Uniwersytet w Białymstoku

Wydział Biologiczno-Chemiczny

Karolina Halina Markiewicz

Zastosowanie polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją do otrzymywania magnetycznych materiałów polimerowo-nieorganicznych

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. Agnieszka Z. Wilczewska

Białystok, 2017

Składam serdeczne podziękowania promotorowi niniejszej rozprawy doktorskiej **dr hab. Agnieszce Z. Wilczewskiej** za nieocenioną, wieloletnią opiekę naukową oraz okazywane mi wsparcie i życzliwość.

Dziękuję **prof. dr hab. Krzysztofowi Winklerowi** za pomoc i życzliwość w trakcie wykonywania pracy doktorskiej.

Dziękuję **prof. Mathiasowi Destarac, prof. Simonowi Harrissonowi** oraz **prof. Jean-Danielowi Marty** za umożliwienie mi pracy w ich grupie badawczej przez okres 5 miesięcy, a tym samym za możliwość realizacji części badań zawartych w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Dziękuję **koleżankom i kolegom z Zakładu Chemii Produktów Naturalnych**, a w szegółności: **mgr Iwonie Misztalewskiej**, **dr hab. Izabelli Jastrzębskiej**, **dr Agnieszce Hryniewickiej**, a także **dr Elżbiecie Regulskiej** i **dr Alix Poinso** za życzliwość i przyjazną atmosferę pracy.

~ ~ ~

Serdecznie dziękuję **Mężowi Kamilowi** za wsparcie i wyrozumiałość.

~ Autorka ~

Niniejsza praca doktorska powstała dzięki finansowemu wsparciu:

- Narodowego Centrum Nauki (grant PRELUDIUM, 2014/13/N/ST5/01563, kierownik Karolina H. Markiewicz).
- Narodowego Centrum Nauki (grant OPUS, 2011/03/B/ST5/02691, kierownik dr hab. Agnieszka Z. Wilczewska).
- Narodowego Centrum Nauki (grant OPUS, 2011/01/B/ST5/0627, kierownik prof. dr hab. Krzysztof Winkler).
- Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) oraz francuskiego Ministerstwa Spraw Zagranicznych i Ministerstwa Szkolnictwa Wyższego i Badań (Program POLONIUM im. Huberta Curien, projekt nr 33550DZ).

~ ~ ~

Realizacja niniejszej pracy doktorskiej była możliwa dzięki współpracy z następującymi ośrodkami naukowo-badawczymi:

- Laboratorium IMRCP (Laboratoire des Interactions Moléculaires et Réactivité Chimique et Photochimique), Uniwersytet Paula Sabatier, Tuluza, Francja (prof. Mathias Destarac, prof. Simon Harrisson, prof. Jean-Daniel Marty);
- Samodzielną Pracownią Technik Mikrobiologicznych i Nanobiomedycznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku (dr Katarzyna Niemirowicz);
- Wydziałem Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński (dr Anna M. Majcher).

SPIS TREŚCI

WPROWADZENIE 9

CEL PRACY 11

CZĘŚĆ LITERATUROWA

ROZDZIAŁ 1 Polimeryzacja rodnikowa z odwracalną dezaktywacją 13

1.1. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa vs. polimeryzacja rodnikowa z odwracalną dezaktywacją 13

1.2. Metody polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją 16

1.3. Polimeryzacja z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (RAFT) 21

1.3.1. Mechanizm polimeryzacji RAFT 21

1.3.2. Inicjatory polimeryzacji RAFT 22

1.3.3. Monomery stosowane w polimeryzacji RAFT 23

1.3.4. Czynniki przeniesienia łańcucha RAFT 24

1.3.5. Warunki polimeryzacji RAFT 29

1.3.6. Kierunki badań związanych z polimeryzacją RAFT 30

ROZDZIAŁ 2 Magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne 31

2.1. Nanocząstki tlenków żelaza 31

2.2. Magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne 32

2.3. Wykorzystanie polimeryzacji RAFT do otrzymywania magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych 32

2.3.1. Strategia „szczepienia od”/polimeryzacja inicjowana na powierzchni cząstek (GF/SIP) 35

2.3.1.1. Polimeryzacja z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych inicjatorami polimeryzacji (GF-I) 36

2.3.1.2. Polimeryzacja z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych czynnikiem przeniesienia łańcucha (GF-CTA) 37

2.3.2. „Szczepienie do” (GT) 45

2.3.3. „Szczepienie przez” 61

2.3.4. Formowanie *in situ* 63

PODSUMOWANIE CZĘŚCI TEORETYCZNEJ 71

CZĘŚĆ BADAWCZA

ROZDZIAŁ 3 Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych metodą „szczepienia od" (I) 73

3.1. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych Fe_3O_4 73

3.2. Otrzymywanie powłoki krzemoorganicznej 78

3.3. Immobilizacja ditiowęglanu na powierzchni cząstek Fe_3O_4@SiO_2-NH_2 81

3.4. Polimeryzacja RAFT/MADIX handlowo dostępnych monomerów 82

3.5. Synteza monomerów winylowych o właściwościach kompleksujących 91

3.6. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa zsyntezowanych monomerów 93

3.7. Polimeryzacja RAFT/MADIX zsyntezowanych monomerów 95

3.8. Polimeryzacja RAFT/MADIX zsyntezowanych monomerów na cząstkach magnetycznych Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt 97

3.9. Kompleksowanie jonów palladu(II) 101

ROZDZIAŁ 4 Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych metodą „szczepienia od" (II) 105

4.1. Otrzymywanie złotej powłoki wokół cząstek magnetycznych 105

4.2. Synteza czynnika przeniesienia łańcucha polimeryzacji RAFT/MADIX 107

4.3. Polimeryzacja RAFT/MADIX z użyciem zsyntezowanego ditiowęglanu 107

4.4. Immobilizacja zsyntezowanego ditiowęglanu na cząstkach Fe_3O_4@Au 109

4.5. Polimeryzacja RAFT/MADIX na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt 111

4.6. Badania biologiczne 119

ROZDZIAŁ 5 Otrzymywanie magnetycznych nanohybryd organiczno-nieorganicznych metodą formowania *in situ* 123

5.1. Formowanie *in situ* 123

5.2. Formowanie nanocząstek tlenków żelaza w obecności handlowo dostępnych kopolimerów blokowych 125

5.3. Synteza polimerów i kopolimerów blokowych zawierających blok poli(kwasu winylofosfonowego) 127

5.4. Formowanie nanocząstek tlenków żelaza w obecności zsyntezowanych polimerów i kopolimerów blokowych 131

5.5. Badanie wpływu stężenia kopolimeru na wielkość nanocząstek magnetycznych 141

5.6. Badanie mechanizmu preorganizacji 145

5.7. Badanie aktywności hemolitycznej wybranych kopolimerów oraz magnetycznych nanohybryd polimerowo-nieorganicznych 147

PODSUMOWANIE I WNIOSKI 149

CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

ROZDZIAŁ 6 Aparatura naukowo-badawcza 151

ROZDZIAŁ 7 Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych metodą „szczepienia od" 157

7.1. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych Fe_3O_4 (1) 157

7.2. Otrzymywanie cząstek $Fe_3O_4@SiO_2$-NH_2 (2) 157

7.3. Otrzymywanie cząstek $Fe_3O_4@SiO_2$-Br (3) 158

7.4. Otrzymywanie cząstek $Fe_3O_4@SiO_2$-SC(S)OEt (4) 158

7.5. Polimeryzacja RAFT/MADIX handlowo dostępnych monomerów inicjowana na powierzchni cząstek $Fe_3O_4@SiO_2$-SC(S)OEt (5-13) 159

7.6. Kopolimeryzacja blokowa akrylanu butylu (14) 160

7.7. Kopolimeryzacja blokowa styrenu (15) 161

7.8. Rozpuszczanie rdzeni magnetycznych (5a-7a, 11a-13a) 161

7.9. Synteza monomerów (17, 18) 162

7.9.1. Synteza tiosemikarbazonu benzaldehydu (16) 162

7.9.2. Synteza winylowej pochodnej tiosemikarbazonu benzaldehydu (17) 162

7.9.3. Synteza soli winylowej pochodnej tiosemikarbazonu benzaldehydu (18) 163

7.10. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa monomerów **17** i **18** (19-20) 163

7.11. Synteza ditiowęglanu *O*-etylowo-*S*-(1-metoksykarbonylo)etylowego (21) 164

7.12. Polimeryzacja RAFT/MADIX monomerów **17** i **18** (22-23) 165

7.13. Polimeryzacja monomerów **17** i **18** na powierzchni cząstek **4** (24-25) 165

7.14. Kompleksowanie jonów palladu(II) przez monomery **17** i **18** (26, 27) 166

7.15. Kompleksowanie jonów palladu(II) przez cząstki **24a** i **25** (28, 29) 166

7.16. Otrzymywanie złotej powłoki wokół cząstek magnetycznych Fe_3O_4@Au (30) 167

7.17. Synteza mediatora polimeryzacji RAFT/MADIX (33) 167

7.17.1. Synteza związku **31** 167

7.17.2. Synteza związku **32** 167

7.17.3. Synteza związku **33** 168

7.18. Polimeryzacja RAFT/MADIX styrenu z wykorzystaniem zsyntezowanego ditiowęglanu **33** (34a-c) 169

7.19. Polimeryzacja RAFT/MADIX akrylanu etylu z wykorzystaniem zsyntezowanego ditiowęglanu **33** (35a-c).....169
7.20. Immobilizacja ditiowęglanu **33** na cząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au (36).....172
7.21. Polimeryzacja styrenu na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt (37-39).....172
7.22. Rozpuszczanie rdzeni magnetycznych (37a-39a).....173
7.23. Polimeryzacje zsyntezowanych monomerów **17** i **18** na cząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt (40-43).....173
ROZDZIAŁ 8 Otrzymywanie nanohybryd polimerowo-nieorganicznych metodą formowania *in situ*.....175
8.1. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych stabilizowanych kopolimerami blokowymi $PNIPAM_{24k}$-*b*-PAA_{10k} (44a-44f) oraz PEG_{6k}-*b*-PAA_{3k} (45a-45f).....175
8.2. Synteza makroczynników przeniesienia łańcucha PEG_{2k}-SC(S)OEt (46) oraz PEG_{5k}-SC(S)OEt (47).....176
8.2.1. Synteza makroczynnika PEG_{2k}-SC(S)OEt (46).....176
8.2.2. Synteza PEG_{5k}-SC(S)OEt (47).....177
8.3. Synteza kopolimerów blokowych PEG-*b*-PVPA i PEG-*b*-PAA (48-55).....177
8.4. Synteza kwasu 2-((etoksytiokarbonylo)tio)propionowego (56).....180
8.5. Polimeryzacja RAFT/MADIX kwasu winylofosfonowego (57-59).....180
8.6. Formowanie nanocząstek magnetycznych stabilizowanych zsyntezowanymi polimerami i kopolimerami blokowymi (60-64).....182
8.7. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych stabilizowanych kopolimerem PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ (65a-65f).....184
STRESZCZENIE.....185
WYKAZ SKRÓTÓW.....187
SPIS RYSUNKÓW.....193
SPIS SCHEMATÓW.....197
SPIS TABEL.....199
DOROBEK NAUKOWY AUTORA.....203
LITERATURA.....207

WPROWADZENIE

Od ponad dwóch dekad prowadzone są badania, których celem jest wykorzystanie właściwości nanocząstek tlenków żelaza (głównie magnetytu - $FeO \cdot Fe_2O_3$ i maghemitu - γ-Fe_2O_3) w syntezie organicznej (jako nośników katalizatorów), w ochronie środowiska (w systemach oczyszczania wód) oraz w biomedycynie (w hipertermii, w systemach dostarczania leków, w magnetycznym rezonansie jądrowym, w nowoczesnej terapii przeciwnowotworowej i przeciwdrobnoustrojowej). Możliwość tak szerokiego zastosowania nanocząstek tlenków żelaza wynika z ich wyjątkowych właściwości m.in.: superparamagnetyzmu, dużej powierzchni właściwej oraz reaktywności.

Podstawowym problemem związanym z zastosowaniem nanocząstek magnetycznych jest ich tendencja do aglomeracji i samoistnej separacji w roztworach wodnych i organicznych. Tendencja ta wynika z silnych oddziaływań dipolowych między cząstkami, których przyczyną jest wysoka wartość stosunku powierzchni do objętości. Rozwiązaniem tego problemu jest modyfikacja powierzchni nanocząstek, która zapobiega aglomeracji oraz wprowadza grupy funkcyjne mające istotny wpływ na właściwości nanocząstek (np. dyspergowalność w rozpuszczalnikach). Ponadto, funkcjonalizacja powierzchni cząstek umożliwia przyłączanie kolejnych molekuł (np. substancji wykazujących aktywność biologiczną, farmakologiczną lub katalityczną) zwiększając spektrum ich potencjalnych zastosowań.

Do modyfikowania powierzchni nanocząstek wykorzystuje się substancje nieorganiczne np. metale, związki krzemu, węgiel oraz związki organiczne, spośród których największe znaczenie mają polimery. Obecnie znane metody polimeryzacji stanowią doskonałe narzędzia do syntezy związków wielkocząsteczkowych o określonej architekturze (homopolimery, kopolimery blokowe, polimery gwiaździste) i właściwościach (hydrofilowych, hydrofobowych). Możliwość syntezowania powłok polimerowych o określonych parametrach pozwala sterować niektórymi z właściwości hybryd polimerowo-nieorganicznych. Ponadto, odpowiednio zaprojektowane powłoki polimerowe mogą zwiększać biokompatybilność i odporność nanocząstek na warunki środowiska (pH, wilgoć), zapewniać im właściwości kompleksujące lub aktywność biologiczną, prowadząc do otrzymania multifunkcyjnych systemów organiczno-nieorganicznych.

Układy hybrydowe zbudowane z cząstek nieorganicznych oraz polimerów mogą być otrzymane na drodze: (a) „szczepienia od” (ang. *grafting from*), czyli polimeryzacji

inicjowanej na powierzchni (ang. *surface-initiated polymerization*) cząstki; (b) „szczepienia do" (ang. *grafting to*), czyli modyfikacji powierzchni cząstek łańcuchami polimerowymi na skutek wytworzenia wiązania kowalencyjnego bądź adsorpcji fizycznej; (c) „szczepienia przez" (ang. *grafting through*), czyli polimeryzacji monomeru w obecności cząstek sfunkcjonalizowanych grupami zdolnymi do polimeryzacji oraz (d) formowania *in situ,* które polega na wytrącaniu cząstek w obecności polimeru.

Polimeryzacja RAFT/MADIX (ang. *reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization/macromolecular design by interchange of xanthates*) jest jedną z metod polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją łańcucha (RDRP, ang. *reversible deactivation radical polymerization)*, która pozwala otrzymać polimery o zdefiniowanej masie cząsteczkowej, wąskim rozkładzie mas cząsteczkowych oraz złożonej strukturze (np. kopolimery blokowe). Technika ta oparta jest na odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniu ditiowęglanu (ksantogenianu) podczas etapu propagacji. Metoda RAFT/MADIX pozwala na otrzymanie polimerów z wielu typów monomerów winylowych, w rozpuszczalnikach organicznych i w wodzie, w łagodnych warunkach (ciśnienie i temperatura). Czynniki przeniesienia łańcucha polimeryzacji RAFT/MADIX – ditiowęglany (ksantogeniany) – wykazują tolerancję w stosunku do szeregu zawartych w monomerach grup funkcyjnych (np. karboksylowych, sulfonowych, fosfonowych, amoniowych oraz hydroksylowych), a szybkość polimeryzacji jest praktycznie niezależna od początkowego stężenia ditiowęglanu. Z tego względu, polimeryzacja RAFT/MADIX jest jednym z lepszych rozwiązań w syntezie układów polimerowych o ściśle zdefiniowanych właściwościach, ze szczególnym naciskiem na procesy otrzymywania materiałów organiczno-nieorganicznych.

Pomimo bogatej literatury dotyczącej uzyskiwania hybryd organiczno-nieorganicznych, poszukiwanie coraz lepszych metod ich otrzymywania ma ogromne znaczenie. Wykorzystanie metod polimeryzacji rodnikowej pozwalających na uzyskanie powłok polimerowych o zdefiniowanym składzie i budowie oraz różnych metod tworzenia hybryd organiczno-nieorganicznych, w połączeniu z możliwością projektowania monomerów o oryginalnych właściwościach jest drogą, która może doprowadzić do otrzymania magnetycznych materiałów polimerowo-nieorganicznych o nowych, interesujących właściwościach i szerokiej gamie zastosowań.

CEL PRACY

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest opracowanie metod otrzymywania magnetycznych materiałów typu nieorganiczny rdzeń – powłoka polimerowa z wykorzystaniem polimeryzacji rodnikowej RAFT/MADIX (polimeryzacji rodnikowej z udziałem ditiowęglanów) oraz dwóch strategii: „szczepienia od" oraz „formowania *in situ"*.

Ze względu na zastosowanie dwóch strategii modyfikacji nanocząstek magnetycznych polimerami, opisane w rozprawie badania można podzielić na dwie części. Celem pierwszej części jest opracowanie metody otrzymywania nanocząstek magnetycznych z powłokami polimerowymi z wykorzystaniem strategii „szczepienia od". Strategia ta polega na zmodyfikowaniu powierzchni nanomateriału grupami funkcyjnymi zdolnymi do zainicjowania i propagacji reakcji polimeryzacji. W efekcie zastosowania takiego podejścia, wzrost łańcuchów polimerowych następuje na powierzchni materiału. Szczegółowe cele badawcze, które zostały postawione w tej części rozprawy zakładają: (1) sfunkcjonalizowanie nanocząstek magnetycznych grupami ditiowęglanowymi, które są mediatorami polimeryzacji RAFT/MADIX; (2) przeprowadzenie reakcji polimeryzacji rodnikowych RAFT/MADIX handlowo dostępnych monomerów winylowych na powierzchni otrzymanych magnetycznych czynników przeniesienia łańcucha; (3) zbadanie możliwości kontrolowania grubości powłok polimerowych budowanych wokół nanocząstek magnetycznych za pomocą polimeryzacji RAFT/MADIX. Ponadto, celem tej części rozprawy doktorskiej jest (4) zaprojektowanie i zsyntezowanie nowego monomeru winylowego o potencjalnych właściwościach kompleksujących oraz (5) polimeryzacja RAFT/MADIX tego monomeru na powierzchni nanocząstek magnetycznych, która doprowadzi do otrzymania materiału organiczno-nieorganicznego o właściwościach magnetycznych i kompleksujących.

Celem drugiej części rozprawy doktorskiej jest opracowanie metody otrzymywania nanocząstek magnetycznych z powłokami polimerowymi z wykorzystaniem strategii formowania *in situ*. Cele szczegółowe założone w tej części rozprawy obejmują (1) otrzymanie dihydrofilowych kopolimerów blokowych zawierających blok poli(kwasu winylofosfonowego) metodą RAFT/MADIX oraz (2) ich zastosowanie do formowania nanocząstek magnetycznych o kontrolowanych wymiarach. Ponadto, celem tej części badań jest (3) otrzymanie superparamagnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych, które charakteryzowałyby się dużą stabilnością w roztworach wodnych i fizjologicznych.

Otrzymanie układów hybrydowych posiadających wymienione cechy pozwoliłoby na ich zastosowanie jako czynników kontrastowych w magnetycznym rezonansie jądrowym.

ROZDZIAŁ 1 Polimeryzacja rodnikowa z odwracalną dezaktywacją

1.1. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa vs. polimeryzacja rodnikowa z odwracalną dezaktywacją

Polimeryzacja rodnikowa (RP, ang. *radical polymerization*) to polireakcja łańcuchowa (addycyjna), w której centrami aktywnymi są rodniki, czyli elektrycznie obojętne indywidua chemiczne posiadające niesparowany elektron walencyjny. Polimeryzacja rodnikowa jest najczęściej wykorzystywaną na skalę przemysłową metodą otrzymywania związków wielkocząsteczkowych. Około 50% handlowo dostępnych syntetycznych materiałów polimerowych jest otrzymywane metodą konwencjonalnej RP.[1,2] Do czynników, które decydują o tak dużym zastosowaniu tej metody w przemyśle należą: duża liczba monomerów, które można polimeryzować na drodze reakcji rodnikowych, tolerancja rodników w stosunku do różnych grup funkcyjnych (m.in. karboksylowych, hydroksylowych czy aminowych), łagodne warunki reakcji (temperatura, ciśnienie), możliwość wykorzystania wody i innych rozpuszczalników protycznych jako środowiska reakcji, łatwość wdrożenia technologii do produkcji polimerów oraz wysoka reprodukcyjność.[2,3] Ponadto, polimeryzacja rodnikowa może być przeprowadzona w masie, w roztworze, w zawiesinie, w emulsji, w dyspersji, etc.[4]

W mechanizmie konwencjonalnej polimeryzacji rodnikowej można wyróżnić kilka etapów:

- **generowanie rodników inicjatora**, czyli homolizę związku zdolnego do wytworzenia rodników (inicjatora);
- **inicjację**, czyli przyłączenie pierwszej cząsteczki monomeru do rodnika inicjatora;
- **propagację**, czyli stopniowe przyłączanie kolejnych cząsteczek monomeru do wzrastającego makrorodnika;
- **przeniesienie aktywności łańcucha** na: (1) cząsteczkę inicjatora, monomeru lub rozpuszczalnika, które prowadzi do zakończenia wzrostu danego łańcucha i zainicjowania nowego; (2) cząsteczkę polimeru prowadzące do powstawania rozgałęzionych struktur polimerowych;
- **terminację**, czyli zakończenie łańcucha na drodze reakcji rekombinacji lub dysproporcjonowania dwóch rodników, które prowadzi do powstania „martwego" polimeru.[2]

Szybkość reakcji polimeryzacji (R_p) może być opisana jako funkcja sprawności inicjatora (f), stałej szybkości tworzenia rodnika inicjatora (k_d), stałej szybkości propagacji (k_p) oraz stałej szybkości terminacji (k_t)[1]:

$$R_p = k_p[M]\sqrt{\frac{fk_d[I]}{k_t}} \qquad (1)$$

Zgodnie z równaniem (1) szybkość polimeryzacji rodnikowej jest wprost proporcjonalna do stężenia monomeru ([M]) oraz do pierwiastka kwadratowego ze stężenia inicjatora ([I]). Szybkość polimeryzacji rośnie również ze wzrostem temperatury. Średni stopień polimeryzacji ($\overline{DP}$), który określa średnią masę molową produktu (M_x), jest natomiast wprost proporcjonalny do stężenia monomeru ([M]) i odwrotnie proporcjonalny do pierwiastka kwadratowego ze stężenia inicjatora ([I]). Z powyższych stwierdzeń wynika tzw. paradoks polimeryzacji, który polega na tym, że kontrola średniego stopnia polimeryzacji ($\overline{DP}$), a tym samym średniej masy cząsteczkowej polimeru (M_x), utrudnia lub wyklucza kontrolę rozkładu ciężaru cząsteczkowego produktu (MWD, ang. *molecular weight distribution*). W konwencjonalnej polimeryzacji rodnikowej indeks dyspersyjności $Đ = M_w/M_n$, który definiuje rozkład ciężaru cząsteczkowego produktu wynosi: około 2 przy niskich stopniach konwersji oraz znacznie powyżej 2 w miarę wzrostu stopnia konwersji (na skutek „samoprzyspieszenia" reakcji oraz występowania reakcji przeniesienia aktywności łańcucha na polimer).[2] Produktem konwencjonalnej RP jest zatem populacja makrocząsteczek o losowym rozrzucie mas cząsteczkowych. Wiele z właściwości fizykochemicznych materiału polimerowego zależy od średniej masy cząsteczkowej oraz od rozkładu ciężaru cząsteczkowego łańcuchów polimerowych. Mechanizm i kinetyka konwencjonalnej polimeryzacji rodnikowej (występowanie nieodwracalnych reakcji terminacji oraz przeniesienia centrum aktywnego, mała szybkość etapu inicjacji w stosunku do szybkości etapu propagacji) uniemożliwia otrzymanie polimeru o kontrolowanej masie cząsteczkowej i niskim indeksie dyspersyjności ($Đ < 1{,}2$), a tym samym materiału o zdefiniowanych właściwościach. Ponadto, powstawanie „martwych" łańcuchów na skutek reakcji terminacji uniemożliwia otrzymanie polimerów o zróżnicowanej strukturze, np. kopolimerów blokowych.

