmogaus serumo albumino (HSA) 5% tirpalas pridėtas į mišinį, homogenizuotą naudojant Ystral® homogenizatorių 20000 aps./min. 30 sekundžių. Gauta emulsija džiovinama šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

25

z) Polioksietilenu apvilktos dalelės iš polimero, pagaminto iš metakriloiloksimetilo benzoato

30 Diblokinis kopolimeras, turintis vieną polimetilo metakrilato bloką ($M_w \approx 1000$) ir vieną polioksietileno bloką (POE, $M_w \approx 2000$) (0.4 g) ištirpintas toluene (9 ml). Polimeras, pagamintas iš metakriloiloksimetilo benzoato (2r pvz., 0.9 g) po to ištirpintas tolueno tirpale. Buvo pridėta vandens, ir mišinys homogenizuotas naudojant Ystral® homogenizatorių 20000 aps./min. 30 sekundžių. Gauta emulsija buvo džiovinama

35

šaldant 16 valandų, taip gaunant POE-apvilktas mikrodaleles.

5 **aa) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metilo metakril-oiloksimetilo karbonato**

Polimeras, pagamintas iš metilo metakriloiloksimetilo karbonato (2o pvz., 0.9 g) ištirpintas toluene (9 ml). Buvo pridėtas natrio dodecilsulfato (0.3 g) ir Pluronic® F68 (0.025 g) mišinys vandenyje (3 ml), ir 10 tirpalas homogenizuotas, naudojant Ystral® homogenizatorių 20000 aps./min. 30 sekundžių. Gauta emulsija džiovinama šaldant 16 valandų. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

15

ab) Dalelės iš polimero, pagaminto iš metileno bis(12-hidorksidodekanoato) ir 3,6,9-trioksaunedekanodikarboninės rūgšties dichlorido

20 Polimeras, padarytas iš metileno bis(12-hidroksidodekanoato) ir 3,6,9-trioksaunedekanodikarboninės rūgšties dichlorido (2af pvz., 0.9 g) ištirpintas toluene (9 ml). Buvo pridėta vandens (30 ml), turinčio 0.3 g Pluronic® F68, ir mišinys homogenizuotas 30 sekundžių, 25 naudojant Ystral® homogenizatorių 20000 aps./min. Emulsija džiovinama šaldant 48 valandas, ir šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

30 **ac) Dalelės, gautos džiovinimu purškiant polimerą iš metakriloiloksimetilo benzoato**

0.72 g polimero iš 2r pvz. ištirpinta 60-tyje g dichlorometano. Tirpalas džiovinamas purškiant Büchi 190 mini purkštuvu-džiovinuvu. Įėjimo temperatūra buvo 35 nustatyta 54°C, ir išėjimo temperatūra buvo pamatuota kaip 40°C. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

ad) Pluronic® F68 apvilktos dalelės, gautos džiovinimu purškiant polimerą, pagamintą iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido

5

1.71 g polimero iš 2b pvz. ir Pluronic® F68 (50:50) mišinio ištirpinta 100 ml dichlorometano. Tirpalas buvo išdžiovintas purškiant Büchi 190 mini purkštuvu-džiovintuvu. Įėjimo temperatūra nustatyta 50°C, ir išėjimo temperatūra buvo pamatuota kaip 42°C. Šviesos mikroskopija nustatė mikrodalelių susidarymą.

10

ae) Dalelių, pagamintų iš polimero iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido, apvil-
kimas

15

Dalelės, paruoštos pagal 3c pvz., buvo pakartotinai disperguotos keliuose vandeniniuose skirtingų apvelkančių medžiagų su skirtingomis koncentracijomis tirpaluose, kaip parodyta 5 lentelėje. Šviesos mikroskopija parodė pagerintą išsklaidymą su sumažinta agregacijos tendencija.

20

5 Lentelė

25

Apvelkanti medžiaga	Koncentracija [(sv./sv.)%]
Tween® 60	0.1, 0.5
Natrio heksadekanoatas	0.1, 0.5
Cetilo trimetilo amonio chloridas	0.1, 0.5
Kollidon® 30 (Polivinilo pirolidonas)	0.2, 1.0
Cremorphor® RH 40	0.2, 1.0
Pluronic® F68	1.0

af) Pluronic® F68 apvilktos dalelės iš polimero iš metilo metakrililoiloksimetilo karbonato

Polimeras, pagamintas iš metilo metakriloiloksimetilo karbonato (2i pvz., 0.9 g) ištirpinamas toluene (9 ml). Pridedama vandens (30 ml), turinčio cetilo trimetilo amonio chlorido (0.4 g,) ir mišinys homogenizuojamas, naudojant Ystral® homogenizatorių. Emulsija džiovinama šaldant 24 valandas. Gautos dalelės kelis kartus perplaunamos su distiliuotu vandeniu, kad būtų pašalinta paviršiaus aktyvi medžiaga. Po paskutinio perplovimo dalelės yra džiovinamos šaldant 24 valandas.

10

4 PAVYZDYS - Akustiniai charakterizavimai

Bendra procedūra

15 Polimero dalelių, paruoštų pagal 3 pvz., sausi milteliai buvo vėl disperguoti vandeniniame tirpiklyje, kratant laboratoriniu kratytuvu 12-16 valandų. Patikrinimas šviesos mikroskopija nustatė dalelių dispersijų susidarymą. Dalelės pasklido greitai, kaip ir buvo tikimasi iš dujų turinčių dalelių.