Do lat 90-tych XX wieku jedyną metodą polimeryzacji łańcuchowej, która dawała możliwość otrzymania produktu o wąskim rozkładzie mas cząsteczkowych i zróżnicowanej architekturze była odkryta w latach 50-tych przez Michała Szwarca polimeryzacja anionowa.[5–7] W procesach polimeryzacji anionowej reakcje zakończenia i przeniesienia łańcucha są całkowicie wyeliminowane. W konsekwencji, centra aktywne obecne na

końcach łańcuchów polimerowych mogą istnieć teoretycznie nieskończenie długo. W praktyce sprowadza się to do tego, że łańcuchy polimerowe wzrastają do momentu przereagowania wszystkich cząsteczek substratu. Makromolekuły uzyskiwane w wyniku procesu polimeryzacji jonowej są aktywne („żyjące"), co pozwala na wznowienie ich wzrostu poprzez dodanie kolejnej porcji monomeru i umożliwia otrzymanie złożonych struktur polimerowych np. kopolimerów blokowych. Jeśli ponadto, etap inicjacji jest bardzo szybki (inicjator jest zużywany w początkowej fazie procesu) i zachodzi z większą szybkością niż etap propagacji, wówczas uzyskuje się polimery o ściśle określonej masie cząsteczkowej i indeksie dyspersyjności zbliżonym do 1.[1,8]

Produkty uzyskane na drodze polimeryzacji jonowej (np. kopolimery blokowe lub gwiaździste) szybko zyskały na znaczeniu ze względu na ich właściwości fizykochemiczne oraz potencjalne zastosowania. Jednakże zastosowanie żyjącej polimeryzacji jonowej na skalę przemysłową okazało się być trudne z powodu wymagających warunków syntezy m.in. wysokiej czystości monomerów i rozpuszczalników oraz konieczności całkowitego wyeliminowania wilgoci i tlenu, których obecność może skutkować niepożądanymi reakcjami terminacji.[9,10] W wielu przypadkach problemem okazała się również reaktywność wytwarzanych podczas procesu centrów aktywnych (karboanionów lub karbokationów), które ulegają reakcjom z wieloma grupami funkcyjnymi.[3]

Przełomem w dziedzinie chemii polimerów, który nastąpił w latach 90-tych XX wieku, było odkrycie nowych metod polimeryzacji rodnikowej, które pozwalają na syntezę materiałów polimerowych o określonej masie molowej, niskim indeksie dyspersyjności oraz zróżnicowanej strukturze. Metody te opierają się na odwracalnej dezaktywacji centrów aktywnych. Jeśli reakcje dezaktywacji i aktywacji centrów aktywnych są wystarczająco szybkie w porównaniu z propagacją, to wszystkie makrocząsteczki w układzie zachowują zdolność do uczestniczenia w procesie wzrostu łańcucha, choć w danym momencie w reakcji biorą udział tylko te, które istnieją w postaci aktywnej. Skutkiem występowania odwracalnej dezaktywacji centrów aktywnych jest mniejsza szybkość polimeryzacji związana ze zmniejszeniem chwilowego stężenia reaktywnych molekuł. Konsekwencją zmniejszenia stężenia makrorodników w układzie jest z kolei ograniczenie udziału reakcji terminacji, które pozytywnie wpływa na rozkład ciężarów cząsteczkowych polimerów.[8]

Metody, o których mowa powyżej, określa się, zgodnie z rekomendacją Międzynarodowej Unii Chemii Czystej i Stosowanej (IUPAC, ang. *International Union of Pure and Applied Chemistry*), mianem polimeryzacji rodnikowych z odwracalną dezaktywacją (RDRP, ang. *reversible-deactivation radical polymerization*).[11] Zalecenia

IUPAC wskazują, że dotychczas stosowane nazwy tzn.: żyjąca polimeryzacja rodnikowa (LRP, ang. *living radical polymerization*), kontrolowana/żyjąca polimeryzacja rodnikowa (CLRP, ang. *controlled/living radical polymerization*), a także pseudo-żyjąca (ang. *pseudo-living*) czy quasi-żyjąca (ang. *quasi-living*) polimeryzacja rodnikowa są nieprawidłowe i nie powinny być stosowane. Uzasadnieniem takiego stanowiska IUPAC jest pierwotna definicja polimeryzacji żyjącej, czyli polimeryzacji łańcuchowej, w której „nieodwracalne przeniesienie łańcucha i nieodwracalna terminacja (dezaktywacja) łańcucha są nieobecne".[12] Reaktywność chemiczna rodników nie pozwala na całkowite wyeliminowanie tych reakcji, dlatego procesy polimeryzacji rodnikowej nie są „żyjące". Akceptowalne jest używanie terminu "żyjąca polimeryzacja rodnikowa" wyłącznie do opisu hipotetycznego procesu, w którym reakcje terminacji są nieobecne. Używanie terminu „kontrolowana" w odniesieniu do metody polimeryzacji jest z kolei niepoprawne, ponieważ słowo to ma szerokie znaczenie.[13] Przymiotnik „kontrolowana" nie powinien być używany bez określenia konkretnej cechy kinetycznej lub strukturalnej, która podlega kontroli.[12]

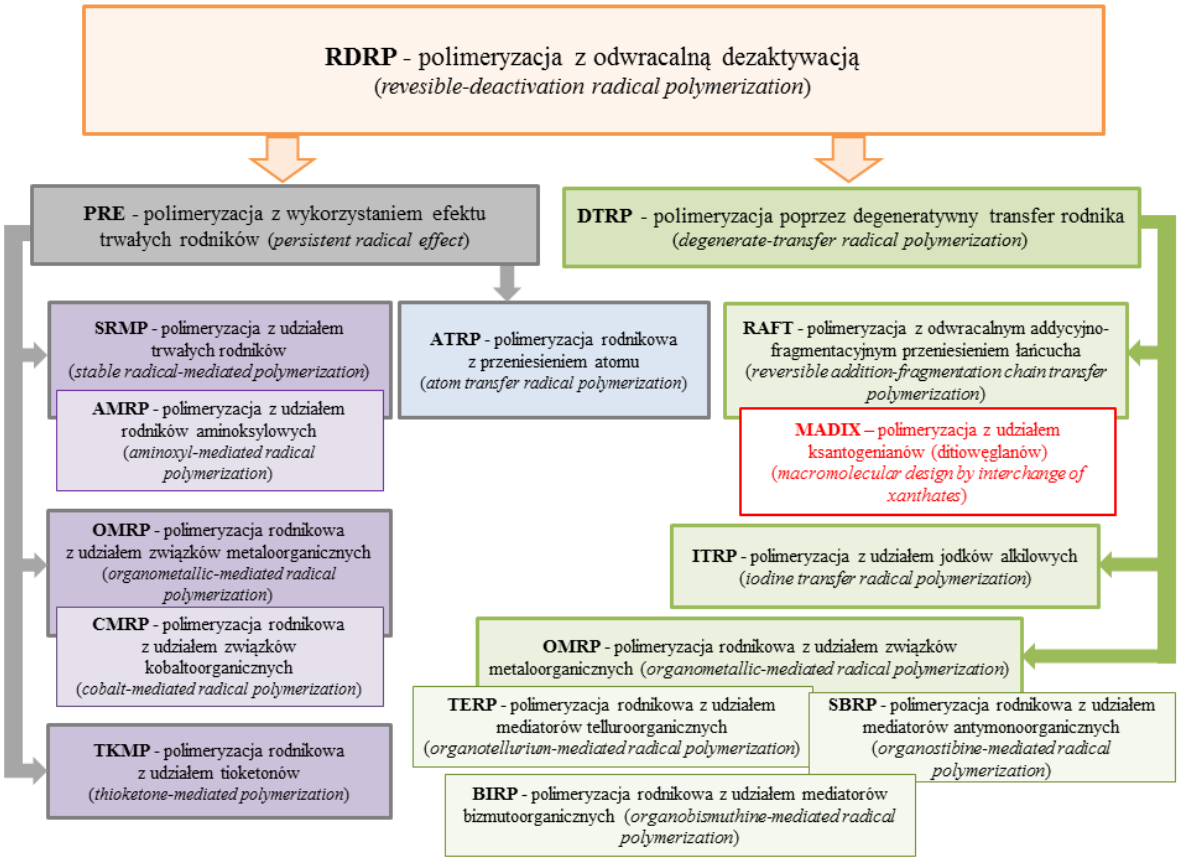
1.2. Metody polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją

Opublikowanie w 1993 roku przez M. K. Georgesa i współpracowników pracy dotyczącej zastosowania trwałych rodników nitroksylowych w procesie polimeryzacji rodnikowej[14] nadało nowy kierunek inżynierii makromolekularnej i zapoczątkowało okres intensywnego rozwoju nowych metod RDRP (Rysunek 1).

Do najważniejszych technik RDRP należą: polimeryzacja z udziałem rodników aminoksylowych (AMRP),[14,15] polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (ATRP)[16,17] oraz polimeryzacja z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha/polimeryzacja z udziałem ksantogenianów (ditiowęglanów) (RAFT/MADIX).[18,19]

Metody RDRP opierają się na ustalającej się w procesie propagacji równowadze dynamicznej pomiędzy niewielką ilością łańcuchów polimerowych zakończonych rodnikiem (forma aktywna), a dużą liczbą łańcuchów „uśpionych", które nie są zdolne do propagacji lub terminacji (forma nieaktywna).[20] Procesy aktywacji/dezaktywacji łańcucha są powtarzane wielokrotnie, a każdemu aktowi aktywacji/dezaktywacji może towarzyszyć dodanie jednej lub kilku cząsteczek monomeru w zależności od aktywności stosowanych reagentów.[8] W metodach RDRP czas życia pojedynczego łańcucha jest znacznie wydłużony ze względu na występowanie „stanów uśpienia" pomiędzy krótkimi okresami aktywności. W typowych warunkach rosnące makrorodniki reagują z niewielką liczbą cząsteczek

monomeru w czasie 1 milisekundy, a następnie przechodzą do stanu nieaktywnego i pozostają w nim przez około minutę. Ze względu na występowanie „stanów uśpienia" (~1000 min) czas życia pojedynczego łańcucha jest wydłużony (nawet o kilkanaście godzin) w porównaniu do czasu życia pojedynczego łańcucha w konwencjonalnej RP (~1 s), co zapewnia większą kontrolę nad procesem polimeryzacji.[21] Istotę równowag dynamicznych osiąganych w różnych technikach RDRP przedstawia Schemat 1.



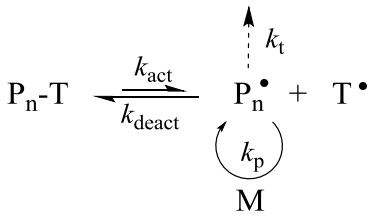
Rysunek 1. Metody polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją.

W metodach opartych na tzw. efekcie trwałego rodnika (PRE, ang. *persistent radical effect*), rodniki propagujące są odwracalnie zdezaktywowane („uwięzione") przez trwałe rodniki. Rozpad homolityczny formy nieaktywnej (P_n-T; P_n-X) następuje spontanicznie pod pływem temperatury (SRMP) lub jest katalizowany poprzez kompleks metalu przejściowego (ATRP). Równowaga procesów PRE jest znacząco przesunięta w stronę tworzenia łańcuchów nieaktywnych, zapewniając stężenie rosnących rodników na poziomie ppm.[22]

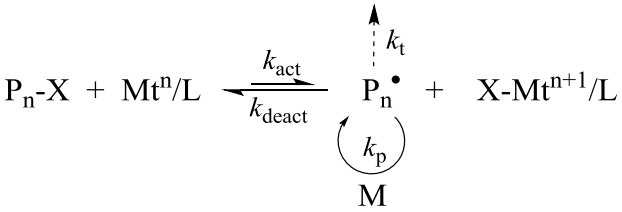
W metodach PRE odwracalna dezaktywacja może przebiegać poprzez sprzęganie (SRMP) lub przeniesienie atomu (ATRP). W procesach pierwszego typu wykorzystywana jest zdolność rodników $T^{\bullet}$ do odwracalnego sprzęgania się z rodnikami $P_n^{\bullet}$ (stała szybkości

k_{deact}), w wyniku którego uzyskiwane są tymczasowo nieaktywne łańcuchy P_n-T (Schemat 1). Makrorodniki $P_n^{\bullet}$, poza reakcjami sprzęgania z rodnikami $T^{\bullet}$, mogą ulegać reakcjom propagacji (stała szybkości k_p) oraz terminacji (stała szybkości k_t). Udział rekombinacji i dysproporcjonowania dwóch rodników $P_n^{\bullet}$ jest jednak niewielki ze względu na większe prawdopodobieństwo zajścia dwóch pozostałych reakcji.[15] Z kolei trwałe rodniki $T^{\bullet}$ nie mogą ulegać reakcjom rekombinacji.

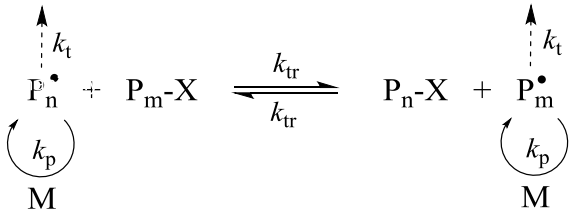
Odwracalna dezaktywacja poprzez sprzęganie np.: AMRP



Odwracalna dezaktywacja poprzez przeniesienie atomu: ATRP



Odwracalna dezaktywacja poprzez degeneratywny transfer np.: RAFT/MADIX

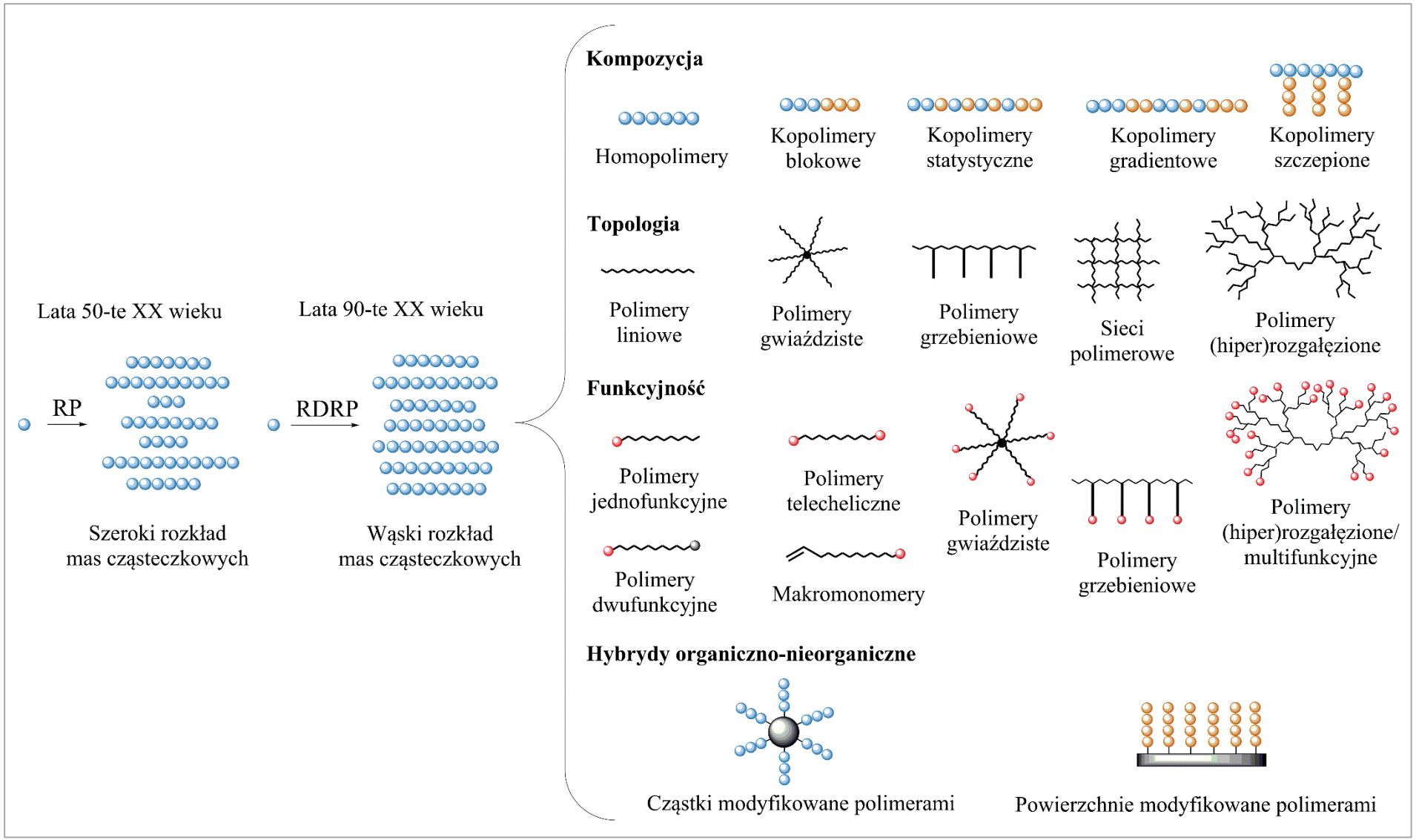


Schemat 1. Równowagi dynamiczne, na których opierają się różne metody RDRP.[3]

W procesie ATRP odwracalna aktywacja następuje poprzez przeniesienie atomu chlorowca z halogenku alkilowego (P_n-X) do katalizatora/aktywatora (kompleksu metalu przejściowego np. chlorku lub bromku miedzi na pierwszym stopniu utlenienia z ligandami *L* - Mt^n/L), któremu towarzyszy zwiększenie stopnia utlenienia metalu o 1 (Mt^{n+1}/L) oraz utworzenie rodnika ($P_n^{\bullet}$) (Schemat 1).[21] Powstały rodnik $P_n^{\bullet}$ ulega reakcji/reakcjom propagacji (stała szybkości k_p) przyłączając cząsteczki monomeru (M), a następnie szybkiej dezaktywacji w reakcji z X-Mt^{n+1}/L (stała szybkości k_{deact}) z odtworzeniem kompleksu aktywatora/katalizatora oraz powstaniem wydłużonego nieaktywnego (zakończonego fluorowcem) łańcucha polimeru. Rodniki $P_n^{\bullet}$ mogą również ulegać reakcjom terminacji na drodze rekombinacji (stała szybkości k_t), jednak udział tych reakcji jest niewielki (<10%).[23]

Metody RDRP oparte na degeneratywnym transferze, w przeciwieństwie do opisanych powyżej metod PRE, nie wykorzystują efektu trwałego rodnika. Działają one na zasadzie termodynamicznie neutralnej wymiany grup terminalnych między formą aktywną i nieaktywną. W przeciwieństwie do metod opartych na efekcie PRE, stała równowagi reakcji wymiany powinna być równa jedności. W metodach polimeryzacji rodnikowej bazujących na zasadzie transferu degeneratywnego, stałe stężenie rodników jest uzyskiwane tak jak w procesie konwencjonalnej RP - poprzez procesy inicjacji i terminacji. Niewielka ilość wzrastających rodników ($P_n^{\bullet}/P_m^{\bullet}$) może ulegać reakcji propagacji (stała szybkości k_p), degeneratywnej wymianie z formą nieaktywną (P_m-X/P_n-X) (stała szybkości k_{tr}), bądź reakcji terminacji (stała szybkości k_t) (Schemat 1).[22,24] Degeneratywna wymiana aktywności może być zrealizowana na skutek przeniesienia atomu (RITP)[25–27] lub grupy (TERP[28,29], SBRP[30,31], BIRP[32,33]), a także poprzez proces addycji-fragmentacji z udziałem makromonomerów metakrylowych (Z-C(CH_2)CH_2-R) oraz związków zawierających ugrupowanie ditioestrowe (Z-C(S)S-R).[34,18,19] Właściwy wybór czynnika przeniesienia (w odniesieniu do poddawanego reakcji monomeru) zapewnia większą szybkość reakcji wymiany pomiędzy postacią aktywną i nieaktywną niż reakcji propagacji ($k_{tr} > k_p$).[8] Spełnienie tego warunku, w połączeniu z zapewnieniem wysokiego stosunku stężenia czynnika przeniesienia łańcucha do stężenia inicjatora reakcji, zapewnia powstawanie produktu o określonej masie cząsteczkowej i wąskim rozkładzie ciężaru cząsteczkowego.[35]

Metody polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją znajdują się w fazie ciągłego rozwoju. Za pomocą każdej z wymienionych technik można otrzymać coraz szerszą gamę materiałów polimerowych o wąskim rozkładzie mas cząsteczkowych oraz określonej kompozycji i strukturze (Rysunek 2). Każda z metod RDRP posiada pewne zalety i wady, co sprawia, że jednoznaczne wyłonienie najbardziej efektywnej metody nie jest możliwe ze względu na dużą ilość parametrów, które należy wziąć pod uwagę. Praktyczne podsumowanie i porównanie metod AMRP, ATRP i RAFT pod kątem: zakresu polimeryzowanych monomerów, otrzymywania polimerów o dużym bądź małym ciężarze cząsteczkowym, tworzenia kopolimerów blokowych, tworzenia polimerów zawierających grupy funkcyjne, a także możliwości syntezy materiałów hybrydowych, aspektów środowiskowych oraz możliwości prowadzenia reakcji w środowisku wodnym, można znaleźć w pracy K. Matyjaszewskiego i W. A. Braunecker'a z 2007 roku.[22]



Rysunek 2. Przykłady struktur polimerowych otrzymywanych metodami polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją.