Aukščiau paminėtų suspensijų akustinis efektas buvo gautas, matuojant ultragarsinį perdavimą per skirtingų koncentracijų (mg/ml) suspensijas vandeniniame nešiklio skystyje, panaudojant 3.5 MHz plačiajuostį daviklį impulso atspindžio metode. Grynas nešiklio skystis buvo panaudotas kaip standartas, ir matavimai buvo atliekami pagal atskiedimą, kur pradinė medžiaga buvo nuosekliai atskiedžiama su nešiklio skysčiu. Matavimai buvo atliekami, kol signalas buvo sumažintas iki apie 3-5 db/cm. Gauti akustiniai efektai buvo tokio lygio, kad produktai, kaip galima tikėtis, gali būti naudingi kaip ultragarsinės kontrastinės medžiagos. Pagal teorinius nagrinėjimus to paties dydžio ir esant tokiam pat atskiedimui kietos (kaip priešingybė dujų turinčioms) dalelės, turėtų duoti akustinį slopinimą, mažesnę už 0.1 db/cm.

a) Dalelių iš polimero, pagaminto iš metileno dimetakrilato ir stirolo, charakterizavimas

5 Dalelės buvo iš polimero, pagaminto iš metileno dimetakrilato ir stirolo. Produktas parodė stiprų poveikį akustiniam perdavimui, mažėjanti didėjant atsakiedimo tūriui, kaip matyti 1 fig.

10 **b) -i) Įvairių polimero dalelių charakterizavimas**

Rezultatai yra pateikti 6 lentelėje ir 2-9 fig.

6 Lentelė

15

Dalelių iš 3 pavyzdžio akustiniai matavimai

Pavyzdys 4	Dalelės 3 P vz., vand. terpė	Dalelių konc. [mg/ml] prie db/cm	Brėž. nr.
b	b, 0.9% (sv./sv.) NaCl(vand.)	0.9	2
c	c, 0.9% (sv./sv.) NaCl(vand.)	0.2	3
d	d, 0.9% (sv./sv.) NaCl(vand.)	0.5	4
e	h, vanduo	1.0	5
f	i, vanduo	0.9	6
g	y, vanduo	0.1	7
h	z, vanduo	0.5	8
i	ac, HSA/vanduo	2.5	9

20 Akustiniai matavimai pateikiami 3 stulpelyje kaip koncentracijos, kur kontrastinis poveikis matuojamas prie 8 db/cm, t.y. prisotinto signalo pusės. Prie didesnių koncentracijų signalo intensyvumas didėjo, kol buvo stebimas prisotinimas.

5 PAVYZDYS - Charakterizacija organizme

Bendra metodika

5 Polimero dalelių, aprašytų 3 pavyzdyje, sausi milteliai buvo vėl disperguoti steriliame 0.9 (sv./sv.) % NaCl (vand.) tirpale, kratant laboratoriniu kratytuvu 12-16 valandų. Dispersijos buvo įleistos Šinšilų veislės triušiams, ir buvo matuojama, panaudojant Doplerio būdą, kur ultragarso bandinys buvo uždėtas tiesiog ant miego arterijos ir apatinės tuščiosios venos. Dalelių dispersijos buvo įleistos į ausies veną. Buvo registruojamas signalo aukštis ir trukmė. Gauti signalų aukščiai buvo dideli, tuo parodydami stiprų ultragarso kontrastinį efektą organizme visoms dispersijoms. Ilga signalų trukmė rodo, kad stabilumas organizme yra geras.

7 Lentelė

20

Polimero dalelių charakterizacijos organizme. Dozės pateiktos μm dalelių kūno svorio kg. Signalo intensyvumas matuojamas doplerio vienetais (DU)

Pavyz- dys 5	Dale- lės 3 pvz.	Konc., mg/ml	Dozė, $\mu\text{g/kg}$	Arterija		Vena	
				Pikas, DU	Trukmė , s	Pikas, DU	Trukmė , s
a	b	4.8	320	0.5			
b(i)	c	4.6	307	1.9	6	0.8	
b(ii)	c	4.6	767	5.6	39	2.8	
c	d	3.7	247	0.6			
d(i)	i	2.1	139	1.7	5		
d(ii)	i	2.1	347	3.2	13	1.2	70
d(iii)	i	2.1	693	3.1	10	2.1	120
e(i)	h	2.0	136	0.5			
e(ii)	h	2.0	340	1.0	5		
e(iii)	h	2.0	680	1.4	5	0.7	

Pavyzdys 5	Dalelės 3 pvz.	Konc., mg/ml	Dozė, µg/kg	Arterija		Vena	
				Pikaso, DU	Trukmė, s	Pikaso, DU	Trukmė, s
f(i)	y	2.1	140	2.8	8	0.5	
f(ii)	y	2.1	350	3.7	11	0.8	44
f(iii)	y	2.1	700	5.3	33	0.8	74
g(i)	z	2.0	133	1.6	7	0	
g(ii)	z	2.0	333	3.6	32	0.7	74
g(iii)	z	2.0	666	5.3	79	1.6	99

6 PAVYZDYS Bioskilimo tyrimai

a) Polimero iš metakriloiloksimetilo benzoato fermentu katalizuota hidrolizė

50 mg polimero (2r pvz.) bandinių, kaip smulkiai sutrintų miltelių, ir 20 ml 0.9% vandeninio NaCl buvo pridėta į kiekvieną iš trijų reakcijos buteliukų. Į vieną buteliuką taip pat buvo pridėta 0.1 ml esterazės iš kiaulės kepenų 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Sigma E-3128, 250U). Į kitą buteliuką buvo pridėta 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Panaudojant pH-stat(Radiometrą), pH kiekviename iš buteliukų buvo palaikomas pastovus apie 8, pridedant 0.1 M NaOH. Matuojant NaOH suvartojimą, buvo paskaičiuoti hidrolizės greičiai. Per 45 valandas 37°C temperatūroje buvo rasta, kad polimero hidrolizė su esteraze buvo 11 kartų greitesnė už bandinio su $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ be esterazės. Bandinyje, turinčiame polimerą 0.9% NaCl tirpale, hidrolizės nerasta (žiūr. 10 brėž.).

8 Lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas buteliuke, turinčiame polimerą
ir esterazę su 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20-tyje ml 0.9%
NaCl tirpalo

Laikas, min.	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris
0	8.00	0.000
100	8.00	0.080
220	8.00	0.142
355	8.00	0.239
2670	8.00	1.101
2710	8.00	1.105

9 Lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas buteliuke, turinčiame 0.1 ml
3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20-tyje ml 0.9% NaCl tirpalo

Laikas, min.	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris, ml
0	8.00	0.000
120	8.00	0.012
240	8.00	0.030
4316	8.00	0.130

10 Lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas buteliuke, turinčiame polimerą
20-tyje ml 0.9% NaCl tirpalo

Laikas, min.	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris, ml
0	8.4	0
115	8.0	0.002
250	8.0	0.002
300	8.0	0.002
1600	8.0	0.002

b) Polimero iš metileno bis(16-hidroksiheksadekanoato) ir adipoilo chlorido fermentu katalizuota hidrolizė

50 mg polimero (2b pvz.) bandinių, kaip smulkiai sutrintų miltelių, ir 20 ml 0.9% vandeninio NaCl buvo pridėta į kiekvieną iš trijų reakcijos buteliuką. Į vieną buteliuką taip pat buvo pridėta 0.1 ml esterazės iš kiaulės kepenų 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Sigma E-3128, 250U). Į kitą buteliuką buvo pridėta 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Panaudojant pH-stat(Radiometrą), pH kiekviename iš buteliukų buvo palaikomas pastovus apie 8, pridedant 0.1 M NaOH. Matuojant NaOH suvartojimą, buvo paskaičiuoti hidrolizės greičiai. Per 44 valandas 37°C temperatūroje buvo rasta, kad polimero hidrolizė su esteraze buvo 10 kartų greitesnė už bandinio su $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ be esterazės. Bandinyje, turinčiame polimerą 0.9% NaCl tirpale, hidrolizės nerasta (žiūr. 11 brėž.).

11 Lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas buteliuke, turinčiame polimerą ir esterazę su 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20-tyje ml 0.9% NaCl tirpalo

Laikas, min.	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris, ml
0	8.00	0.000
135	8.00	0.058
255	8.00	0.134
1240	8.00	0.431
1705	8.00	0.602
2635	8.00	1.026
2665	8.00	1.034

12 Lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas buteliuke, turinčiame 0.1 ml
3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 20-tyje ml 0.9% NaCl tirpalo

5

Laikas, min.	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris, ml
0	8.00	0.000
120	8.00	0.012
240	8.00	0.030
4316	8.00	0.130

13 Lentelė

0.1 M NaOH suvartojimas buteliuke, turinčiame polimerą
20-tyje ml 0.9% NaCl tirpalo

10

Laikas, min.	pH	Pridėto 0.1 M NaOH tūris, ml
0	8.4	0.002
50	7.9	0.002
145	7.9	0.002
235	7.9	0.002

LITERATŪRA

15

1.Folkman M., Lund F. J., Synthesis 1990, p. 1159.

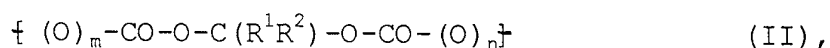
2.Benneche T., Strande P., Wiggen U., Acta Chem. Scand.
43, 1988, p. 74.

20

3.Stroholm J., Kopecek J., Angew. Macromol. Chemie 70,
1978, p. 109.

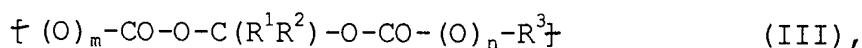
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kontrastinė medžiaga, susidedanti iš dujų turinčio arba dujas generuojančio polimero mikrodalelių ir/arba
5 mikropūslelių, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimeras yra biosuskaldomas polimeras, turintis elementų pagal (II) formulę



10 kurioje R^1 ir R^2 kiekvienas yra vandenilio atomas arba prie anglies prijungta vienvaleinė organinė grupė, arba R^1 ir R^2 kartu sudaro prie anglies prijungtą divalentę organinę grupę, ir m bei n, kurie yra tie patys arba skirtingi, kiekvienas yra nulis arba vienetasis.

15 2. Kontrastinė medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimeras turi elementus pagal (III) formulę



20 kurioje m, n, R^1 ir R^2 yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte, ir R^3 yra divalentė organinė grupė.

25 3. Kontrastinė medžiaga pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad R^3 yra alkileno arba alkenileno grupė, turinti iki 20 anglies atomų; cikloalkileno grupė, turinti iki 10 anglies atomų; arilalkileno grupė, turinti iki 20 anglies atomų; arileno grupė, turinti iki 20 anglies atomų; heterociklinė grupė, turinti iki 20 anglies atomų ir vieną ar daugiau heteroatomų, parinktų iš O, N ir S; ir bet kuri iš prieš einančių grupių, turinčių vieną ar daugiau funkcionalinių pakaitalų ir/arba įterpta anglies grandinėje ir/arba užbaigta vienu ar daugiau
35 heteroatomų.

4. Kontrastinė medžiaga pagal 2 arba 3 punktą, b e -
s i s k i r i a n t i tuo, kad R^3 yra prie anglies
prijungta divalentė organinė grupė.

5

5. Kontrastinė medžiaga pagal 2 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad R^3 yra polimerinė grupė.

10

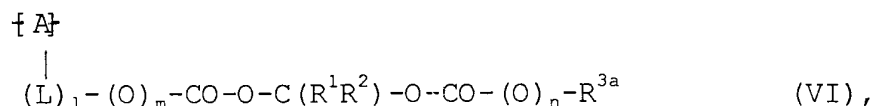
6. Kontrastinė medžiaga pagal bet kurią iš 2-5 punktų,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimeras yra
blokinis kopolimeras arba skiepytas kopolimeras.