W niniejszej pracy wykorzystano metodę RAFT/MADIX jako podstawowe narzędzie służące do formowania materiałów polimerowych o zdefiniowanych właściwościach. Z tego względu, kolejny podrozdział poświęcono szczegółowemu opisowi tej metody polimeryzacji rodnikowej.

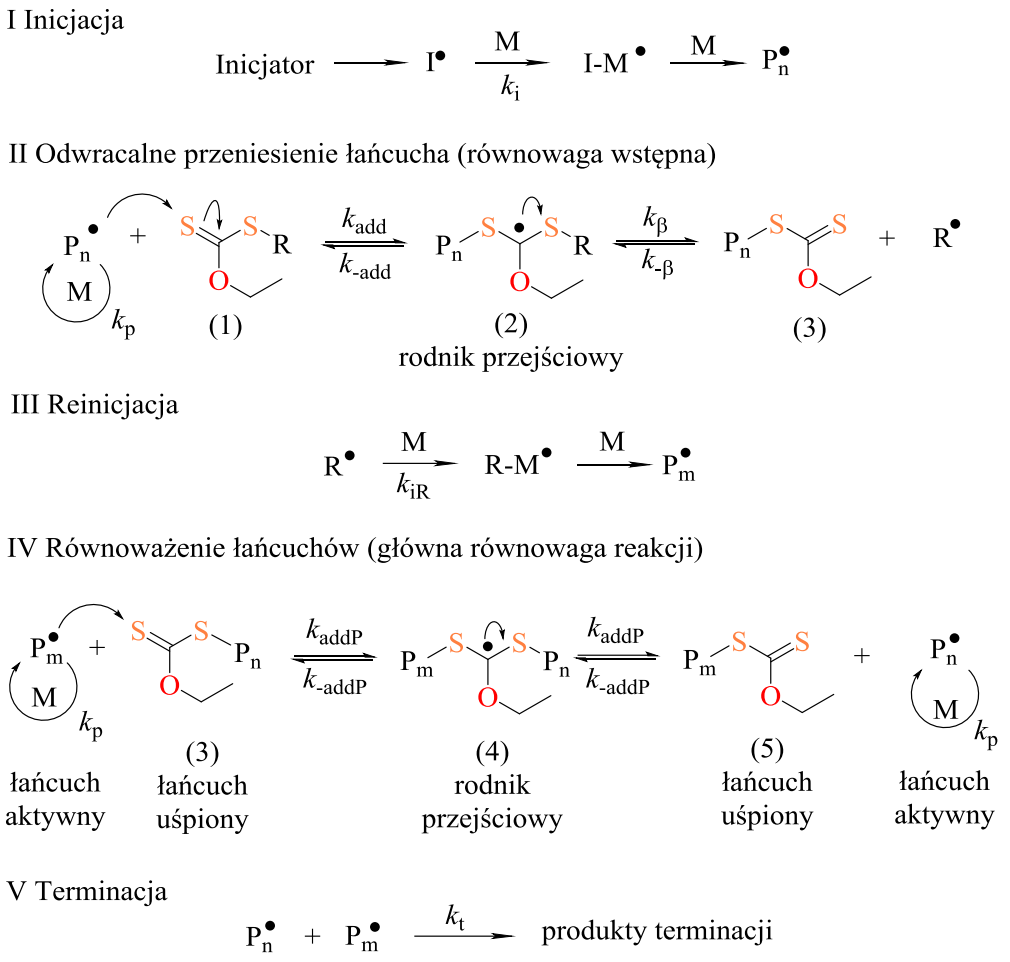
1.3. Polimeryzacja z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (RAFT)

Polimeryzacja z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (RAFT) jest najmłodszą z metod polimeryzacji rodnikowych z odwracalną dezaktywacją. Pierwsze doniesienia dotyczące rodnikowych procesów addycji-fragmentacji pojawiły się w literaturze w latach 70-tych XX wieku.[36–38] Natomiast pierwsze wyjaśnienia, dotyczące mechanizmu polimeryzacji z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha z udziałem makromonomeru metakrylowego, zostały przedstawione w artykule z 1995 roku.[34] Metoda polimeryzacji RAFT została opatentowana w 1998 roku przez firmę CSIRO (*Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization*).[19,39] Niemal równocześnie, francuska firma Rhodia opatentowała proces projektowania makromolekularnego poprzez wymianę ksantogenianów (MADIX), który przebiega według identycznego mechanizmu.[40]

1.3.1. Mechanizm polimeryzacji RAFT

Degeneratywny transfer, z udziałem którego przebiega polimeryzacja metodą RAFT/MADIX, jest możliwy ze względu na obecność czynnika przeniesienia łańcucha (CTA, ang. *chain transfer agent*). Mechanizm polimeryzacji RAFT/MADIX przedstawiono na Schemacie 2. Wytworzony rodnik inicjator ($I^{\bullet}$) reaguje z cząsteczkami monomeru, w wyniku czego powstają tzw. rodniki pierwotne ($I\text{-}M^{\bullet}$) oraz oligomeryczne rodniki propagujące ($P_n^{\bullet}$). Rodniki te szybko ulegają reakcji z cząsteczkami czynnika przeniesienia łańcucha **1** i w wyniku addycji do wiązania S=C tworzą przejściowe rodniki **2**, które w następnym etapie ulegają fragmentacji. Rozpad jednego wiązania C-S może prowadzić do odtworzenia wyjściowego ditiowęglanu i rodnika $P_n^{\bullet}$ - z tego względu proces określa się mianem odwracalnego i zdegenerowanego.[38] Rozpad drugiego wiązania C-S prowadzi do wytworzenia nowych makroczynników **3** oraz nowych rodników $R^{\bullet}$. Rodniki $R^{\bullet}$ reinicjują proces polimeryzacji z cząsteczkami monomeru, w wyniku czego powstają nowe łańcuchy propagujące ($P_m^{\bullet}$). Równowaga dynamiczna ustalająca się pomiędzy aktywnymi ($P_n^{\bullet}$ i $P_m^{\bullet}$) i nieaktywnymi łańcuchami (P_n-X i P_m-X) prowadzi do wzrostu wszystkich łańcuchów

z jednakowym prawdopodobieństwem oraz szybkością, co skutkuje otrzymaniem produktu o wąskim rozkładzie ciężarów cząsteczkowych.[41] Całkowite wyeliminowanie reakcji terminacji nie jest możliwe ze względu na dużą reaktywność chemiczną rodników. Jednak ze względu na ich niskie stężenie, do zakończenia łańcucha poprzez klasyczne reakcje terminacji dochodzi bardzo rzadko i dlatego udział tego etapu jest pomijalny.



Schemat 2. Mechanizm polimeryzacji rodnikowej RAFT/MADIX.[42]

Prawidłowy przebieg procesu polimeryzacji jest uzależniony od szeregu czynników takich jak: rodzaj i aktywność czynnika przeniesienia łańcucha, rodzaj i aktywność monomeru, a także od zastosowanych warunków procesu.

1.3.2. Inicjatory polimeryzacji RAFT

Proces polimeryzacji RAFT może zostać zainicjowany przez dowolne źródło wolnych rodników. Najczęściej stosowane są klasyczne inicjatory polimeryzacji rodnikowej (np. związki azowe) w zakresie temperatur typowych dla konwencjonalnej RP, w tym w temperaturze pokojowej.[43,44] Jako inicjatory można stosować również nadtlenki, jednak

mogą one powodować utlenienie czynników RAFT.[44] Do zapoczątkowania reakcji polimeryzacji wykorzystuje się także promieniowanie UV[45] lub promieniowanie gamma[46,47] (zwykle w temperaturze pokojowej) oraz inicjację termiczną.[44] Istotnym jest, aby stężenie stosowanego inicjatora nie było zbyt duże, ponieważ wówczas, większość rodników inicjatora przereaguje z cząsteczkami CTA i nie dojdzie do inicjowania „niekontrolowanych" (powstałych bez udziału CTA) łańcuchów.[24]

1.3.3. Monomery stosowane w polimeryzacji RAFT

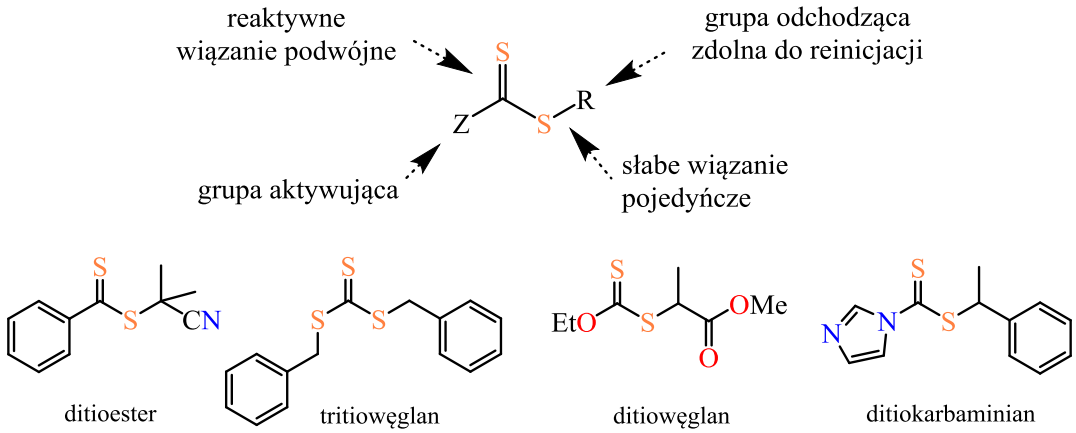
Metodę RAFT można zastosować w przypadku większości monomerów polimeryzowalnych metodami rodnikowymi. Wyjątkiem są monomery, które reagują z czynnikami przeniesienia łańcucha np. pierwszorzędowe i drugorzędowe aminy, powodujące dekompozycję ditioestrów. Czynniki RAFT wykazują tolerancję wobec: kwasów karboksylowych i ich soli, kwasów sulfonowych i fosforowych, grup hydroksylowych, amidowych oraz trzeciorzędowych grup aminowych.[48] Warto podkreślić, że techniką RAFT można bezpośrednio w wodzie polimeryzować monomery hydrofilowe posiadające niezabezpieczone polarne grupy funkcyjne.[4]

Mechanizm odwracalnej addycji-fragmentacji łańcucha powoduje ciągłą regenerację rodników $R^{\bullet}$. Ze względu na ich wydłużony czas życia oraz nieobecność procesów konkurencyjnych, rodniki $R^{\bullet}$ mogą ulegać addycji nawet do prostych, nieaktywowanych alkenów. Innymi słowy, rodnik $R^{\bullet}$ może ulegać relatywnie wolnym wewnątrzcząsteczkowym lub międzycząsteczkowym reakcjom, co jest niemożliwe do osiągnięcia przy użyciu innych metod.[38]

Monomery winylowe można podzielić na dwie duże klasy: monomery „bardziej aktywowane" (MAM, ang. *more activated monomers*) oraz monomery „mniej aktywowane" (LAM, ang. *less activated monomers*). W pierwszej grupie znajdują się monomery, w których wiązanie podwójne jest sprzężone z: (1) pierścieniem aromatycznym (np. styren - S, winylopirydyna - VP), (2) grupą karbonylową (np. metakrylan metylu - MMA, akrylan metylu - MA, akrylamid – AM, *N*-(2-hydroksypropylo)metakrylamid - HPMAM) lub (3) grupą nitrylową (np. akrylonitryl - AN). Do drugiej grupy należą monomery, w których wiązanie podwójne sąsiaduje z: (1) nasyconym atomem węgla (np. chlorek diallilodimetyloamoniowy - DADMAC), (2) tlenem lub azotem posiadającym wolną parę elektronową (np. octan winylu - VAc, *N*-winylopirolidon - NVP) lub (3) heteroatomem pierścienia heteroaromatycznego (np. *N*-winylokarbazol - NVC).[49]

1.3.4. Czynniki przeniesienia łańcucha RAFT

W metodzie RAFT czynnikami przeniesienia łańcucha są związki organiczne o wzorze ogólnym przedstawionym na Rysunku 3. Zawierają one grupę ditioestrową (-SC(S)-), grupę odchodzącą R oraz grupę aktywującą Z. W zależności od budowy grupy Z, czynnikami przeniesienia łańcucha polimeryzacji RAFT mogą być: ditioestry (Z = R', Ar), ditiowęglany (ksantogeniany, czynniki przeniesienia łańcucha MADIX, Z = OR'), tritiowęglany (Z = SR') lub ditiokarbaminiany (Z = NR'R") (Rysunek 3).



Rysunek 3. Budowa czynnika przeniesienia łańcucha (CTA) i przykłady związków wykorzystywanych jako CTA w polimeryzacjach RAFT i MADIX.[41,50,42,51,52]

Grupy Z i R mają decydujący wpływ na wynik procesu polimeryzacji, ponieważ regulują tempo addycji i fragmentacji, a tym samym, determinują aktywność czynnika przeniesienia łańcucha.[53] Właściwości CTA mogą być zdefiniowane przez dwa współczynniki przeniesienia C_{tr} ($C_{tr} = k_{tr}/k_p$) i C_{-tr} ($C_{-tr} = k_{-tr}/k_i$). Stałe szybkości przeniesienia (k_{tr} i k_{-tr}) w funkcji stałych szybkości addycji (k_{add} i $k_{-\beta}$) oraz współczynnika podziału (φ) można opisać równaniami 2 i 3. Współczynnik podziału φ (równanie 3) określa skłonność rodników przejściowych (2 lub 4, Schemat 2) do fragmentacji w kierunku produktu lub substratu.[19,54] Fragmentacja rodnika przejściowego 2 powinna przebiegać w kierunku tworzenia się czynnika RAFT (3) i rodnika R$^\bullet$ (Schemat 2), co jest możliwe gdy $\varphi > 0{,}5$. Proces inicjacji jest wówczas efektywny. W przypadku makrorodników przejściowych 4 otrzymanych w procesie homopolimeryzacji (dla n i m > 2), stałe przeniesienia C_{tr} i C_{-tr} powinny być sobie równe, a współczynnik φ zbliżony do 0,5.[49] Uzyskanie liniowej zależności masy cząsteczkowej produktu od stopnia konwersji monomeru oraz wąskiego rozkładu masy cząsteczkowej produktu (Đ < 1,2) wymaga

zastosowania czynnika o stałej przeniesienia C_{tr} równiej co najmniej 10. Najbardziej efektywne czynniki RAFT charakteryzują się stałą przeniesienia $C_{tr} > 100$.[49]

$$k_{tr} = k_{add}\varphi = k_{add}\,\frac{k_\beta}{k_{-add+k_\beta}} \qquad (2)$$

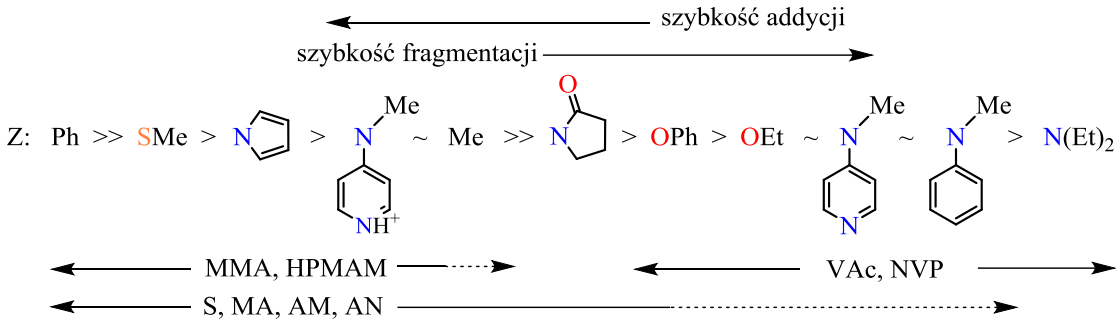
$$k_{-tr} = k_{-\beta}(1-\varphi) = k_{-\beta}\,\frac{k_{-add}}{k_{-add+k_\beta}} \qquad (3)$$

$$\varphi = \frac{k_\beta}{k_{-add+k_\beta}} \qquad (4)$$

Budowa grupy Z wpływa na szybkość addycji rodników propagujących ($P_n^\bullet$, $P_m^\bullet$) do wiązania tiokarbonylowego związków 1 i 3 oraz na stabilność powstałych adduktów 2 i 4, czyli ich skłonność do fragmentacji (Schemat 2).[35] Odpowiednio dobierając grupę Z można sterować wielkością stałej szybkości k_{add} w zakresie pięciu rzędów wielkości. Aktywność czynników przeniesienia łańcucha RAFT zmniejsza się w następującej kolejności: ditioestry > tritiowęglany ≫ ditiowęglany > ditiokarbaminiany.[55] Najbardziej reaktywne czynniki RAFT (ditioestry i tritiowęglany) posiadają atom węgla bądź siarki w sąsiedztwie grupy tiokarbonylowej. Czynniki RAFT, w których grupa tiokarbonylowa jest połączona z azotem lub tlenem posiadającym wolną parę elektronową (*O*-alkilowe ditiowęglany, *N*,*N*-dialkiloditiokarbaminiany oraz *N*-alkilo-*N*-aryloditiokarbaminiany) mają znacznie obniżoną aktywność w reakcjach addycji rodnikowej.[49] Zmniejszenie reaktywności wiązania C=S w tych przypadkach jest związane z powstawaniem struktur rezonansowych, które stabilizują układ.[49,55,56] Ditiokarbaminiany, w których azot występuje w układzie aromatycznym lub sąsiaduje z grupą karbonylową w pozycji α, są czynnikami przeniesienia łańcucha o reaktywności zbliżonej do ditioestrów i tritiowęglanów.[55,57,58]

Wybór czynnika przeniesienia RAFT/MADIX należy rozważyć przede wszystkim w odniesieniu do monomeru, który ma być poddany reakcji polimeryzacji oraz oczekiwanego stopnia kontroli masy cząsteczkowej produktu i jej rozrzutu.[3] Cząsteczki czynników o dużej aktywności zostają „skonsumowane" na wczesnym etapie procesu (nawet przy kilkuprocentowej konwersji monomeru), podczas gdy cząsteczki mniej aktywnych CTA są „zużywane" wolniej i działają podczas całego procesu polimeryzacji. W pierwszym przypadku otrzymuje się produkt o wąskim MWD, natomiast w drugim rozkład masy cząsteczkowej jest szerszy.[22] Rodniki propagujące, zawierające terminalną jednostkę powtarzalną monomeru typu MAM, są mniej aktywne w reakcjach addycji (niższe stałe k_p i k_{add}), dlatego do uzyskania z nich polimerów o kontrolowanych MW i MWD wymagane jest użycie bardziej aktywnych czynników przeniesienia RAFT

(o wysokiej stałej C_{tr}). Jednakże, należy mieć na uwadze fakt, że czynniki przeniesienia o najwyższych stałych C_{tr}, charakteryzują się jedocześnie największą podatnością na reakcje uboczne, które negatywnie wpływają na właściwości produktu. Makrorodniki propagujące ($P_n^\bullet$ i $P_m^\bullet$) zawierające jednostki powtarzalne MAM są dobrymi grupami odchodzącymi, dlatego zahamowanie polimeryzacji ze względu na wolną fragmentację jest mało prawdopodobne. Bardziej aktywne CTA np. ditioestry, tritiowęglany i ditiokarbaminiany aromatyczne pozwalają na otrzymanie polimerów z MAM o niskim indeksie dyspersyjności. Natomiast, *N*-alkilo-*N*-aryloditiokarbaminiany oraz *O*-alkilowe ditiowęglany posiadające niższe stałe C_{tr} nie pozwalają na dobrą kontrolę rozkładu mas cząsteczkowych. Rodniki propagujące zawierające terminalną jednostkę powtarzalną typu LAM są bardzo aktywne w reakcjach addycji rodnikowej (wyższe stałe k_p i k_{add}), dlatego użycie mniej aktywnych czynników przeniesienia łańcucha (np. ditowęglanów) zapewnia właściwą kontrolę nad procesem ich polimeryzacji. Makrorodniki propagujące ($P_n^\bullet$ i $P_m^\bullet$) zawierające jednostki powtarzalne LAM są słabymi grupami odchodzącymi. Z tego względu użycie bardziej aktywnych czynników RAFT (np. ditioestrów) w reakcjach polimeryzacji monomerów LAM powoduje zmniejszenie szybkości procesu polimeryzacji ze względu na wolną fragmentację.[49]

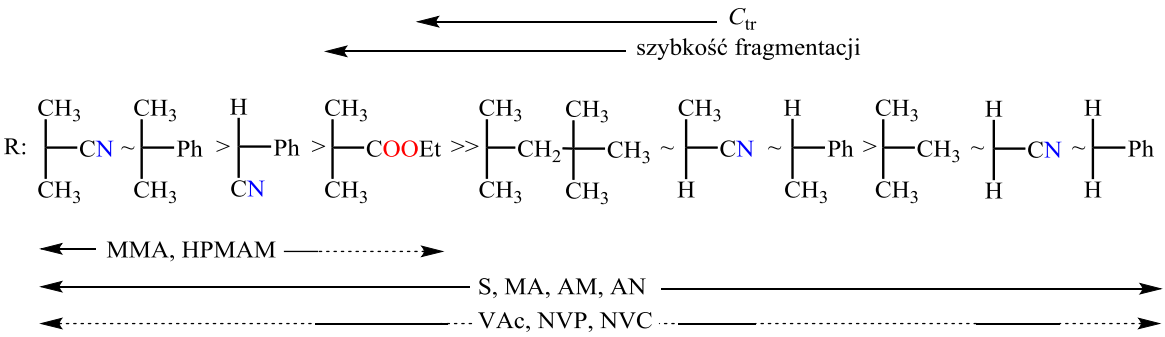


Rysunek 4. Ogólne reguły dotyczące wyboru grupy Z.[49] Linią przerywaną oznaczono częściową kontrolę nad procesem (tzn. dobrą kontrolę MW, ale słabą kontrolę nad MWD lub znaczące zmniejszenie szybkości procesu polimeryzacji w przypadku VAc i NVP).