15

7. Kontrastinė medžiaga pagal bet kurią iš prieš tai
einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
(II) formulės elementai jungia polimero grandines
skersiniu ryšiu.

20

8. Kontrastinė medžiaga pagal 1 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad polimeras yra vandenyje netirpus
ir turi elementų pagal (VI) formulę



25

kurioje m , n , R^1 ir R^2 yra tokie, kaip apibrėžta 1
punkte; A reiškia pasikartojantį nepolipeptidinio
polimero šoninės grandinės elementą; L reiškia
jungiančią grupę; 1 yra nulis arba vienetasis; R^{3a} reiškia
lipofilinę organinę grupę, kur minėta lipofilinė grupė
biosuskaldoma, kad duotų vandenyje tirpų polimerą.

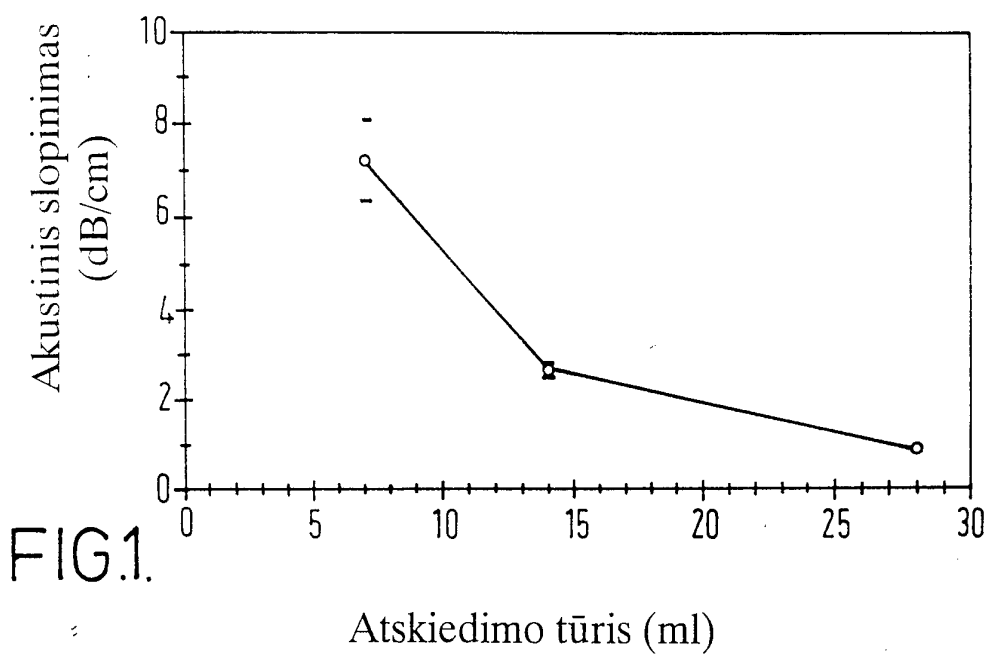
30

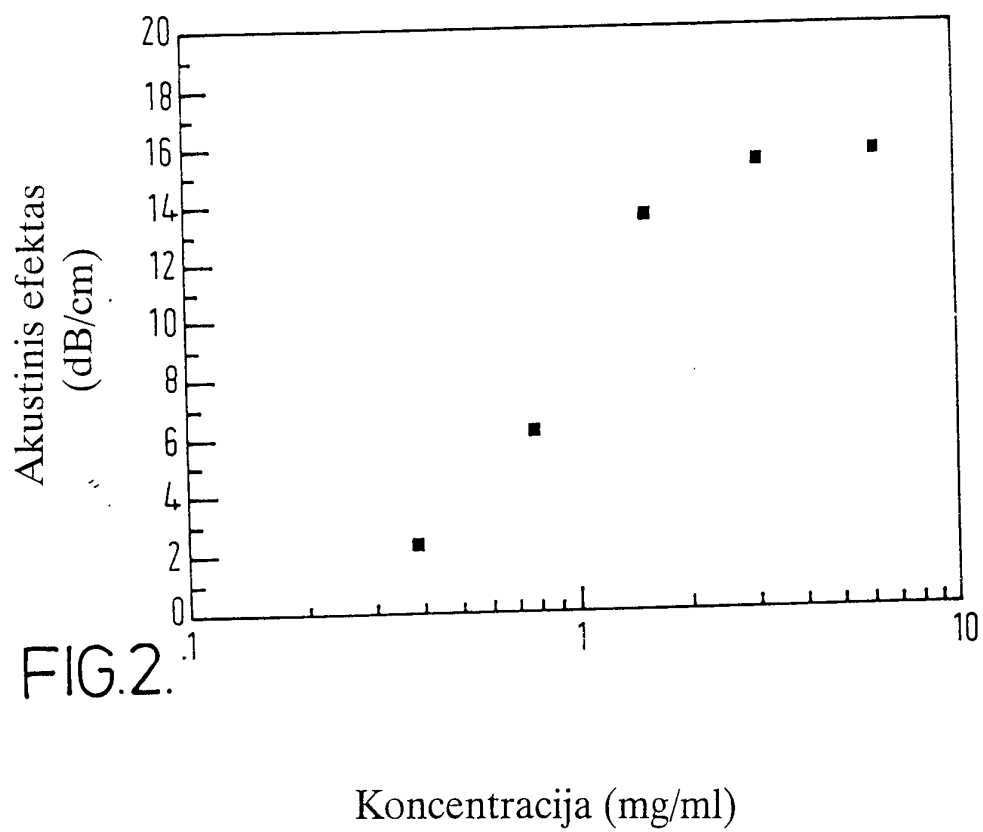
9. Kontrastinė medžiaga pagal 8 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad pasikartojantys elementai A ir
bet kurie kopolimero elementai turi 1-6 anglies atomus,
i kuriuos paprastai įterptas vienas ar daugiau
heteroatomų, parinktų iš O, N ir S ir/arba pakeistų

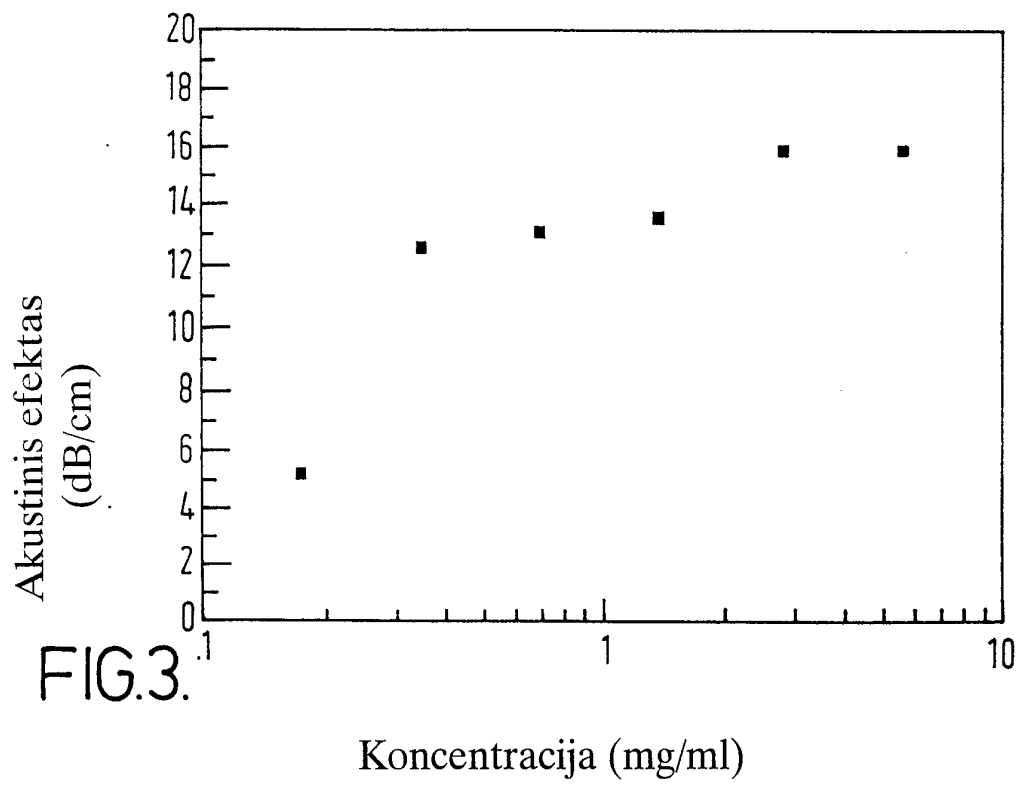
35

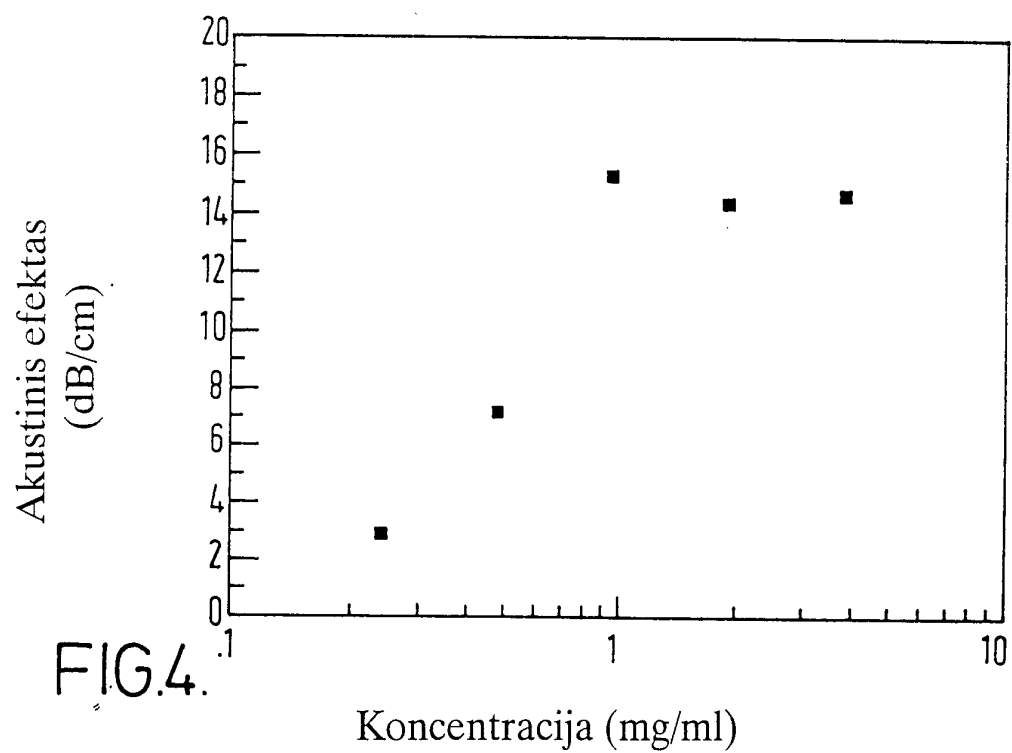
10. Kontrastinė medžiaga pagal 9 punktą, b e s i s -
k i r i a n t i tuo, kad A yra etilenas arba
propilenas.
5
11. Kontrastinė medžiaga pagal bet kurią iš 8-10 punktų,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad L yra C_{1-3} alkileno
grupė, pasirinktinai prijungta ir/arba įterpta prie A
viena ar daugiau okso, karbonilo, oksikarbonilo, imino
10 arba iminokarbonilo grupių.
12. Kontrastinė medžiaga pagal bet kurią iš 8-11 punktų,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad polimeras yra
polisacharidas.
15
13. Kontrastinė medžiaga pagal bet kurią iš prieš tai
einančių punktų, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad R^1
ir R^2 (kai jie ne vandenilis) parenkami iš alifatinių
grupių, turinčių iki 10 anglies atomų, cikloalkilo
20 grupių, turinčių iki 10 anglies atomų, arilalifatinių
grupių, turinčių iki 20 anglies atomų, arilo grupių,
turinčių iki 20 anglies atomų, heterociklinių grupių,
turinčių iki 20 anglies atomų ir vieną ar daugiau
heteroatomų, parinktų iš O, N ir S, ir iš bet kurių
25 prieš tai einančių grupių, turinčių vieną ar daugiau
funkcionalinių pakaitalų.
14. Kontrastinė medžiaga pagal bet kurią iš 8-13 punktų,
b e s i s k i r i a n t i tuo, kad R^{3a} yra organinė
30 grupė, kaip apibrėžta R^1 ir R^2 12 punkte.
15. Kontrastinės medžiagos pagal bet kurią iš 1-14
punktų panaudojimas diagnostiniame atvaizdavime.
- 35 16. Kontrastinės medžiagos pagal bet kurią iš 1-14 punk-
tų panaudojimas diagnostiniame ultragarsiniame atvaiz-
davime.