Ogólne zasady dotyczące wyboru grupy Z przedstawiono na Rysunku 4. Niezależnie od rodzaju czynnika RAFT, stała przeniesienia C_{tr} jest wyższa, jeśli grupa Z jest elektronoakceptorowa i ma zdolność do stabilizowania sąsiadującego z nią centrum aktywnego.[55,56] Jeżeli grupę Z stanowi pochodna aromatyczna, rodniki przejściowe 2 i 4 są stabilizowane (Schemat 2), a tempo fragmentacji jest mniejsze niż gdy atomem łączącym grupy Z jest nasycony atom węgla, tlenu, azotu lub siarki. W przypadku zastosowania

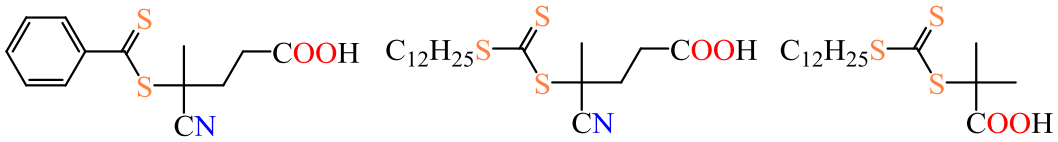
ditiowęglanów (czynników przeniesienia polimeryzacji MADIX, Z = OR') ważnym jest, aby grupa R' była słabą grupą odchodzącą. W przeciwnym przypadku nieodwracalna fragmentacja przebiegająca z oderwaniem tej grupy będzie konkurować z pożądanym odwracalnym procesem fragmentacji. Z tego względu grupę R' powinna stanowić pierwszorzędowa grupa alkilowa lub grupa arylowa.[59,60] Podobna sytuacja występuje w przypadku zastosowania jako czynników przeniesienia RAFT niesymetrycznych tritiowęglanów (Z = SR').[61]

Budowa grupy R warunkuje wartość współczynnika podziału φ (równanie 4). Grupa R powinna być dobrą grupą opuszczającą, wówczas rodnik przejściowy 2 będzie fragmentował szybko, z wytworzeniem nowego czynnika 3 i rodnika R• (Schemat 2).[4] Ponadto, rodnik R• musi być zdolny do efektywnego reinicjowania procesu ($k_{iR} > k_p$), w przeciwnym przypadku możliwa jest retardacja procesu polimeryzacji.[62] Ogólne reguły dotyczące wyboru grupy R przedstawiono na Rysunku 5.[49]



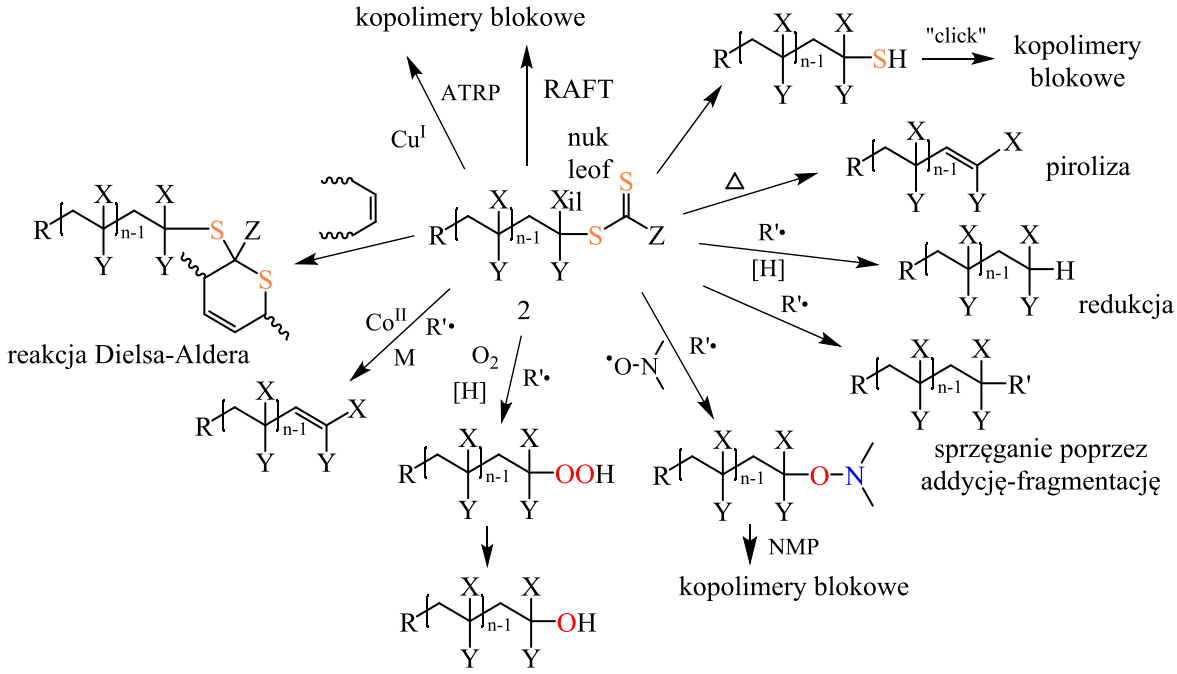
Rysunek 5. Ogólne reguły dotyczące wyboru grupy R.[49] Linią przerywaną oznaczono częściową kontrolę nad procesem (tzn. dobrą kontrolę MW, ale słabą kontrolę nad MWD lub znaczące zmniejszenie szybkości procesu polimeryzacji w przypadku VAc, NVC i NVP).

Do niedawna, zaledwie kilka czynników przeniesienia RAFT było dostępnych handlowo (Rysunek 6).[49] Obecnie, możliwy jest zakup niewielkich ilości dużej grupy czynników RAFT (tritiowęglanów, ditiokarbaminianów, ditiobenzoesanów, a także makroczynników RAFT). Warto jednak podkreślić, że synteza większości czynników RAFT (w szczególności ditiowęglanów) nie jest skomplikowana i można je uzyskać z umiarkowanymi lub bardzo dobrymi wydajnościami za pomocą wielu opisanych w literaturze metod.[49,50,63] Na przykład najprostsze *O*-etylowe ditiowęglany można otrzymać praktycznie ilościowo w reakcjach substytucji nukleofilowej bromopochodnych (R-Br) z ditiowęglanem etylowo-potasowym (KSC(S)OEt), który z kolei otrzymuje się w wyniku dodania disiarczku węgla do etanolowego roztworu wodorotlenku potasu.[64]



Rysunek 6. Przykłady handlowo dostępnych czynników RAFT.

Podczas wyboru czynnika przeniesienia RAFT należy pamiętać o tym, że powinien on być rozpuszczalny w medium reakcyjnym i powinien posiadać terminalne grupy funkcyjne odpowiednie do założonych zastosowań.[49] Produkty procesów RAFT zawierają grupę R wyjściowego CTA na jednym końcu łańcucha oraz grupę Z-C(S)S- na drugim jego krańcu (są makroczynnikami RAFT), co stanowi z jednej strony zaletę metody, a z drugiej wadę. W przypadku wielu zastosowań przemysłowych obecność grup -C(S)S- na końcach łańcuchów polimerowych jest niepożądana. Podatność tych grup na hydrolizę i aminolizę jest przyczyną ich degradacji, która prowadzi do wydzielenia potencjalnie toksycznych, zmieniających barwę produktu, niskocząsteczkowych związków siarki o nieprzyjemnym zapachu.[3,65]



Schemat 3. Sposoby modyfikacji grup terminalnych RAFT (R'• = rodnik; [H] = donor wodoru; M = monomer).[66]

Istnieje jednak wiele metod modyfikacji terminalnych grup -Z-C(S)S-, które prowadzą do ich usunięcia/dezaktywacji lub dalszej funkcjonalizacji. Do najważniejszych należą: reakcje z odczynnikami redukującymi, w wyniku których powstają tiole (np. reakcje z aminami, wodorotlenkami, borowodorkami), piroliza, reakcje

rodnikowe, a także reakcje "click"[49,66–71] (Schemat 3). Na uwagę zasługuje duży wysiłek, który włożyła firma Rhodia w opracowanie sposobów usuwania terminalnych grup ditiowęglanowych z polimerów otrzymywanych metodą MADIX. Sposoby te, polegające na utlenienu,[72] redukcji[73] lub pirolizie,[73] prowadzą do uzyskania nieszkodliwych i trwałych materiałów polimerowych.[74]

1.3.5. Warunki polimeryzacji RAFT

Jedną z największych zalet polimeryzacji RAFT jest możliwość zrealizowania procesu w zróżnicowanych warunkach. Metodę RAFT można zastosować w masie,[75] w roztworze,[75] w emulsji,[76] oraz w zawiesinie[77]. Warunki polimeryzacji RAFT są z reguły łagodne i obojętne: reakcje mogą przebiegać w szerokim zakresie temperatur (od temperatury pokojowej do 140°C) i najczęściej prowadzi się je pod normalnym ciśnieniem. Procesy RAFT przebiegające pod zwiększonym ciśnieniem były wykorzystywane do otrzymywania polimerów z monomerów, które nie ulegają reakcji w warunkach ciśnienia atmosferycznego[78] lub polimerów o wysokiej MW[79] (zwiększenie ciśnienia zmniejsza ilość nieodwracalnych reakcji terminacji[44]).

Homogeniczna polimeryzacja RAFT w masie lub roztworze przebiega w warunkach typowych dla konwencjonalnej RP, rozpuszczalny w medium reakcyjnym CTA dodaje się do mieszaniny składającej się z inicjatora, monomeru i (ewentualnie) rozpuszczalnika. Reakcje polimeryzacji można przeprowadzić w szerokiej gamie rozpuszczalników organicznych,[75,80,81] w wodzie,[80,82,83] a także mniej popularnych mediach np. cieczach jonowych[84,85] lub dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym.[86–88] Reakcja polimeryzacji RAFT może być prowadzona w roztworach o wysokim stężeniu monomeru (1-4 $mol \cdot dm^{-3}$)[74] oraz w obecności kwasów Lewisa.[89,90]

Warto podkreślić, że homogeniczna polimeryzacja RAFT w wodzie jest najprostszym dostępnym narzędziem służącym do otrzymywania rozpuszczalnych w wodzie (ko)polimerów o zdefiniowanych właściwościach.[91] W literaturze można znaleźć wiele przykładów zastosowania polimeryzacji RAFT w wodzie w reakcjach monomerów z grupy „bardziej aktywowanych" (MAM) np.: hydrofilowych (met)akrylanów, akrylamidów oraz monomerów styrenowych.[80] Znacznie mniej publikacji poświęconych jest monomerom z grupy „mniej aktywowanych" (LAM). Specyficzna reaktywność ditiowęglanów *O*-etylowych sprawia, że są one szczególnie użyteczne w procesach polimeryzacji hydrofobowych i hydrofilowych monomerów LAM. Za pomocą homogenicznej polimeryzacji MADIX można otrzymać zdefiniowane polimery

N-winylopirolidonu (NVP), chlorku diallilodimetyloamoniowego (DADMAC) lub kwasu winylofosfonowego (VPA) w wodzie.[92]

Heterogeniczna polimeryzacja RAFT może być zastosowana w formie polimeryzacji emulsyjnej, mikroemulsyjnej, miniemulsyjnej, dyspersyjnej oraz strąceniowej.[93] Należy podkreślić, że większość zakończonych sukcesem procesów polimeryzacji emulsyjnej *ab initio* została przeprowadzona za pomocą ditiowęglanów, których relatywnie niska reaktywność w porównaniu do innych czynników przeniesienia RAFT zapewnia stabilność koloidalną mieszaninie reakcyjnej.[91,94]

1.3.6. Kierunki badań związanych z polimeryzacją RAFT

Zagadnienia związane z polimeryzacją RAFT znajdują się w kręgu zainteresowań badawczych wielu grup naukowych na całym świecie, czego dowodem jest wzrastająca liczba ukazujących się publikacji naukowych oraz patentów. Biorąc pod uwagę najnowsze doniesienia literaturowe, można wyróżnić kilka najpopularniejszych kierunków badań związanych z polimeryzacją RAFT:

- zwiększenie uniwersalności metody, czyli synteza nowych czynników przeniesienia łańcucha CTA, za pomocą których możliwe byłoby uzyskanie polimerów o określonej masie cząsteczkowej, niskim indeksie dyspersyjności oraz kontrolowanej strukturze z dowolnych monomerów winylowych (zarówno MAM jak i LAM);
- synteza nowych monomerów winylowych, których polimeryzacja prowadziłaby do otrzymania multifunkcyjnych makrocząsteczek (np. biokompatybilnych, wrażliwych na temperaturę lub pH, kompleksujących, wykazujących fluorescencję, bioaktywnych, itp.);
- modyfikacja polimerów RAFT w celu uzyskania pożądanych terminalnych grup funkcyjnych, które służyłyby dalszej funkcjonalizacji;
- zastosowanie polimeryzacji RAFT w połączeniu z reakcjami „click” w celu uzyskania materiałów polimerowych o interesujących właściwościach;
- otrzymywanie nowych, hybrydowych połączeń polimerowych z np.: nanocząstkami, nanorurkami lub innymi materiałami w celu poszerzenia ich możliwości aplikacyjnych.

ROZDZIAŁ 2 Magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne

Ze względu na skład chemiczny, wśród nanocząstek magnetycznych można wyróżnić metale (np.: kobalt, nikiel, mangan lub żelazo), ich stopy oraz tlenki. W ramach niniejszej pracy doktorskiej przygotowano materiały zawierające nanocząstki tlenków żelaza (IONP, ang. *iron oxide nanoparticles*). Z tego względu, w rozdziale tym przedstawiono przegląd literatury dotyczącej magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych zbudowanych na bazie nanocząstek tlenków żelaza.

2.1. Nanocząstki tlenków żelaza

Nanocząstki magnetycznych tlenków żelaza (głównie magnetytu - $FeO \cdot Fe_2O_3$ i maghemitu - γ-Fe_2O_3) ze względu na swoje właściwości fizykochemiczne (m.in. superparamagnetyzm, dużą powierzchnię właściwą, łatwość syntezy oraz reaktywność)[95] mogą znaleźć zastosowanie w: katalizie chemicznej,[96] ochronie środowiska[97,98] oraz biomedycynie[99]. Zastosowania biomedyczne skupiają się głównie na hipertermii (HT),[100–102] systemach dostarczania leków (DDS)[102–104] oraz magnetycznym rezonansie jądrowym (MRI).[105,106]

Nanocząstki stosowane w diagnostyce i terapii medycznej powinny charakteryzować się stabilnością chemiczną w warunkach fizjologicznych, biokompatybilnością, odpowiednim czasem cyrkulacji we krwi oraz biodegradowalnością lub możliwością usunięcia z organizmu.[107,108] Wysokie wymagania stawiane nanomateriałom przeznaczonym do aplikacji biomedycznych, znacznie zawężają wybór nanocząstek magnetycznych ze względu na brak wiedzy o ich oddziaływaniu na organizmy żywe. Nanocząstki tlenków żelaza – magnetytu i maghemitu – naturalnie występują w ludzkim sercu, śledzionie oraz wątrobie, co sugeruje ich biokompatybilność w stężeniu fizjologicznym.[109] Warto nadmienić, że obecnie nanocząstki magnetytu i maghemitu są jedynymi magnetycznymi materiałami zaakceptowanymi do zastosowań biomedycznych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*).

Niezmodyfikowane IONP wykazują tendencję do aglomeracji i szybkiej separacji w roztworach wodnych i organicznych, której przyczyną są silne oddziaływania dipolowe między cząstkami. Z tego względu, stosuje się różne sposoby modyfikacji powierzchni nanocząstek.

2.2. Magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne

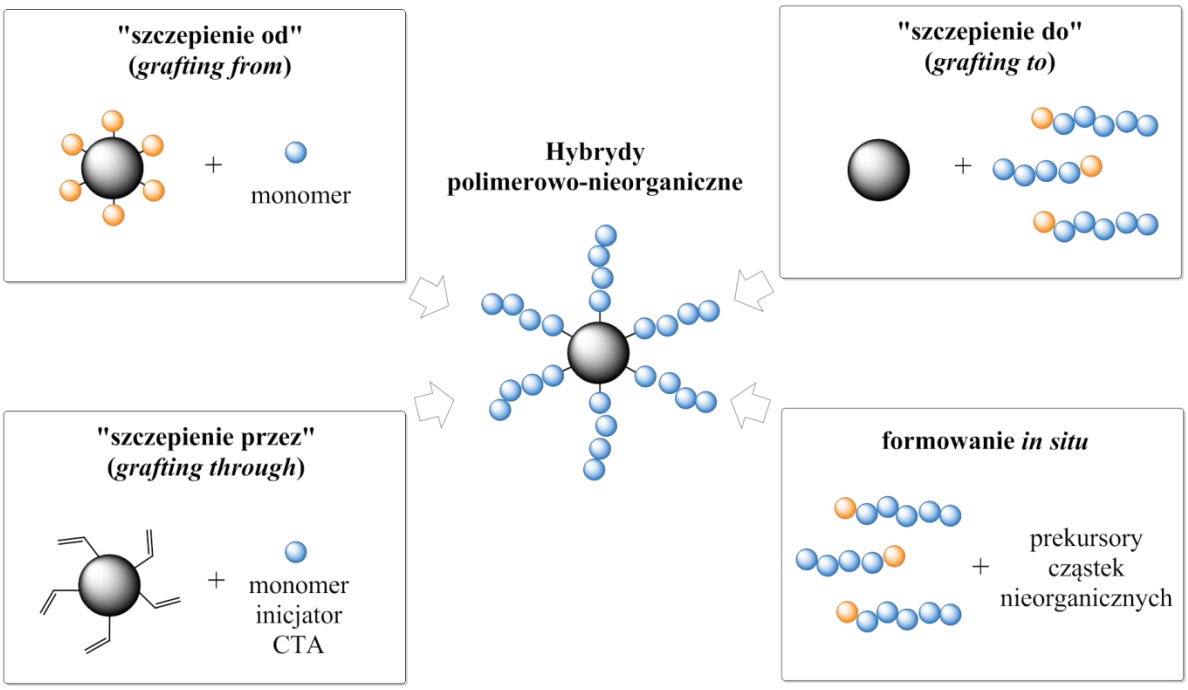
Do modyfikowania powierzchni nanocząstek wykorzystuje się substancje nieorganiczne np. metale, związki krzemu lub węgiel oraz związki organiczne, spośród których największe znaczenie mają polimery. Polimery, w przeciwieństwie do małych molekuł organicznych, są w stanie zapewnić nanocząstkom stabilność koloidalną w wodzie (poprzez tzw. stabilizację steryczną), a także stanowią platformę umożliwiającą dalszą funkcjonalizację. Ponadto, odpowiednio zaprojektowane powłoki polimerowe mogą zwiększać biokompatybilność i odporność cząstek na warunki środowiska (pH, wilgoć), zapewniać im właściwości kompleksujące lub aktywność biologiczną. Z tych względów, makrocząsteczki są preferowane do tworzenia powłok wokół rdzeni magnetycznych, szczególnie w przypadku zastosowań biomedycznych.

Metody polimeryzacji z odwracalną dezaktywacją stanowią doskonałe narzędzie do syntezy związków wielkocząsteczkowych o określonej architekturze (homopolimery, kopolimery blokowe, polimery gwiaździste) i właściwościach (hydrofilowych, hydrofobowych, amfifilowych). Możliwość syntezowania dobrze zdefiniowanych powłok polimerowych pozwala sterować właściwościami hybryd polimerowo-nieorganicznych (np. dyspergowalnością w rozpuszczalnikach). Polimeryzacja RAFT, która jest jednym z najprostszych i najbardziej uniwersalnych sposobów otrzymywania struktur makromolekularnych o zróżnicowanej naturze chemicznej, posiada szczególnie duży potencjał w procesach otrzymywania polimerowo-nieorganicznych układów hybrydowych.

2.3. Wykorzystanie polimeryzacji RAFT do otrzymywania magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych

Materiały złożone z polimerów i cząstek nieorganicznych mogą być przygotowane według założeń czterech strategii (Rysunek 7).

Pierwsza z nich – „szczepienie od”/polimeryzacja inicjowana na powierzchni (GF/SIP, ang. *grafting from*/*surface-initiated polymerization*) – polega na funkcjonalizacji cząstek nieorganicznych grupami zdolnymi do zainicjowania i propagacji reakcji polimeryzacji na ich powierzchni. Drugie podejście – „szczepienie do” (GT, ang. *grafting to*) – opiera się na adsorpcji fizycznej lub chemicznym wiązaniu łańcuchów polimerowych z powierzchnią nieorganiczną. Trzecia metoda – „szczepienie przez” (ang. *grafting through*) – polega na polimeryzacji monomeru w obecności cząstki zmodyfikowanej grupami funkcyjnymi zdolnymi do polimeryzacji. Czwarta strategia – formowanie *in situ* – zakłada wytrącenie cząstek z ich prekursorów w obecności polimeru.[110]



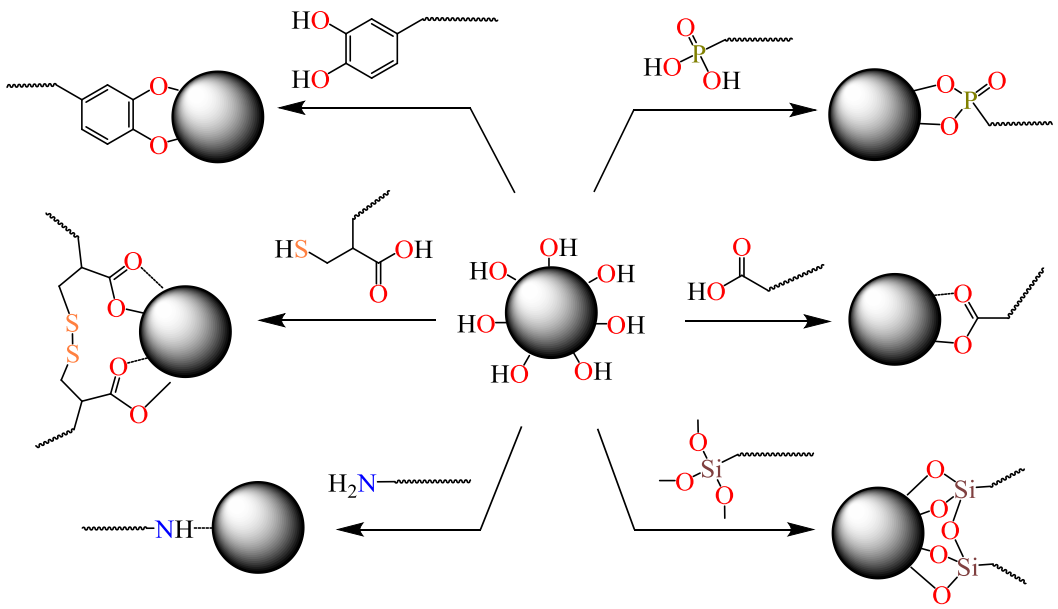
Rysunek 7. Strategie formowania hybryd polimerowo-nieorganicznych.

Obecność grup hydroksylowych (Fe-OH) na nanocząstkach zbudowanych z tlenków żelaza pozwala na efektywną funkcjonalizację ich powierzchni. W celu modyfikacji można wykorzystać różnego rodzaju oddziaływania między polimerem a powierzchnią cząstek magnetycznych m.in. kowalencyjne, elektrostatyczne, hydrofobowe bądź chelatujące. Przykłady grup funkcyjnych najczęściej wykorzystywanych do zaczepienia związków na nanocząstkach tlenków żelaza przedstawiono na Schemacie 4.

Popularną metodą modyfikacji cząstek magnetycznych jest kowalencyjne przyłączenie do ich powierzchni związków alkoksysililowych poprzez reakcję grup Fe-OH i Si-OCH_3.[111] Róznorodność handlowo dostępnych związków krzemoorganicznych pozwala na wprowadzenie na powierzchnię cząstek grup hydroksylowych, aminowych bądź tiolowych, które mogą służyć do dalszej modyfikacji np. związkami wykazującymi aktywność biologiczną[112] lub węglowodanami.[113] Przeprowadzenie sieciowania takich układów prowadzi do wytworzenia nieorganicznej warstwy krzemowej wokół rdzeni magnetycznych.[112] Podczas procesu sieciowania może jednak dojść do nieodwracalnego uformowania aglomeratów, które ogranicza wykorzystanie otrzymanych cząstek.

Inna, szeroko stosowana metoda modyfikacji cząstek tlenków żelaza wykorzystuje oddziaływania pomiędzy ich powierzchnią i grupami karboksylowymi. Przykładem może być zastosowanie kwasu oleinowego w procesach otrzymywania nanocząstek magnetycznych w rozpuszczalnikach organicznych[114] lub kwasu cytrynowego do

stabilizowania nanocząstek tlenków żelaza w roztworach wodnych[115]. Wiązanie koordynacyjne pomiędzy cząstkami magnetycznymi i grupami –COOH jest jednak nietrwałe/labilne i może być łatwo zerwane poprzez działanie wysoką temperaturą lub wymianę z innym związkiem zawierającym grupę karboksylową.[99]



Schemat 4. Przykłady grup funkcyjnych wykorzystywanych do zaczepienia polimeru na nanocząstkach magnetycznych tlenków żelaza.[99]

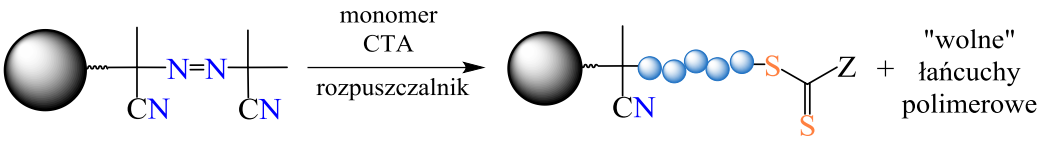
Kwas fosfonowy wykazuje silne powinowactwo do nanocząstek tlenków żelaza ze względu na formowanie się wiązań Fe–O–P.[116] Wiązania te charakteryzują się większą trwałością niż połączenia z kwasami karboksylowymi. Wykorzystanie kwasu fosfonowego do modyfikowania nanocząstek tlenków żelaza poprawia ich stabilność w roztworach w szerszym zakresie pH i temperatury w porównaniu z kwasami karboksylowymi.[99] Ponadto, wykorzystanie kwasu fosfonowego zapewnia większą gęstość szczepienia na powierzchni cząstek w porównaniu do kwasów karboksylowych.[116]

Dopamina jest kolejnym przykładem związku kotwiczącego, który może tworzyć wiązanie koordynacyjne z powierzchnią nanocząstek tlenków żelaza.[117] Dopamina jest często wykorzystywana do przyłączania związków biologicznie aktywnych np. peptydów lub aminokwasów do nanocząstek magnetycznych.[118] Wadą połączeń pomiędzy dopaminą i powierzchnią cząstek tlenków żelaza jest ich stabilność w czasie (są trwałe tylko przez krótki okres).[117]

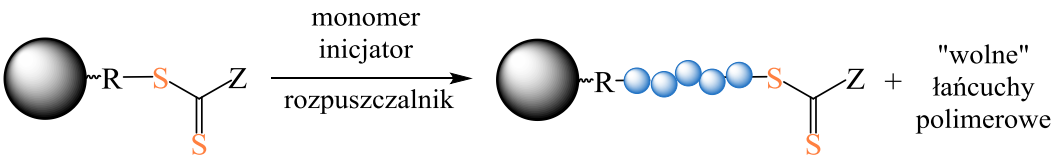
2.3.1. Strategia „szczepienia od”/polimeryzacja inicjowana na powierzchni cząstek (GF/SIP)

Hybrydy otrzymane w wyniku zastosowania strategii „szczepienia od” powstają poprzez wzrost łańcuchów polimerowych bezpośrednio na powierzchni materiału nieorganicznego. Inicjowaną powierzchniowo polimeryzację RAFT (GF-RAFT, SI-RAFT) można zrealizować na dwa sposoby: (1) używając cząstek sfunkcjonalizowanych inicjatorem polimeryzacji i czynnika przeniesienia RAFT obecnego w roztworze (GF-I) lub (2) wykorzystując cząstki sfunkcjonalizowane czynnikiem przeniesienia łańcucha i odpowiednią metodę inicjacji (GF-CTA) (Schemat 5).

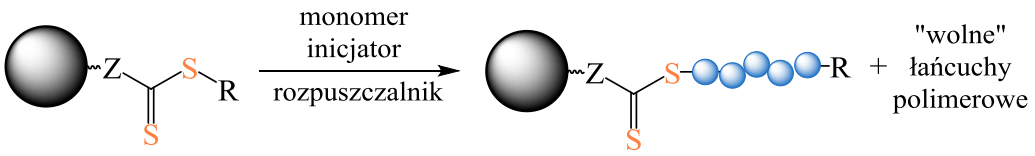
(a) Polimeryzacja z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych inicjatorem



(b) Polimeryzacja z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych CTA przez grupę R



(c) Polimeryzacja z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych CTA przez grupę Z



Schemat 5. Sposoby realizacji polimeryzacji SI-RAFT z udziałem materiałów sfunkcjonalizowanych: (a) inicjatorem polimeryzacji, (b) czynnikiem przeniesienia łańcucha przez grupę R oraz (c) czynnikiem przeniesienia łańcucha przez grupę Z.

W porównaniu do metody „szczepienia do” omawiana strategia pozwala uzyskać układy hybrydowe o zwiększonej gęstości szczepienia łańcuchów polimerowych na powierzchni cząstek. Ponadto, zastosowanie techniki RAFT pozwala kontrolować grubość powłoki polimerowej poprzez sterowanie warunkami procesu (stężeniem monomeru, temperaturą lub czasem reakcji). Jednakże, zgodnie z mechanizmem polimeryzacji RAFT, synteza łańcuchów polimerowych w roztworze jest nieunikniona. Obecność

niezaczepionych na cząstkach łańcuchów polimerowych pociąga za sobą konieczność oczyszczania produktu i stanowi poważną wadę metody. Strategia „szczepienia od" jest bardzo często wykorzystywana do modyfikowania powierzchni materiałów krzemionkowych i krzemoorganicznych, natomiast znacznie rzadziej do otrzymywania polimerów na powierzchni innych materiałów nieorganicznych.

2.3.1.1. Polimeryzacja z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych inicjatorami polimeryzacji (GF-I)

SI-RAFT może być zrealizowana z udziałem materiału, na którego powierzchnię wprowadzono cząsteczki inicjatora polimeryzacji (Schemat 5a). W literaturze niewiele jest przykładów wykorzystania tej metody. Jako pierwsi użyli jej Baum i Brittain w celu wytworzenia szczotek polimerowych na materiałach krzemowych sfunkcjonalizowanych inicjatorem azowym.[119] Podczas reakcji polimeryzacji metakrylanu metylu, *N*,*N*-dimetyloakrylamidu i styrenu przeprowadzanych w obecności ditiobenzoesanu 2-fenylopropan-2-ylu (CTA) autorzy zaobserwowali, że niewielki dodatek „wolnego" inicjatora korzystnie wpływa na przebieg procesu.[119] Z kolei Takahashi wraz ze współpracownikami, podczas polimeryzacji NIPAM na powierzchni szkła sfunkcjonalizowanego azo-inicjatorem w obecności ditiobenzoesanu 4-(kwasu 4-cyjanopentanowego) zaobserwował, że gęstość szczepienia łańcuchów polimerowych może być kontrolowana poprzez zmianę stężenia inicjatora na powierzchni materiału, a ich długość poprzez zmianę stężenia CTA w roztworze.[120] Zgodnie z mechanizmem polimeryzacji RAFT/MADIX, dobrą kontrolę nad procesem wzrostu łańcuchów polimerowych zapewnia niższe stężenie rodników inicjatora od stężenia rodników powstających z rozpadu CTA. W konsekwencji, gęstość szczepienia polimeru na powierzchni materiału jest relatywnie niewielka, a liczba „wolnych" łańcuchów polimerowych w roztworze duża, co wiąże się z koniecznością separacji i oczyszczenia produktu.[110]

Najczęściej inicjatory polimeryzacji (związki azowe i nadtlenki) immobilizuje się na powierzchni materiału na drodze reakcji chemicznej. Natomiast metoda, którą wykorzystano w celu zmodyfikowania nanocząstek tlenków żelaza polegała na zastosowaniu ozonu, w wyniku czego, na powierzchni magnetytu powstały grupy nadtlenkowe i wodoronadtlenkowe.[121] Sfunkcjonalizowane nanocząstki magnetyczne posłużyły jako inicjatory w reakcji polimeryzacji styrenu i kwasu akrylowego w obecności ditiobenzoesanu 1-fenyloetylowego (Tabela 1). Otrzymane hybrydy polimerowo-

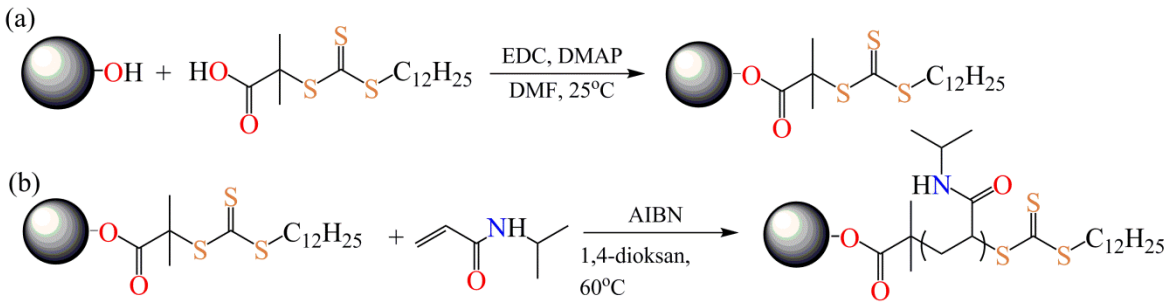
nieorganiczne charakteryzowały się lepszą dyspergowalnością i stabilnością w rozpuszczalnikach organicznych w porównaniu do niezmodyfikowanych nanocząstek.[121]

2.3.1.2. Polimeryzacja z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych czynnikiem przeniesienia łańcucha (GF-CTA)

Czynnik przeniesienia łańcucha RAFT/MADIX może być zaczepiony na powierzchni materiału na dwa sposoby. W pierwszym przypadku (Schemat 5b), powierzchnia materiału jest związana z CTA przez grupę R i podczas polimeryzacji zachowuje się jak propagująca grupa opuszczająca (GF-R). W drugim przypadku (Schemat 5c) czynnik przeniesienia jest przyłączony do powierzchni przez grupę Z, wobec czego reakcja propagacji zachodzi w roztworze (GF-Z). Pod względem mechanizmu, polimeryzacja przebiegająca z udziałem cząstek sfunkcjonalizowanych CTA przez grupę Z nie jest *de facto* polimeryzacją typu „szczepienia od", ponieważ łańcuchy polimerowe nie wzrastają bezpośrednio na powierzchni materiału.[110,122]

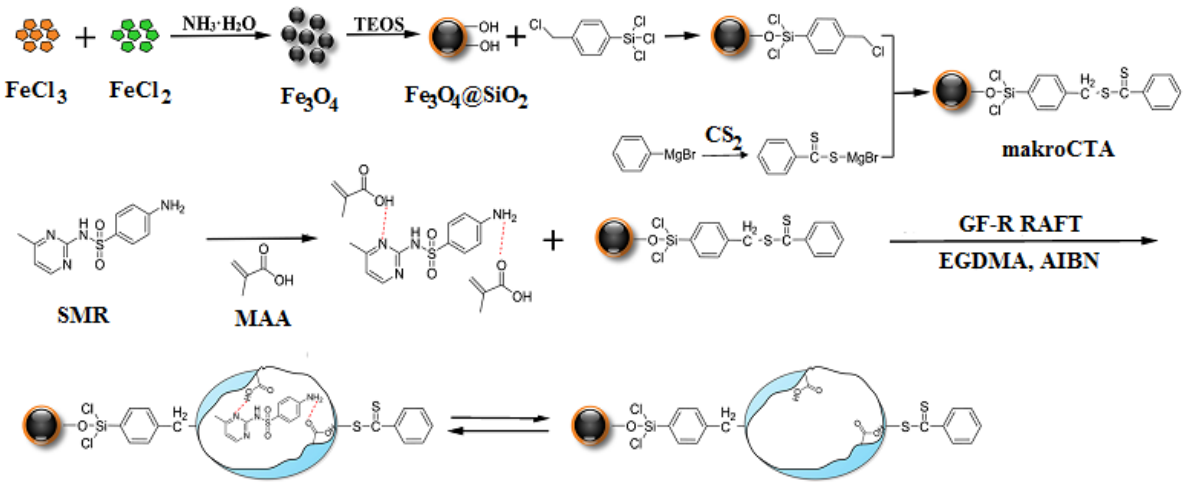
Najbardziej popularnym typem strategii „szczepienia od" jest polimeryzacja GF-R. Małe cząsteczki monomeru mogą bez przeszkód dyfundować w pobliże cząstek, dlatego wzrost łańcuchów polimerowych zachodzi na ich powierzchni bez przeszkód. Pierwsze badania, w których wykorzystano metodę GF-R dotyczyły przekształcenia makroinicjatora ATRP zaczepionego na powierzchni cząstek krzemionkowych w makroinicjator RAFT w reakcji z ditiobenzoesanem 1-fenyloetylu oraz polimeryzacji styrenu na otrzymanym materiale.[123] Autorzy wskazali, że obecność dodatkowych cząsteczek CTA w roztworze pozwala zwiększyć kontrolę nad wzrostem łańcuchów polimerowych na powierzchni materiału. „Wolne" cząsteczki CTA kontrolują proces polimeryzacji w roztworze oraz biorą udział w wymianie pomiędzy łańcuchami propagującymi zaczepionymi na powierzchni materiału i łańcuchami „uśpionymi" w roztworze.[123] Jednocześnie zauważono, że stosowana metoda zawsze wiąże się z fragmentacją/oderwaniem czynnika RAFT od powierzchni materiału, co prowadzi do poszerzenia rozrzutu mas cząsteczkowych na skutek zachodzących reakcji terminacji.[124]

Przykłady zastosowania inicjowanej powierzchniowo polimeryzacji GF-R RAFT do otrzymywania magnetycznych hybryd polimerowych na bazie tlenków żelaza podsumowano w Tabeli 1. Magnetyczne makroCTA można otrzymać poprzez przyłączenie do nanocząstek czynników RAFT zawierających odpowiednie grupy kotwiczące. W ten sposób przygotowano magnetyczne czynniki RAFT będące pochodnymi dopaminy[125], kwasów karboksylowych[126–129] (Schemat 6) lub związków krzemoorganicznych[130–132].



Schemat 6. Przykład realizacji polimeryzacji GF-R RAFT: (a) zaczepienie czynnika RAFT zawierającego grupę karboksylową, (b) polimeryzacja NIPAM.[128]

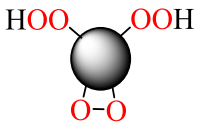
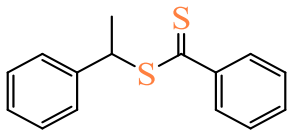
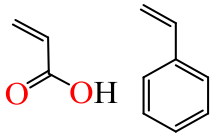
Magnetyczne makroCTA można również otrzymać poprzez bezpośrednią syntezę na powierzchni nanocząstek.[133–147] W tym przypadku, pierwszy etap procesu polega najczęściej na pokryciu nanocząstek powłoką krzemoorganiczną zawierającą terminalne grupy funkcyjne (np. aminowe), które w kolejnych etapach przekształca się budując magnetyczne czynniki RAFT (Schemat 7).[135–147] Wśród cytowanych prac warto wyróżnić artykuł Y. Li i współpracowników, którzy przed wprowadzeniem czynnika RAFT zmodyfikowali warstwę krzemoorganiczną wokół nanocząstek magnetycznych izotiocyjaninianem fluoresceiny (FITC) uzyskując hybrydy o dodatkowej funkcjonalności.[146]



Schemat 7. Przykład realizacji strategii GF-R RAFT.[139]

Podobnie postąpił M. Torkpur-Biglarianzadeh wraz ze współpracownikami, jednakże w tym przypadku, po wprowadzeniu warstwy krzemoorganicznej zmodyfikowanej izotiocyjaninianem fluoresceiny (FTIC), przeprowadzono polimeryzację wolnorodnikową metakrylanu 2-hydroksyetylu (HEMA) i metylenobisakrylamidu (MBA). W ten sposób uzyskano dodatkową, usieciowaną warstwę polimerową wokół IONP z wolnymi grupami hydroksylowymi, które następnie wykorzystano do wprowadzenia czynnika RAFT.[147]

Tabela 1. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne otrzymane metodą SI-RAFT.

Nanocząstki-inicjator (GF-I)	CTA	Monomery	Zastosowanie/Uwagi	Lit.
			• magnetyczne hybrydy stabilne w rozpuszczalnikach organicznych (np. THF, DMF, metanolu)	121

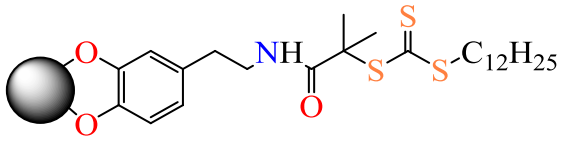
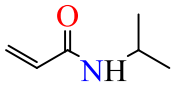
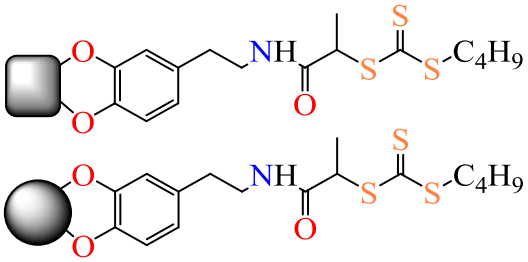
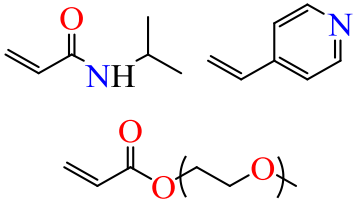
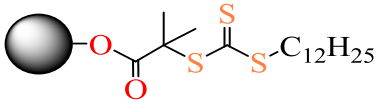
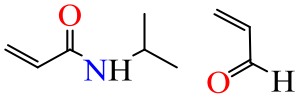
Nanocząstki-CTA (GF-R)	Monomer/monomery	Zastosowanie/Uwagi	Lit.
		• po redukcji tritiowęglanu możliwość zaczepienia nanocząstek złota • magnetyczne, termowrażliwe hybrydy wykazujące efek SPR	133
		• magnetyczne, termowrażliwe lub pH-wrażliwe hybrydy do zastosowania w hipertermii lub jako nośniki doksorubicyny	125
		• magnetyczne i termowrażliwe hybrydy do bioseparacji protein • separacja magnetyczna wywoływana zmianą temperatury	126

Tabela 1. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne otrzymane metodą SI-RAFT, cd.

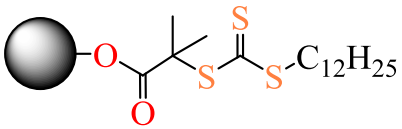
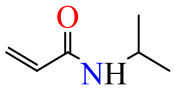
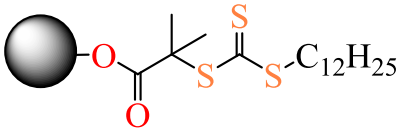
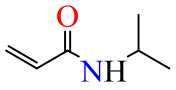
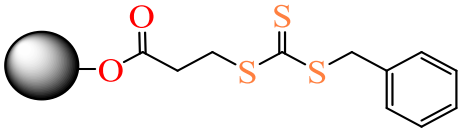
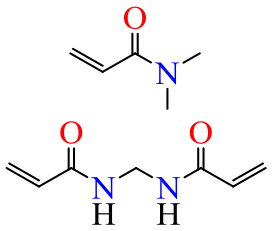
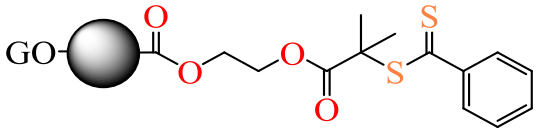
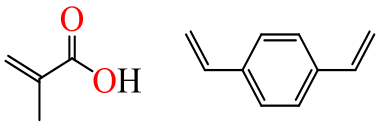
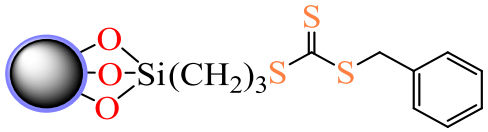
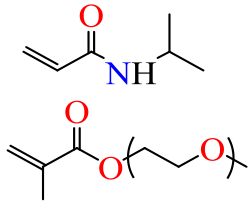
Nanocząstki-CTA (GF-R)	Monomer/monomery	Zastosowanie/Uwagi	Lit.
		• magnetyczne i termowrażliwe hybrydy do zastosowań biomedycznych (m.in. DDS)	127
		• magnetyczne i termowrażliwe hybrydy do zastosowań biotechnologicznych np. oczyszczania protein	128
		• magnetyczne hybrydy z powłokami polimerowymi MIP do separacji cholesterolu	129
		• czuły i selektywny czujnik elektrochemiczny zbudowany z magnetytu, grafenu oraz polimerów MIP do wykrywania 17-β-estradiolu (17β-E2) w wodzie	134
		• magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne do zastosowań biomedycznych	130

Tabela 1. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne otrzymane metodą SI-RAFT, cd.