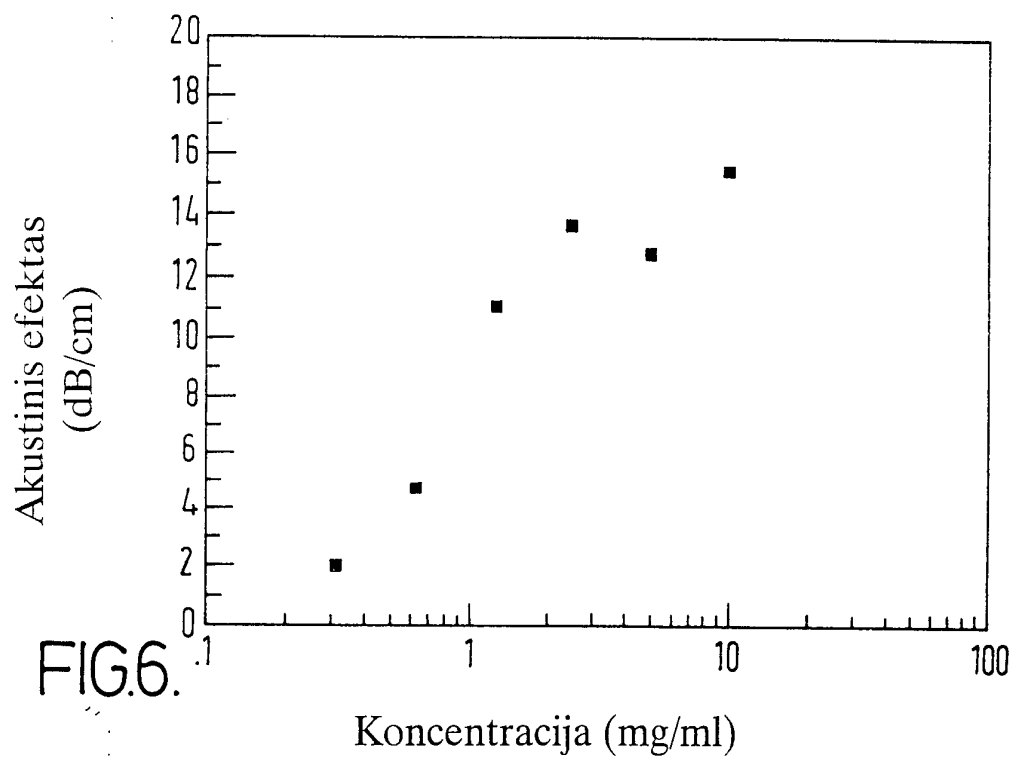
17. Kontrastinės medžiagos pagal bet kuri iš 1-14 punktų panaudojimas magnetinio rezonanso atvaizdavime.

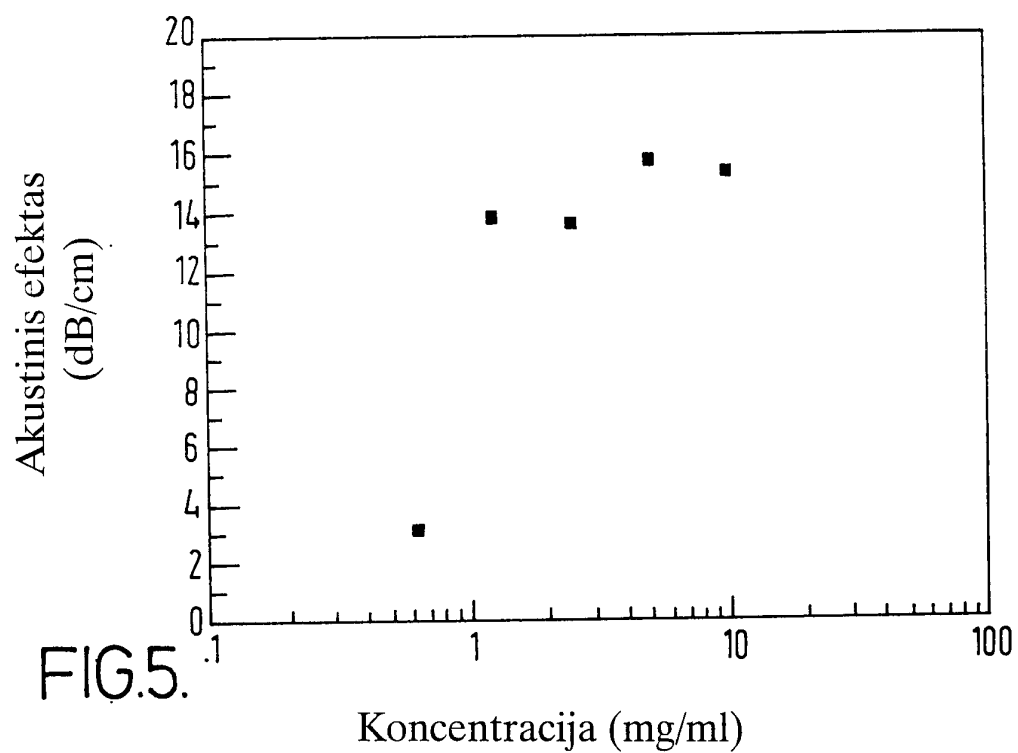


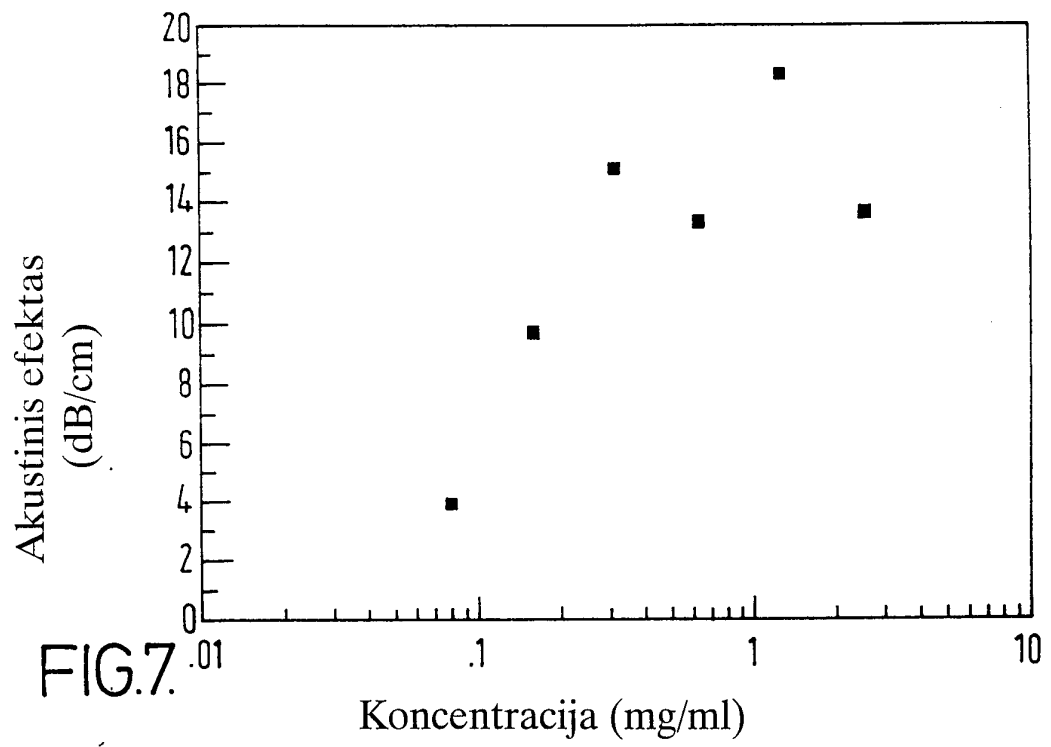












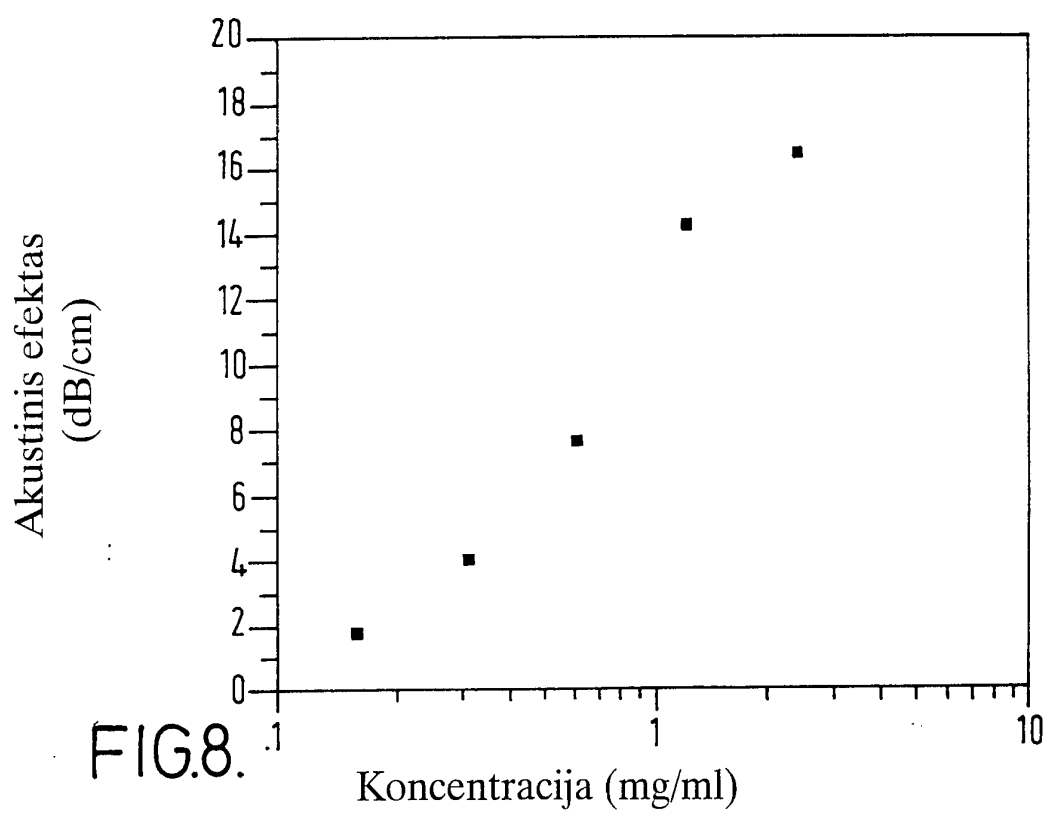


FIG.9.