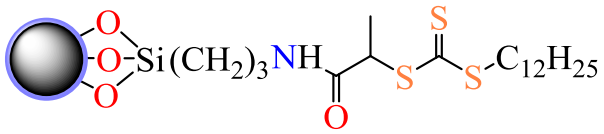
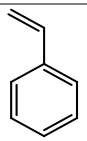
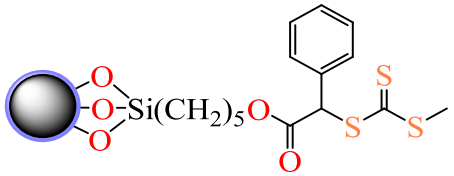
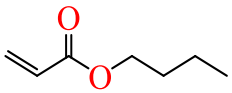
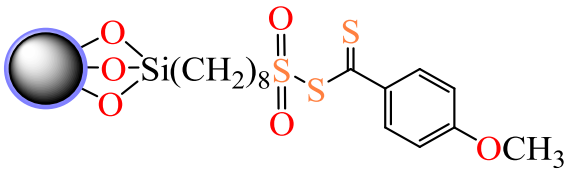
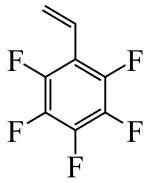
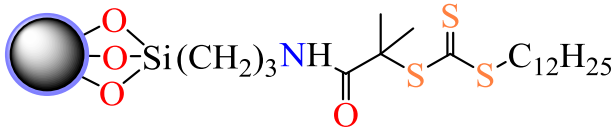
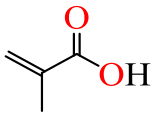
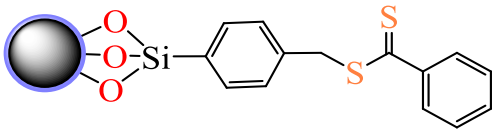
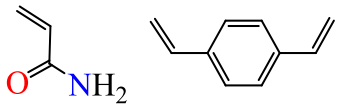
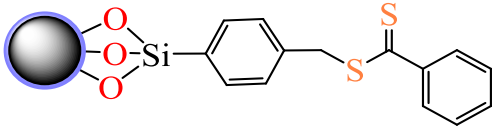
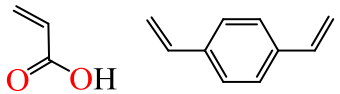
Nanocząstki-CTA (GF-R)	Monomer/monomery	Zastosowanie/Uwagi	Lit.
		• badanie i porównanie kinetyki SI-RAFT i RAFT w roztworze	131
		• magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne do separacji magnetycznej oraz MRI	132
		• hydrofobowe magnetyczne hybrydy polimerowe do zastosowań medycznych oraz w inżynierii materiałowej	135
		• magnetyczne nanohybrydy polimerowo-nieorganiczne otrzymane przy udziale ultradźwięków	136
		• magnetyczne mikrosfery z powłokami polimerowymi MIP do separacji bisfenolu A	137
		• magnetyczne mikrosfery z powłokami polimerowymi MIP do separacji 17-β-estradiolu (17β-E2) lub 17-α-estradiolu (17α-E2)	138

Tabela 1. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne otrzymane metodą SI-RAFT, cd.

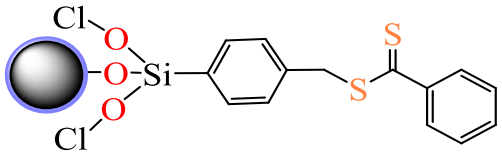
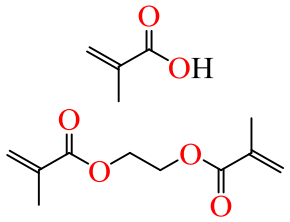
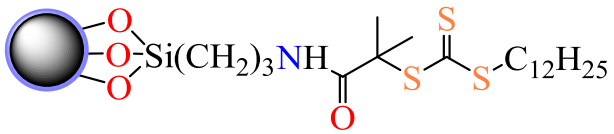
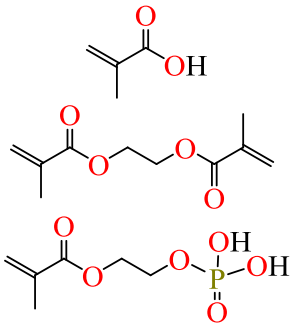
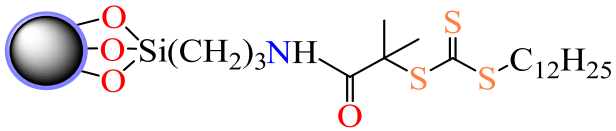
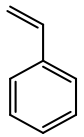
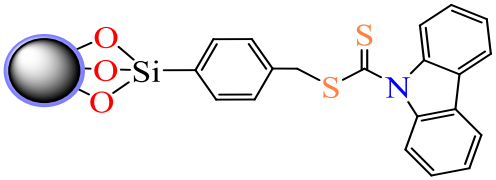
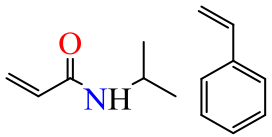
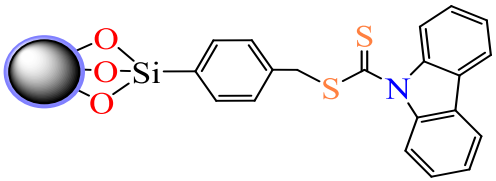
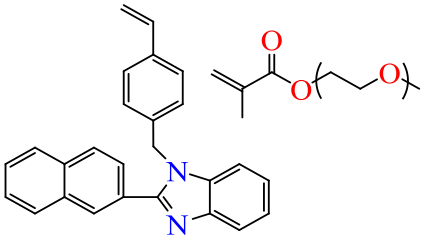
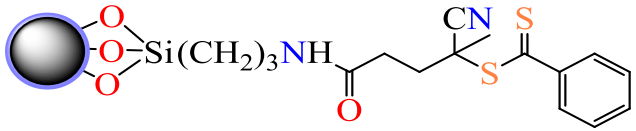
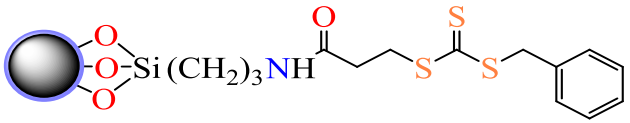
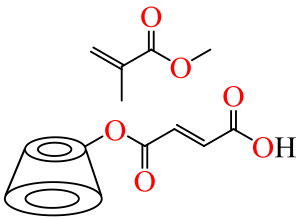
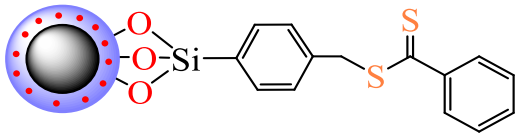
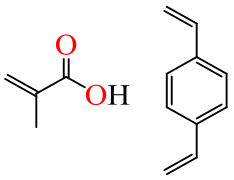
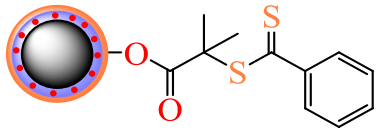
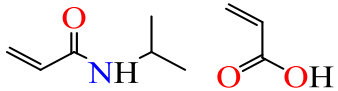
Nanocząstki-CTA (GF-R)	Monomer/monomery	Zastosowanie/Uwagi	Lit.
		• magnetyczne mikrosfery z powłokami polimerowymi MIP do separacji sulfonamidów	139
		• magnetyczne hybrydy z powłokami polimerowymi MIP do wychwytywania (*S*)-propranololu	140
		• magnetyczne nanocząstki typu core-shell o potencjalnym zastosowaniu w katalizie lub separacji biocząsteczek	141
		• termowrażliwe, magnetyczne i fluorescencyjne hybrydy jako środki kontrastowe MRI	142

Tabela 1. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne otrzymane metodą SI-RAFT, cd.

Nanocząstki-CTA (GF-R)	Monomer/monomery	Zastosowanie/Uwagi	Lit.
		• magnetyczne i fluorescencyjne w NIR nanocząstki do zastosowań biomedycznych m.in. jako czynniki kontrastowe MRI	143
		• metoda otrzymywania magnetycznych nanowłókien do zastosowań w elektronice lub biomedycynie	144
		• magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne do usuwania związków organicznych z roztworów wodnych	145
		• magnetyczne i fluorescencyjne mikrosfery z powłokami polimerowymi MIP do detekcji i separacji 17-β-estradiolu (17β-E2)	146
		• fluorescencyjne, termo- i pH-wrażliwe magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne jako systemy transportujące leki	147

Polimeryzacja RAFT z udziałem materiałów sfunkcjonalizowanych CTA przez grupę Z jest mniej popularną metodą od polimeryzacji GF-R. Przyczyną może być relatywnie niska gęstość szczepienia osiągana tą techniką oraz tworzenie się słabego połączenia pomiędzy powierzchnią nieorganiczną a łańcuchami polimeru. Aktywne łańcuchy (makrorodniki, których wzrost następuje wyłącznie w roztworze) muszą znaleźć się w pobliżu powierzchni nieorganicznej, aby ulec odwracalnej reakcji przeniesienia łańcucha, co utrudniają inne, obecne na powierzchni łańcuchy polimerowe. Ponadto, grupa ditioestrowa może ulec hydrolizie, utlenieniu lub atakowi nukleofilowemu, w wyniku których następuje utrata miejsca szczepienia łańcucha.[110]

Strategia ta została po raz pierwszy zastosowana przez Perriera i jego współpracowników do syntezy poli(metakrylanu metylu) na powierzchni nanocząstek krzemionki[148] i jest wykorzystywana głównie do modyfikacji powierzchni materiałów krzemionkowych lub krzemoorganicznych. W przypadku tej metody, dodanie „wolnego" CTA sprzyja powstawaniu łańcuchów polimerowych (szczepionych na powierzchni i otrzymanych w roztworze) o zbliżonych masach cząsteczkowych oraz zwiększeniu udziału łańcuchów zaszczepionych na powierzchni materiału. Zwiększenie ilości rodników CTA w roztworze powoduje zmniejszenie szybkości polimeryzacji i sprawia, że wzrastające makrorodniki mogą bez przeszkód reagować z czynnikami przeniesienia zaczepionymi na powierzchni materiału.[148] Największą zaletą metody jest otrzymywanie materiału sfunkcjonalizowanego wyłącznie „uśpionymi", dobrze zdefiniowanymi łańcuchami polimerowymi, a największą wadą (charakterystyczną również dla podejścia „*grafting to"*) jest relatywnie niska gęstość szczepienia wynikająca z zatłoczenia przestrzennego wokół powierzchni materiału.[124,122] W celu kowalencyjnego przyłączenia CTA przez grupę Z do materiału stosuje się podobne metody funkcjonalizacji powierzchni jak w przypadku zaczepiania przez grupę R. Najczęściej, powierzchnię modyfikuje się związkiem zawierającym atom chlorowca, który następnie poddaje się reakcji substytucji z odpowiednim czynnikiem przeniesienia łańcucha.

Przyłączenie CTA do powierzchni materiału przez grupę Z powoduje powstanie polimerów w roztworze i w efekcie osiągana jest niska gęstość szczepienia polimeru na nanocząstkach. Z kolei zastosowanie połączenia przez grupę R sprawia, że reaktywna grupa ditioestrowa fragmentując przechodzi do roztworu, co prowadzi do zmniejszenia ilości uśpionych łańcuchów polimerowych związanych z powierzchnią materiału. R. Rotzol i P. Vana zaproponowali metodę przyłączenia CTA do powierzchni cząstek krzemowych przez grupy Z i R jednocześnie.[149] Wykorzystanie takiego podejścia powoduje połączenie

zalet obu metod - reakcje propagacji zachodzą na powierzchni cząstek, a grupa ditioestrowa jest stale do niej przyłączona. W efekcie, na powierzchni materiału powstają pętle polimerowe.[149]

Zgodnie z wiedzą autorki niniejszej pracy doktorskiej metody „szczepienia od" z udziałem materiałów sfunkcjonalizowanych CTA przez grupę Z (GF-Z) oraz z udziałem materiałów sfunkcjonalizowanych CTA przez grupy Z i R jednocześnie, nie były stosowane do otrzymania powłok polimerowych na nanocząstkach tlenków żelaza.

2.3.2. „Szczepienie do" (GT)

Metoda „szczepienia do" (GT) polega na pokryciu cząstek nieorganicznych powłokami polimerowymi na skutek fizycznej adsorpcji, wytworzenia wiązania chemicznego lub występowania obu tych zjawisk jednocześnie. Zaletą metody jest możliwość zsyntezowania i wykorzystania łańcuchów polimerowych o ściśle zdefiniowanych właściwościach. Ponadto, możliwość stosowania cząstek nieorganicznych bezpośrednio po etapie formowania (bez dodatkowych reakcji modyfikujących ich powierzchnię) sprawia, że uzyskane hybrydy zawierają rdzenie o praktycznie niezmienionych właściwościach. Wadą metody jest relatywnie niska gęstość szczepienia polimerów na powierzchni nieorganicznej.

Polimery otrzymywane za pomocą metody RAFT posiadają terminalne grupy ditioestrowe (są makroczynnikami RAFT), które można przekształcić w grupy tiolowe na drodze redukcji,[150] hydrazynolizy[151] lub aminolizy.[152] Niektóre organiczne związki siarki m.in. tiole i disulfidy wykazują silne powinowactwo do złota i ulegają chemisorpcji na jego powierzchni.[153] Dlatego metoda „szczepienia do" z wykorzystaniem polimeryzacji RAFT jest najczęściej stosowana do modyfikowania powierzchni materiałów złotych. Bezpośrednia chemisorpcja polimerów polistyrenowych zawierających terminalne grupy ditioestrowe lub tritiowęglanowe na nanocząstkach złota również została zbadana. W opublikowanej pracy potwierdzono utworzenie szczotek polimerowych na powierzchni złota, jednak nie udowodniono chemicznego charakteru wiązania pomiędzy polimerem a modyfikowanym materiałem.[154]

W Tabeli 2 zestawiono przykłady zastosowania polimerów RAFT do otrzymywania magnetycznych materiałów polimerowo-nieorganicznych zbudowanych z tlenków żelaza metodą „szczepienia do", które uszeregowano według sposobu połączenia polimerów z powierzchnią nieorganiczną.

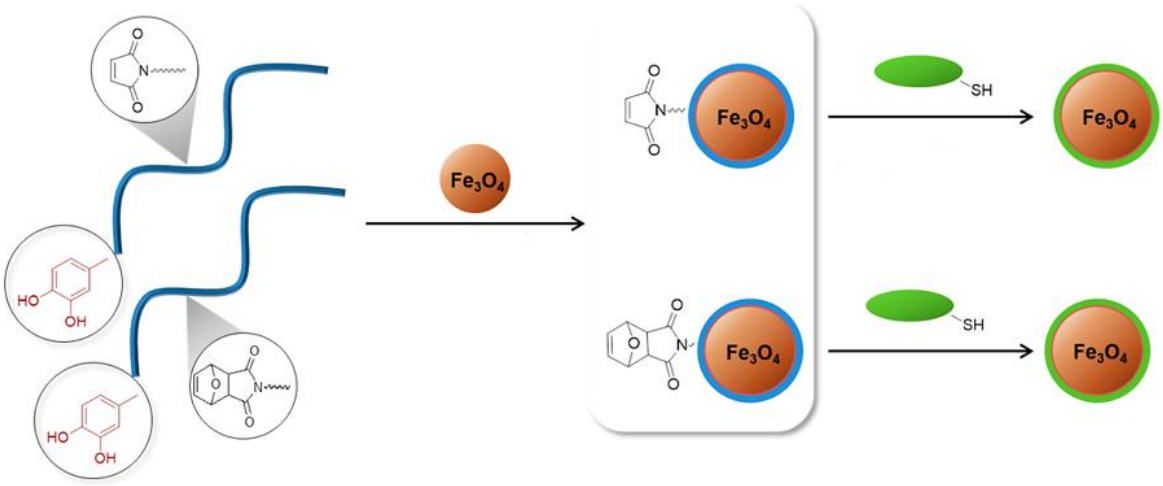
B. Muir ze współpracownikami wykorzystał adsorpcję fizyczną amfifilowych kopolimerów statystycznych uzyskanych metodą RAFT z bezwodnika maleinowego oraz 1-oktadecenu, styrenu lub eteru winylowo-butylowego do otrzymania dyspergowalnych w wodzie superparamagnetycznych cząstek Fe_3O_4.[155]

W najnowszej literaturze można znaleźć kilka prac dotyczących zastosowania amfifilowych kopolimerów blokowych RAFT do enkapsulacji nanocząstek tlenków żelaza (Tabela 2).[156–158] W środowisku wodnym, polimery amfifilowe samoorganizują się wytwarzając micele, wewnątrz których można „uwięzić" molekuły hydrofobowe (np. cząsteczki leków) bądź nanocząstki. Niepolarny blok polimeru wiąże się z powierzchnią cząstek, a blok polarny zapobiega ich aglomeracji przez tzw. stabilizację steryczną.

J-F. Berret wraz ze współpracownikami do otrzymania nanohybryd polimerów z nanocząstkami maghemitu wykorzystał oddziaływania elektrostatyczne.[159–162] Za pomocą metody RAFT zsyntezowano dihydrofilowe kopolimery złożone z bloku polielektrolitu kationowego oraz bloku neutralnego. Zmieszanie wodnych roztworów tego typu polimerów z przeciwnie naładowanymi związkami/cząstkami powoduje tworzenie się trwałych kompleksów o strukturze rdzeń-powłoka. Rdzeń stanowią elementy oddziałujące ze sobą elektrostatycznie, a powłokę otaczającą i stabilizującą rdzeń – neutralne bloki polimerowe.

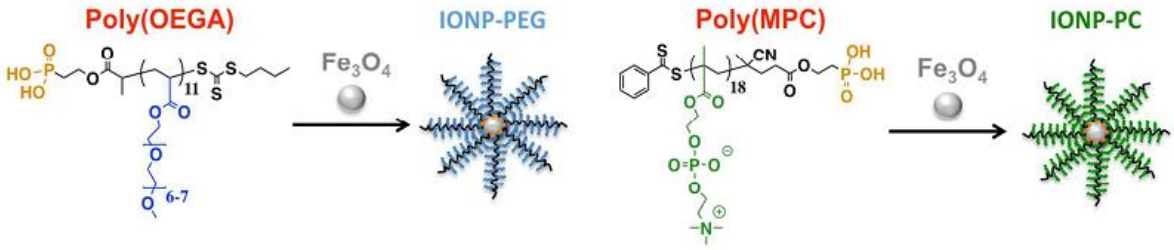
Modyfikację cząstek tlenków żelaza metodą „szczepienia do" najczęściej przeprowadza się wykorzystując polimery z rożnymi grupami kotwiczącymi m.in. pirokatechinowymi,[163] fosfonowymi[164,165] lub karboksylowymi.[166] Grupy kotwiczące mogą stanowić fragment cząsteczki czynnika RAFT, wówczas po reakcji polimeryzacji znajdują się one na końcach łańcuchów polimerowych umożliwiając przyłączenie do powierzchni cząstek. M. Arslan wraz ze współpracownikami zsyntezował czynnik przeniesienia łańcucha będący pochodną pirokatechiny.[163] Otrzymany CTA został wykorzystany w procesie kopolimeryzacji statystycznej RAFT akrylowej pochodnej maleimidu (FuMA) oraz akrylowej pochodnej oligo(glikolu etylenowego) (OEGA) (Tabela 2). Obecność dopaminy na końcu łańcucha pozwoliła na zaczepienie otrzymanego kopolimeru na powierzchni cząstek Fe_3O_4, a obecność grupy maleimidowej w uzyskanych magnetycznych hybrydach polimerowych umożliwiła dalszą funkcjonalizację tiolami w reakcjach zaliczanych do grupy „click" (Schemat 8).[163] Innym przykładem zastosowania grupy pirokatechinowej do zaczepienia polimeru na powierzchni nanocząstek magnetycznych jest praca D. Burnanda i współpracowników.[167] W tym przypadku, grupa kotwicząca nie stanowiła fragmentu cząsteczki CTA, a została wprowadzona na koniec łańcucha polimerowego po reakcji polimeryzacji RAFT.[167] Otrzymane hybrydy magnetyczne

zawierające powłokę z hydrofilowego poli(alkoholu winylowego) stanowią alternatywę dla materiałów magnetycznych pokrytych poli(glikolem etylenowym), które są obecnie najczęściej wykorzystywane do celów biomedycznych.



Schemat 8. Przykład realizacji podejścia GT RAFT z wykorzystaniem polimerów zawierających terminalną grupę dopaminową.[163]

C. Boyer[164,165] oraz Blin[168] wraz ze współpracownikami zsyntezowali czynniki RAFT zawierające grupę fosfonową (Schemat 9). Następnie wykorzystali je w procesach polimeryzacji styrenu (S)[164], *N*-izopropyloakrylamidu (NIPAM)[164] akrylanu ω-metoksy-(oligo(glikolu etylenowego)) (OEGA)[164,168] i metakrylanu 2-etylofosforylocholiny (MPC)[168] oraz polimeryzacji i kopolimeryzacji akrylanu *N*,*N'*-dimetyloaminoetylu (DMAEA) i akrylanu ω-metoksy-(oligo(glikolu etylenowego)) (OEGA)[165] (Tabela 2). Obecność terminalnej grupy fosfonowej pozwoliła na związanie otrzymanych heterotelechelicznych (ko)polimerów z powierzchnią cząstek tlenków żelaza poprzez wytworzenie silnych wiązań Fe–O–P (Schemat 9).



Schemat 9. Przykład zastosowania strategii GT RAFT z wykorzystaniem terminalnych grup fosfonowych.[168]

Z kolei czynniki przeniesienia łańcucha RAFT zawierające grupę karboksylową wykorzystano do otrzymania polimerów i/lub kopolimerów blokowych z handlowo

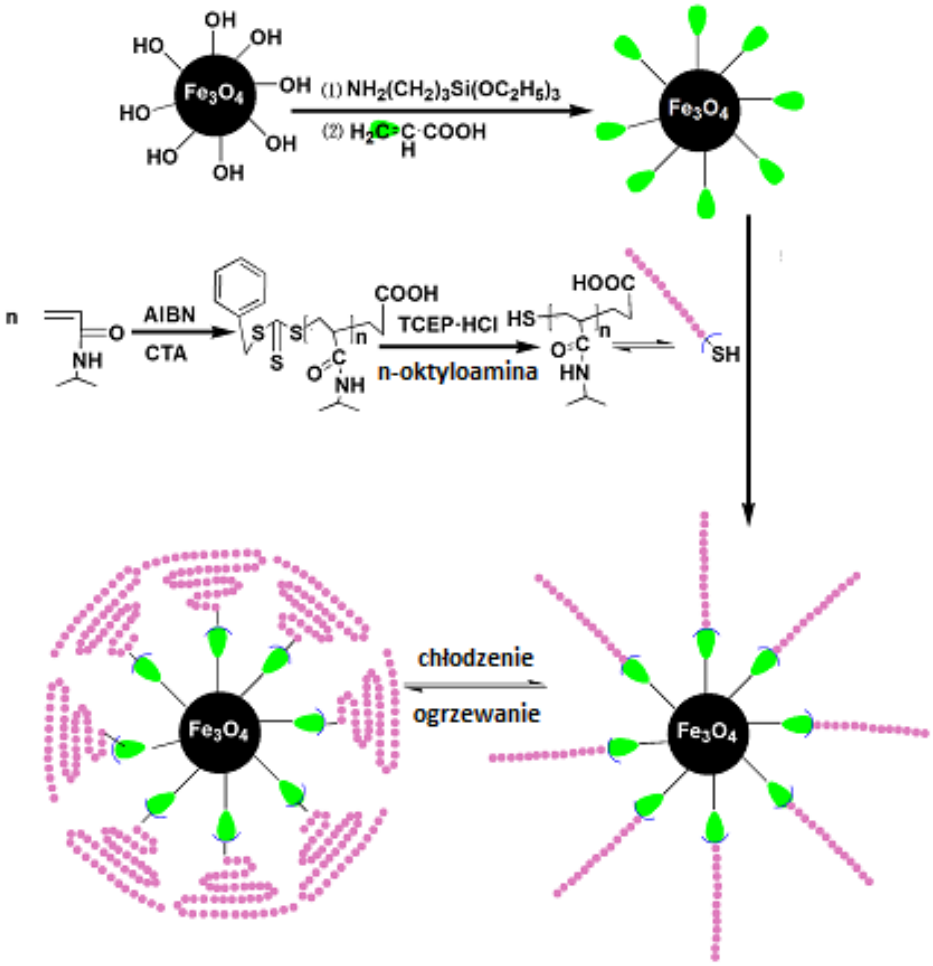
dostępnych monomerów m.in.: *N*-izopropyloakrylamidu (NIPAM)[169] oraz styrenu (S)[166,170,171] (Tabela 2).

W wymienionych wyżej przykładach, wiązanie polimeru z powierzchnią materiału nieorganicznego zrealizowano poprzez zastosowanie odpowiedniej grupy znajdującej się na końcach łańcuchów polimerowych. Grupy kotwiczące mogą również być elementem struktury jednostek powtarzalnych. Kopolimery zawierające bloki poli(kwasów organicznych) są wykorzystywane do stabilizowania nanocząstek magnetycznych. Na przykład A. Aqil ze współpracownikami wykorzystał w tym celu następujące hydrofilowe kopolimery blokowe zawierające blok poli(kwasu akrylowego): PAA-*b*-PNIPAM (poli(kwas akrylowy)-*b*-poli(*N*-izopropyloakrylamid)), PAA-*b*-PNIPAM-*b*-POEGA (poli(kwas akrylowy)-*b*-poli(*N*-izopropyloakrylamid)-*b*-poli(akrylan oligo(glikolu etylenowego)), PEG-*b*-PAA (poli(glikol etylenowy)-*b*-poli(kwas akrylowy)) i PAA-*b*-POEGA (poli(kwas akrylowy)-*b*-poli(akrylan oligo(glikolu etylenowego)).[172,173] Podobne podejście zastosowali K. Li[174] oraz D. Nguyen[175] wykorzystując kopolimery poli(kwasu akrylowego) i poli(akrylanu butylu) (PAA-*b*-PBuA, P(AA-*co*-BuA)[174,175] i poli(kwasu akrylowego)-*b*-poliakrylamidu) (PAA-*b*-PAAm)[175] do stabilizowania nanocząstek magnetycznych podczas polimeryzacji emulsyjnej metakrylanu metylu (MMA) i akrylanu butylu (BuA). Natomiast C. Linot wraz ze współpracownikami zastosował statystyczny kopolimer poli(kwasu metakrylowego-*co*-metakrylan oligo(glikolu etylenowego)) do stabilizowania nanocząstek γ-Fe_2O_3.[176]

W metodzie „szczepienia do" rdzeni magnetycznych wykorzystano także następujące (ko)polimery zbudowane z jednostek powtarzalnych zawierających reszty kwasu fosfonowego: poli(*N*-(2-fosfonylo)etyloakrylamid (PMAmEP)[177], poli(akrylan oligo(glikolu etylenowego))-*b*-poli(akrylan 2-fosfonyloetylu) (POEGA-*b*-PMAEP)[178], poli(glikol etylenowy))-*b*-poli(akrylan 2-fosfonyloetylu) (PEG-b-PMAEP)[179,180], poliakrylamid-*b*-poli(*N*-(2-fosfonyloetylo)akrylamid) (PAAm-*b*-PMAmEP)[179,180], poli(metakrylan fosfonylometylu-*co*-akrylan oligo(glikolu etylenowego)) (P(MAPA-*co*-OEGMA))[176]. Jeszcze inną grupę kotwiczącą wykorzystał H. Chen, który do stabilizowania IONP zastosował kopolimer blokowy poli(glikolu etylenowego) i poli(γ-metakryloksypropylotrimetoksysilan) (PEG-*b*-PγMPS).[181]

Opisane powyżej przykłady zastosowania metody „szczepienia do" dotyczą przyłączania polimerów do niezmodyfikowanych rdzeni magnetycznych. Innym sposobem realizacji podejścia GT jest wprowadzenie na powierzchnię cząstek grup funkcyjnych, które ulegają reakcji z grupami funkcyjnymi obecnymi w łańcuchu polimerowym. W literaturze

można odnaleźć kilka przykładów wykorzystania związków krzemoorganicznych, dzięki którym na powierzchnię magnetytu wprowadzono grupy aminowe[182] lub winylowe.[183,184] Obecność grup aminowych wykorzystał S. Dutta ze współpracownikami do związania nanocząstek magnetytu z kopolimerem poli(*N*-izopropyloakrylamidu-*r*-akrylanu poli(glikolu etylenowego)-*b*-poli(kwasu akrylowego) (P(NIPAM-*r*-PEGA)-*b*-PAA)[182] oraz C-Y. Kuo do przyłączenia terpolimeru blokowego poli(kwas akrylowy)-*b*-poli(*N*-izopropyloakrylamid)-*b*-poli(kwas akrylowy) (PAA-*b*-PNIPAM-*b*-PAA).[185] Nanocząstki magnetyczne zmodyfikowane grupami winylowymi wykorzystano w reakcjach „click" z polimerami zawierającymi grupy tiolowe powstałe w wyniku redukcji makro-CTA (Schemat 10). W ten sposób otrzymano magnetyczne i termowrażliwe nanocząstki z powłoką poli(*N*-izopropyloakrylamidową)[184] oraz magnetyczne układy hybrydowe zawierające polimer na bazie glukozy,[186] a także kopolimer na bazie galaktozy i pirenu o właściwościach fluorescencyjnych.[183]



Schemat 10. Przykład zastosowania strategii GT RAFT z wykorzystaniem zmodyfikowanych grupami winylowymi cząstek magnetycznych.[184]

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT.

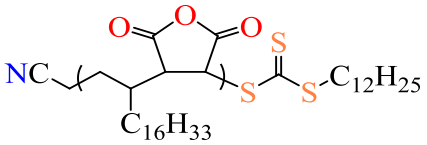
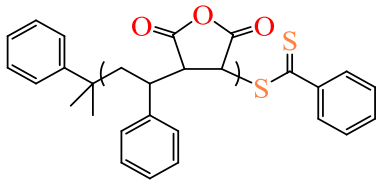
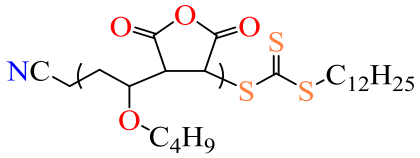
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_3O_4@OA	adsorpcja fizyczna	 P(O-*co*-MAn)	statystyczne kopolimery hydrofobowe, które na skutek reakcji z rozpuszczalnymi w wodzie aminami stają się amfifilowe	155
Fe_3O_4@OA	adsorpcja fizyczna	 P(S-*co*-MAn)		155
Fe_3O_4@OA	adsorpcja fizyczna	 P(VBE-*co*-MAn)		155

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

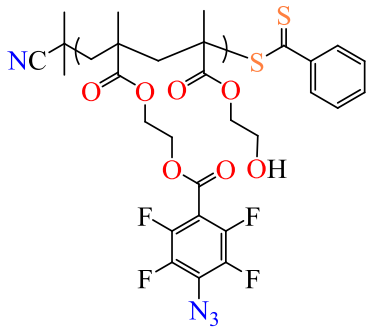
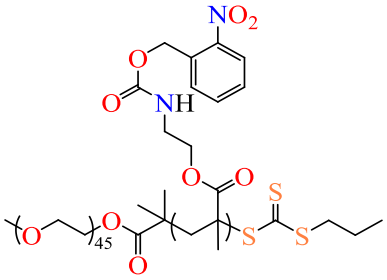
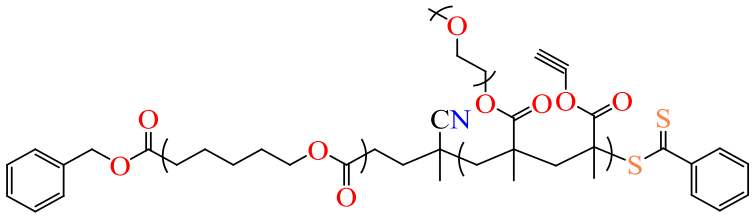
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_3O_4@OA	stabilizacja steryczna, enkapsulacja cząstek w micelach polimerowych	 P(HEMA-*co*-HEMA-PFPA)	amfifilowy kopolimer statystyczny	157
Fe_3O_4@OA	stabilizacja steryczna, enkapsulacja cząstek w micelach polimerowych	 PEG-*b*-PNBOC	amfifilowy kopolimer blokowy	158
Fe_3O_4@OA	stabilizacja steryczna, enkapsulacja cząstek w micelach polimerowych	 PCL-*b*-P(PMA-*co*-PEGMA)	kopolimer amfifilowy	156

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

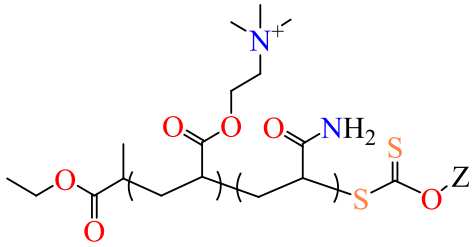
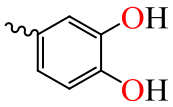
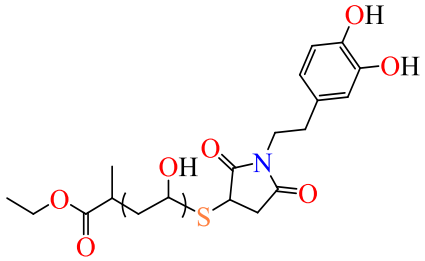
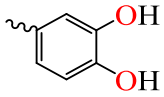
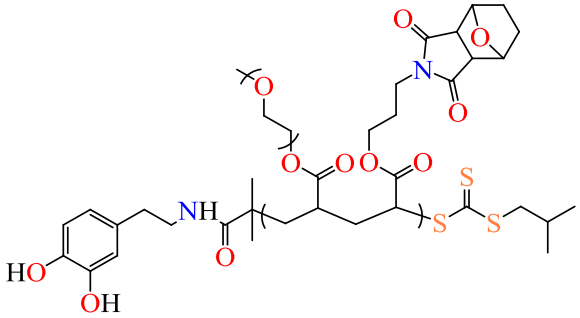
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
γ-Fe_2O_3	stabilizacja elektrostatyczna	 PTEA-*b*-PAAm	dihydrofilowy kopolimer blokowy	159–162
Fe_3O_4@OA		 PVA	polimer hydrofilowy	167
Fe_3O_4		 P(OEGA-*co*-FuMA)	polimer hydrofilowy	163

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

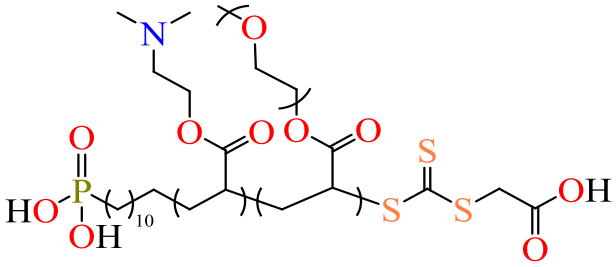
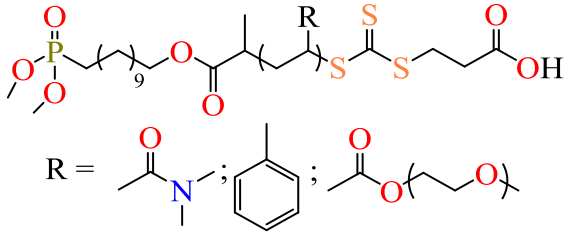
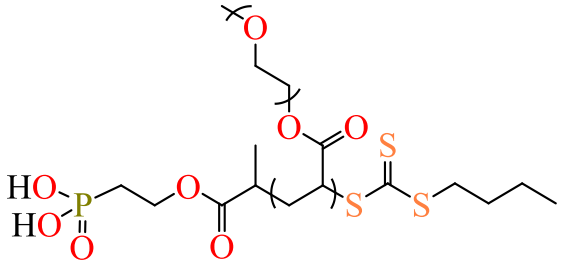
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_3O_4	-$PO(OH)_2$	 PDMAEA-*b*-POEGA	dihydrofilowy kopolimer blokowy	165
Fe_3O_4	-$PO(OH)_2$	 PNIPAM, PS, POEGA	polimery hydrofilowe i hydrofobowe	164
Fe_3O_4	-$PO(OH)_2$	 POEGA	polimer hydrofilowy	168

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

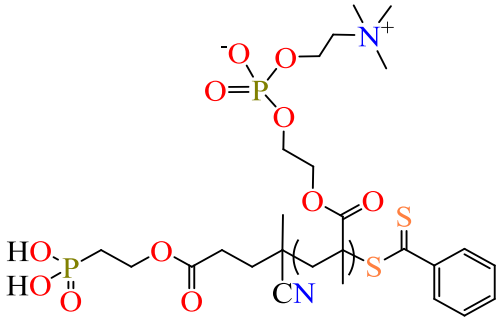
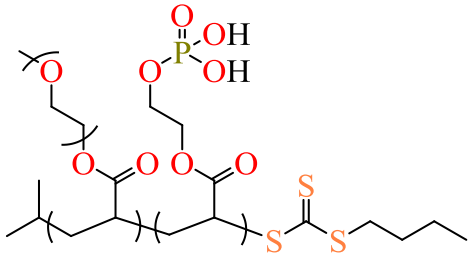
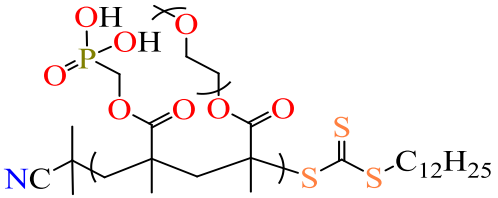
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_3O_4	-$PO(OH)_2$	 PMPC	polimer hydrofilowy	168
Fe_3O_4	-$PO(OH)_2$	 POEGA-*b*-PMAEP	dihydrofilowy kopolimer blokowy	178
γ-Fe_2O_3	-$PO(OH)_2$	 P(MAPA-*co*-POEGMA)	statystyczny kopolimer dihydrofilowy	176

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

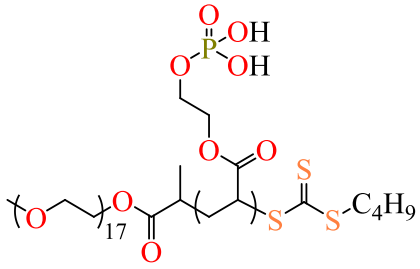
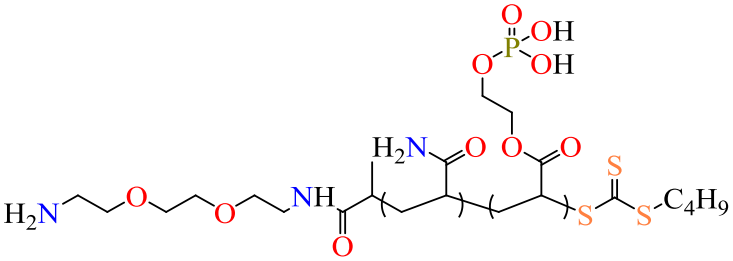
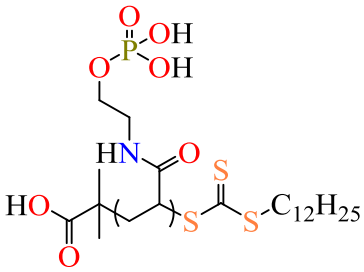
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
γ-Fe_2O_3	-$PO(OH)_2$	 PEG-*b*-PMAEP	dihydrofilowy kopolimer blokowy	179,180
γ-Fe_2O_3	-$PO(OH)_2$	 PAAm-*b*-PMAEP	dihydrofilowy kopolimer blokowy	179,180
Fe@OLA	-$PO(OH)_2$	 PMAmEP	polimer hydrofilowy	177

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

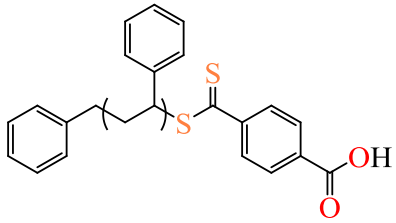
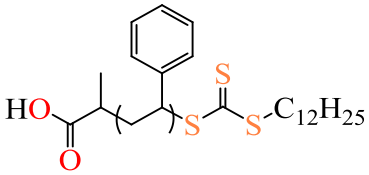
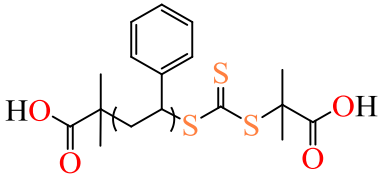
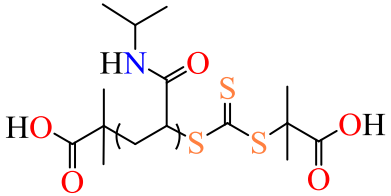
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_3O_4@OA	-COOH	 PS	polimer hydrofobowy	166
Fe_3O_4@OA	-COOH	 PS	polimer hydrofobowy	170
Fe_3O_4@OA	-COOH	 PS	polimer hydrofobowy	171
Fe_3O_4@OA	-COOH	 PAAm	polimer hydrofilowy	169

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

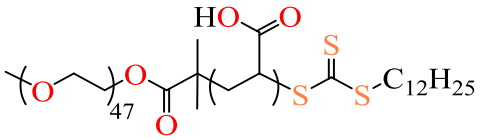
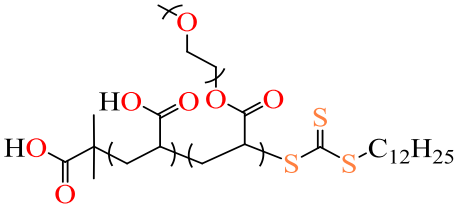
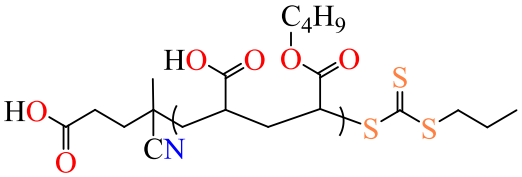
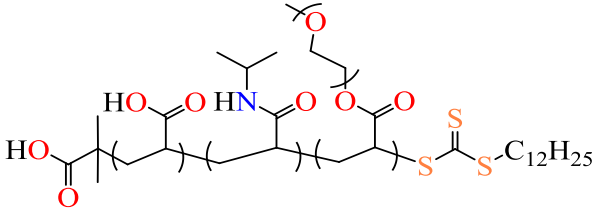
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_3O_4	-COOH	 PEG-*b*-PAA	dihydrofilowy kopolimer blokowy	173
Fe_3O_4	-COOH	 PAA-*b*-POEGA	dihydrofilowy kopolimer blokowy	173
γ-Fe_2O_3	-COOH	 P(AA-*co*-BuA)	amfifilowy kopolimer statystyczny	174
Fe_3O_4	-COOH	 PAA-b-PNIPAM-POEGA	terpolimer hydrofilowy	172

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

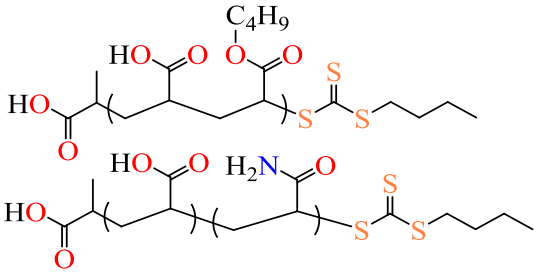
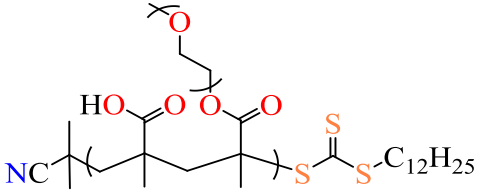
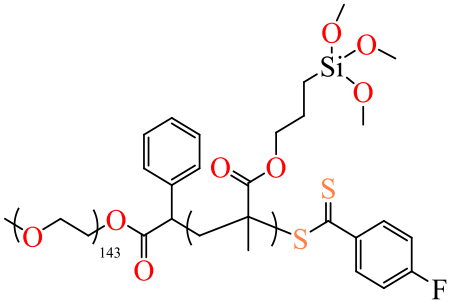
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_3O_4	-COOH	 P(AA-*co*-BuA); PAA-*b*-PAAm	kopolimery amfifilowe	175
γ-Fe_2O_3	-COOH	 P(MAA-*co*-POEGMA)	statystyczne kopolimery dihydrofilowe	176
Fe_3O_4	-$Si(OMe)_3$	 PEG-*b*-P*γ*MPS	kopolimer amfifilowy	181

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

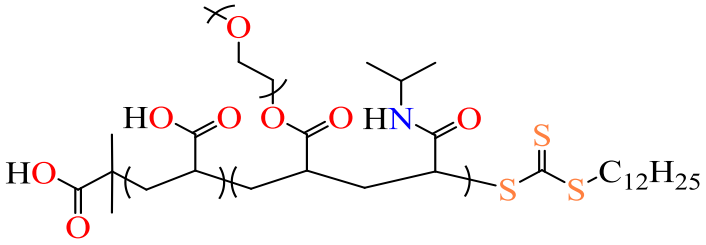
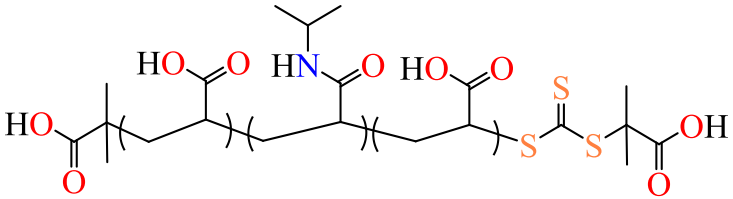
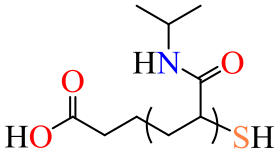
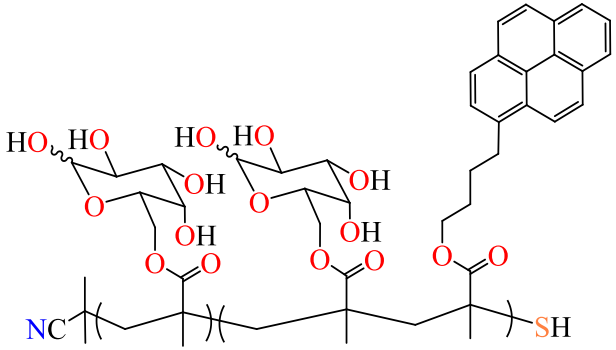
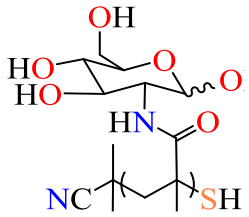
Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
Fe_2O_3@SiO_2-NH_2	-COOH	 PAA-*b*-P(OEGA-*co*-NIPAM)	terpolimer hydrofilowy	182
Fe_2O_3@SiO_2-NH_2	-COOH	 PAA-*b*-PNIPAM-*b*-PAA	terpolimer hydrofilowy	185
Fe_3O_4@SiO_2	-SH	 PNIPAM	polimer hydrofilowy	184

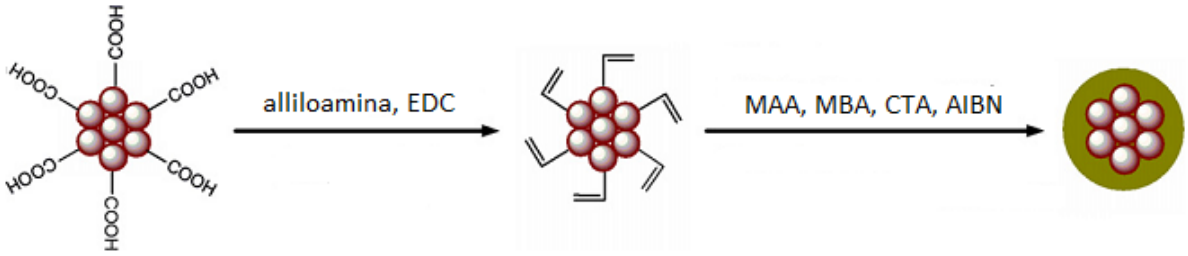
Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT, cd.