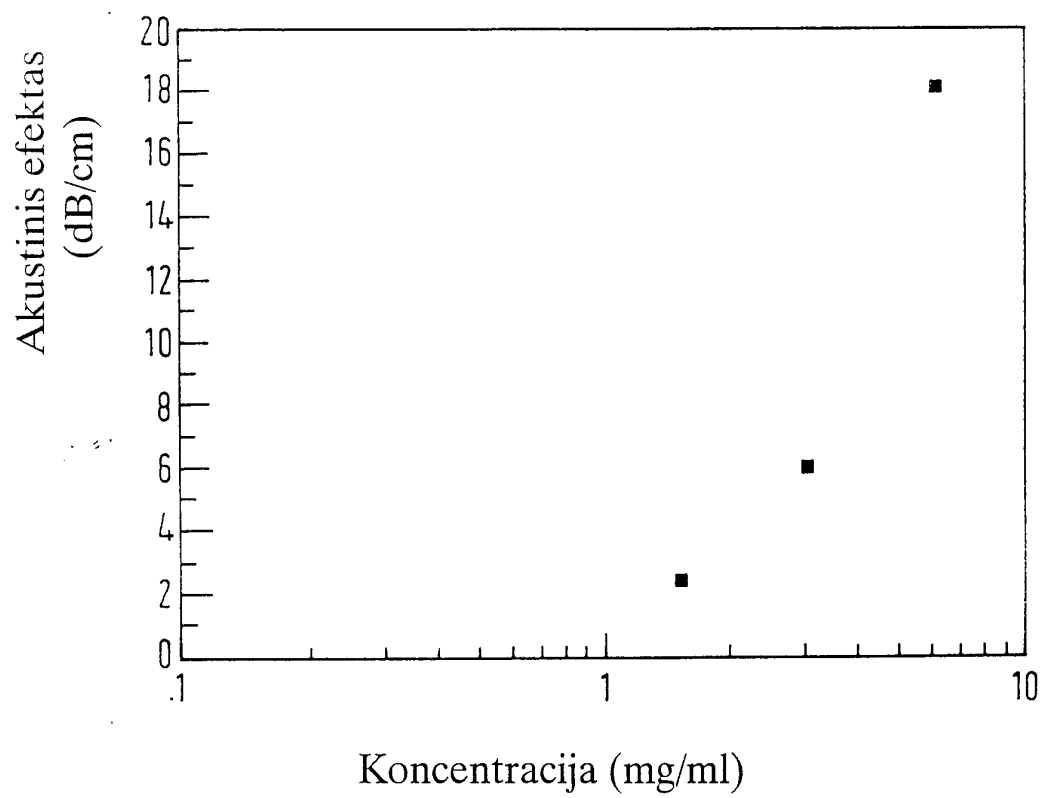


FIG.10.

0,1 M NaOH suvartojimas 20-tyje ml 0,9% NaCl tirpale, turinčiame

- a) polimerą ir esterazę su 0,1 ml 3,2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$;
- b) 0,1 ml 3,2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$;
- c) tik polimerą

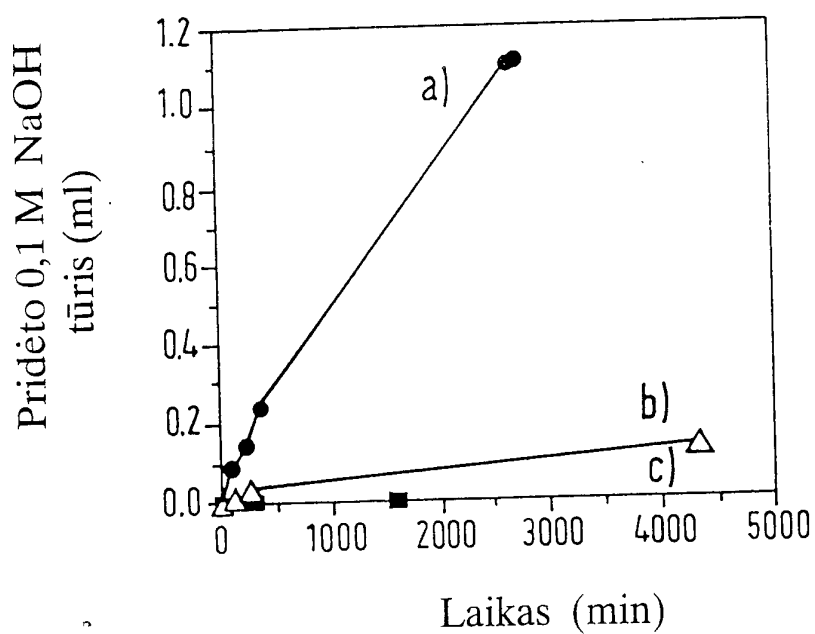


FIG.11.

0,1 M NaOH suvartojimas 20-tyje ml 0,9% NaCl tirpalo, turinčio

a) polimerą ir esterazę su 0,1 ml 3,2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$;

b) 0,1 ml 3,2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$;

c) tik polimerą