Nanocząstki	Sposób funkcjonalizacji/ grupa kotwicząca	(Ko)polimer		Lit.
$Fe_3O_4@SiO_2$	-SH	 PMAGal-*b*-P(MAGal-*co*-PyMA)	kopolimer amfifilowy	183
Fe_3O_4	-SH	 PMAG	polimer hydrofilowy	186

2.3.3. „Szczepienie przez”

Strategia „szczepienia przez” polega na funkcjonalizacji powierzchni cząstek grupami zdolnymi do polimeryzacji (tj. grupami winylowymi), które w kolejnym etapie borą udział w procesie kopolimeryzacji rodnikowej (konwencjonalnej lub metodami RDRP) z innymi monomerami winylowymi.

Strategia „szczepienia przez” z wykorzystaniem metody RAFT jest bardzo rzadko stosowana do modyfikowania nanocząstek - w literaturze można odnaleźć jedynie pojedyncze przykłady jej zastosowania np. do funkcjonalizacji nanocząstek krzemowych[187] lub nanocząstek tlenku tytanu.[188] Nanocząstki tlenków żelaza były funkcjonalizowane metodą „szczepienia przez” z wykorzystaniem konwencjonalnej polimeryzacji rodnikowej[189] oraz polimeryzacji RAFT.[190,191] Y. Li ze współpracownikami otrzymał aglomeraty cząstek magnetycznych otoczone grupami karboksylowymi, które zmodyfikował w reakcji z alliloaminą i chlorowodorkiem *N*-(3-dimetyloaminopropylo)-*N*’-etylokarbodiimidu (EDC) wprowadzając na powierzchnię cząstek grupy winylowe.[190] Następnie, magnetyczne monomery winylowe zastosowano w reakcjach szczepionej polimeryzacji strąceniowej (ang. *seeded precipitation polymerization*) RAFT z udziałem różnych monomerów winylowych (Tabela 3, Schemat 11).[190]

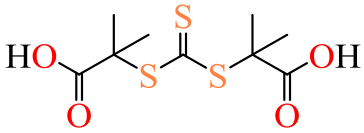
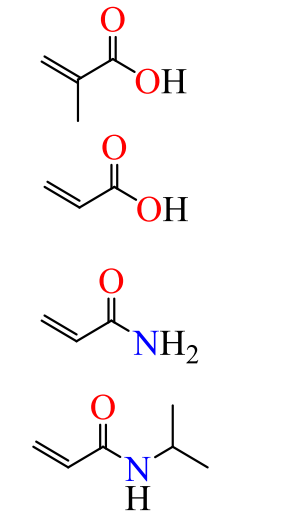
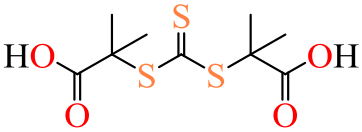
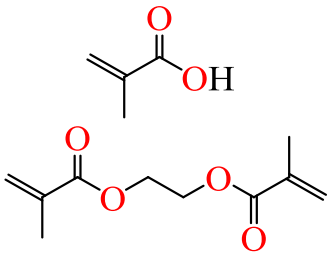


Schemat 11. Przykład zastosowania strategii „szczepienia przez” z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych modyfikowanych grupami winylowymi.[190]

Z. Liu ze współpracownikami zaproponował zastosowanie polimeryzacji RAFT i podejścia *“grafting through*” do tworzenia magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych zawierających powłoki polimerowe z odwzorowanymi jonami (IIP, ang. *ion imprinted polymers*).[191] W tym celu magnetyt (Fe_3O_4) poddano reakcji z tetraetoksysilanem (TEOS) i oktadecylotrimetoksysilanem (C_{18}TMS) uzyskując nanocząstki pokryte powłoką krzemową (Fe_3O_4@SiO_2). W kolejnym etapie przeprowadzono kalcynację otrzymując cząstki maghemitu otoczone porowatą powłoką krzemową (γ-Fe_2O_3@SiO_2), które poddano reakcji z 3-metakryloksypropylotrimetoksy-silanem (MPS) wprowadzając grupę winylową na ich powierzchnię. Następnie

przeprowadzono reakcję polimeryzacji z udziałem otrzymanych cząstek, azotanu(V) miedzi(II) ($Cu(NO_3)_2$), kwasu metakrylowego (MAA), dimetakrylanu glikolu etylenowego (EGDMA) oraz czynnika przeniesienia łańcucha RAFT (Tabela 3).[191] W celu potwierdzenia możliwości ich zastosowania, otrzymane hybrydy zostały wykorzystane jako sorbenty w procesach ekstrakcji do fazy stałej (SPE, ang. *solid phase extraction*). Systemy te okazały się skuteczne w procesach wzbogacania i usuwania jonów Cu(II) z zanieczyszczonych próbek wody.[191]

Tabela 3. Hybrydy polimerowo-nieorganiczne oparte na cząstkach magnetycznych tlenków żelaza otrzymane metodą GT.

Cząstki	CTA	Monomer/monomery	Literatura
Fe_3O_4			190
γ–Fe_2O_3			191

2.3.4. Formowanie *in situ*

Formowanie *in situ* to metoda otrzymywania hybryd polimerowo-nieorganicznych, która polega na wytrąceniu cząstek w obecności łańcuchów polimerowych. Stosując tę metodę otrzymuje się sferyczne cząstki nieorganiczne otoczone/owinięte łańcuchami polimerowymi. Zaletą metody jest jej niewątpliwa prostota, a także możliwość wykorzystania polimerów o ściśle określonej strukturze i właściwościach. Oznacza to, że polimery mogą zostać zaprojektowane w taki sposób, aby nadać pożądane właściwości i funkcje nanohybrydom. Wadą metody jest niska gęstość szczepienia polimeru na powierzchni cząstek oraz możliwość powstawania rdzeni o szerokim rozkładzie rozmiarów. Ponadto, metoda jest ograniczona pod kątem wyboru polimerów, ze względu na ich rozpuszczalność lub chemiczną stabilność w warunkach procesu wytrącania nanocząstek (np. obecności czynników redukujących lub utleniających).

Metoda RAFT jest często stosowana do syntezowania polimerów, które w dalszej kolejności wykorzystuje się w procesach formowania *in situ* różnego rodzaju nanocząstek. Jest to spowodowane możliwością polimeryzowania tą techniką szerokiej gamy monomerów oraz otrzymywaniem produktów zawierających terminalne grupy funkcyjne, które można przekształcić na drodze prostych reakcji chemicznych. A. B. Lowe ze współpracownikami jako pierwszy wykorzystał polimery otrzymane metodą RAFT do syntezy nanohybryd polimerowo-nieorganicznych metodą wytrącania *in situ*.[192] Redukcja terminalnej grupy ditioestrowej przeprowadzona za pomocą borowodorku sodu w roztworze wodnym w temperaturze pokojowej spowodowała jednoczesną redukcję złota obecnego w roztworze w postaci kompleksu. W tym samym etapie, polimer posiadający terminalną grupę SH został związany z powierzchnią metalu, co spowodowało powstanie hybrydy polimerowo-nieorganicznej.[192] Ta sama metoda została wykorzystana do otrzymania nanocząstek złota pokrytych łańcuchami polimerowymi RAFT posiadającymi terminalną grupę karboksylową, która posłużyła do dalszej funkcjonalizacji nanohybryd.[193] Obecnie strategia formowania *in situ* z udziałem makrocząsteczek zsyntezowanych techniką RAFT jest wykorzystywana do otrzymywania nanohybryd polimerowych z rożnymi metalami,[194] a także z nanocząstkami krzemowymi[195,196] oraz nanocząstkami magnetycznymi.

Nanocząstki tlenków żelaza można otrzymać kilkoma metodami, spośród których największe zastosowanie w strategii formowania *in situ* znalazły metody: współstrącania z wodnych roztworów soli żelaza(II) i (III) w środowisku zasadowym oraz termicznego rozkładu pentakarbonylku żelaza ($Fe(CO)_5$).

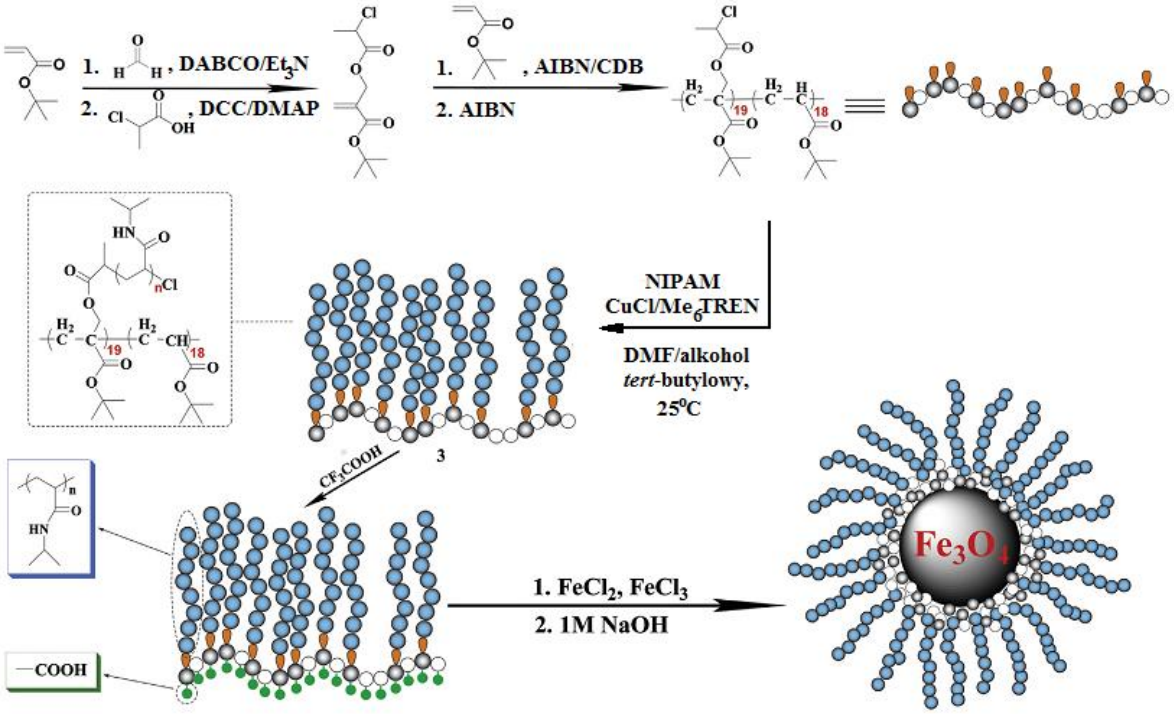
Do otrzymywania nanocząstek magnetycznych metodą współstrącania z roztworów soli żelaza(II) i (III) w środowisku zasadowym najczęściej wykorzystuje się kopolimery hydrofilowe (HC, ang. *hydrophilic copolymers*). Są to polimery zbudowane z dwóch lub trzech rozpuszczalnych w wodzie bloków o różnej naturze chemicznej i różnych funkcjach. Ich zadaniem jest zapewnienie nanohybrydom dobrej rozpuszczalności w wodzie oraz trwałego połączenia z obecnymi w roztworze substancjami. Rozpuszczone w wodzie kopolimery hydrofilowe występują w postaci pojedynczych łańcuchów, natomiast w obecności np. jonów metali wykazują cechy kopolimerów amfifilowych ulegając samoorganizacji.

W roli warstwy stabilizującej nanocząstki w środowisku wodnym najczęściej wykorzystuje się łańcuchy poli(glikolu etylenowego) (PEG) o różnej długości. Polimer ten jest rozpuszczalny w wodzie w temperaturze ciała człowieka, a koszt jego pozyskania jest relatywnie niewielki. Ponadto, PEG jest biokompatybilny i został zaaprobowany do zastosowań przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*). Innym polimerem, który możne być zastosowany w roli warstwy stabilizującej różnego typu nanocząstki w roztworach wodnych jest poli (*N*-izopropyloakrylamid) (PNIPAM). Jest to związek termowrażliwy, który w roztworach wodnych wykazuje temperaturową zależność przejścia zol-żel. Poniżej tzw. dolnej krytycznej temperatury rozpuszczania (LCST, ang. *lower critical solution temperature*) PNIPAM rozpuszcza się w roztworach wodnych, natomiast powyżej tej temperatury przyjmuje postać półstałą. W zależności od długości łańcucha, polimery *N*-izopropyloakrylamidu wykazują przejście fazowe w zakresie temperatur od 32ºC do 34ºC. Termowrażliwość charakterystyczną dla polimerów PNIPAM można wykorzystać w zastosowaniach biomedycznych np. systemach kontrolowanego dostarczania leków. Biokompatybilność i cytotoksyczność polimerów *N*-izopropyloakrylamidu jest obecnie przedmiotem intensywnych badań.[197]

W roli bloków odpowiadających za połączenie polimeru z powierzchnią cząstek stosuje się polimery zawierające m.in. grupy karboksylowe,[198] boronowe,[199] dihydroksylowe[200] lub fosfonowe.[200]

Przykłady kopolimerów hydrofilowych, które zsyntezowano techniką RAFT i wykorzystano do otrzymania nanohybryd tlenków żelaza i polimerów metodą formowania *in situ* przedstawiono w Tabeli 4. Wśród nich znajdują się dihydrofilowe kopolimery blokowe (DHBC, ang. *double hydrophilic block copolymers*) otrzymane na bazie glikolu etylenowego zawierające różne bloki kotwiczące np. poli(akrylan oligo(glikolu

etylenowego))-*b*-poli(kwas akrylowy) (POEGA-*b*-PAA)[200], poli(akrylan oligo(glikolu etylenowego))-*b*-poli(akrylan 2-hydroksyetylofosfonowy) (POEGA-*b*-PPAEA)[200], poli(akrylan oligo(glikolu etylenowego))-*b*-poli(akrylan glicerolu) (POEGA-*b*-PGA)[200], poli(glikol etylenowy)-*b*-poli(1-winyloimidazol) (PEG-*b*-PVIm)[201] oraz kopolimer poli(kwasu metakrylowego)-*b*-poli(metakrylanu 2-hydroksyetylotrimetyloamoniowego)) (PMAA-*b*-PQDMAEMA)[202]. Wśród kopolimerów dihydrofilowych wykorzystanych do otrzymywania magnetycznych nanohybryd polimerowych metodą formowania *in situ* znajduje się również kopolimer szczepiony poli(kwas akrylowy)-*g*-poli(*N*-izopropyloakrylamid) (PAA-*g*-PNIPAM) (Schemat 12).[198]



Schemat 12. Przykład zastosowania formowania *in situ* z wykorzystaniem kopolimeru szczepionego PAA-*g*-PNIPAM.[198]

Superparamagnetyczne nanocząstki Fe_3O_4 stabilizowane kopolimerami dihydrofilowymi charakteryzują się bardzo dobrą dyspergowalnością i stabilnością w roztworach wodnych. Ponadto, stwierdzono, że rozmiar nanocząstek może być kontrolowany poprzez sterownie stosunkiem stężenia kopolimeru do stężenia prekursorów nanocząstek lub poprzez sterownie długością zewnętrznego bloku stabilizującego.[198]

Tabela 4. Przykłady kopolimerów RAFT wykorzystywanych do otrzymywania magnetycznych nanohybryd polimerowych metodą formowania *in situ*.

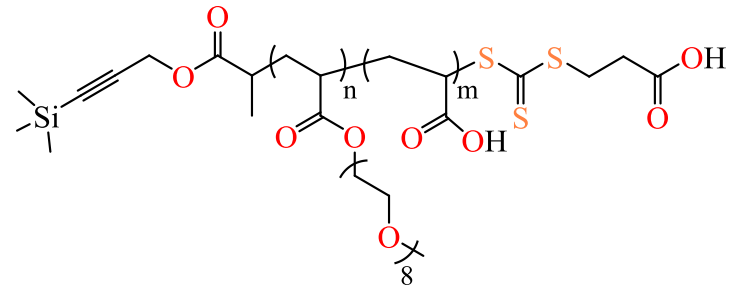
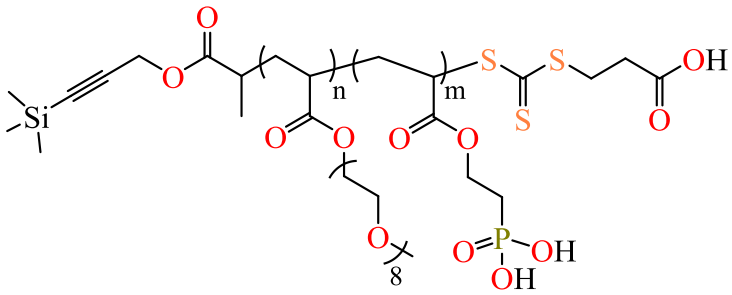
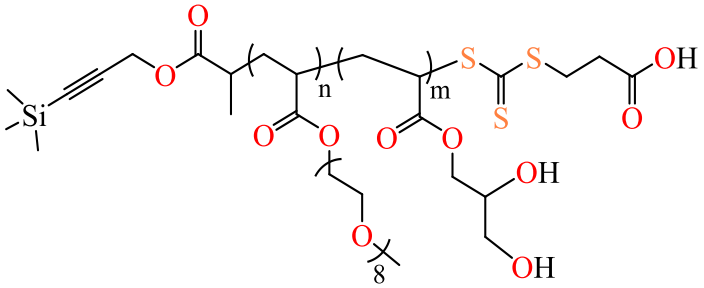
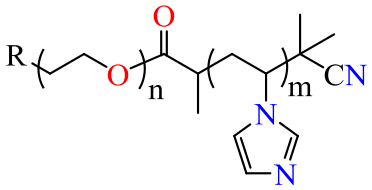
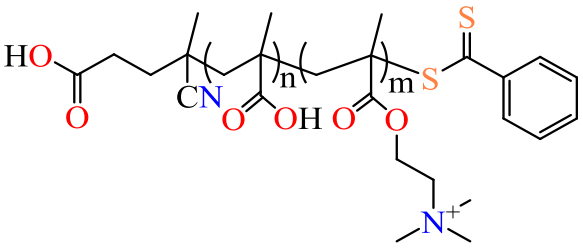
Prekursory nanocząstek	Kopolimery	Literatura
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 POEGA-*b*-PAA	200
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 POEGA-*b*-PPAEA	200
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 POEGA-*b*-PGA	200
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 PEG-*b*-PVIm	201
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 PMAA-*b*-PQDMAEMA	202,203

Tabela 4. Przykłady kopolimerów RAFT wykorzystywanych do otrzymywania magnetycznych nanohybryd polimerowych metodą formowania *in situ*, cd.

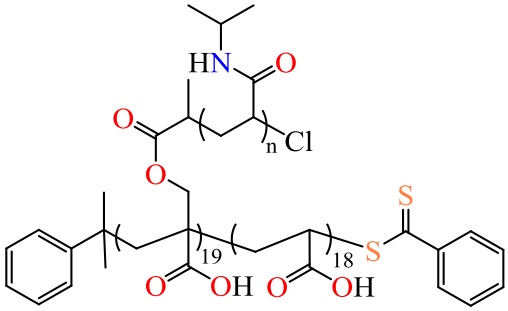
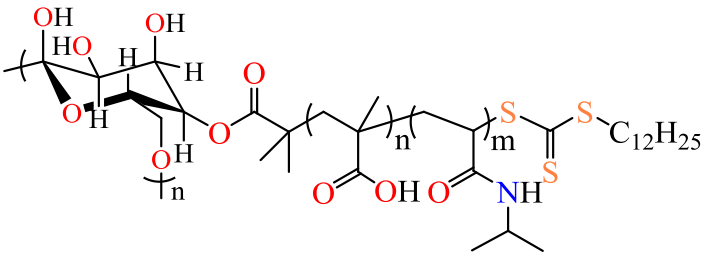
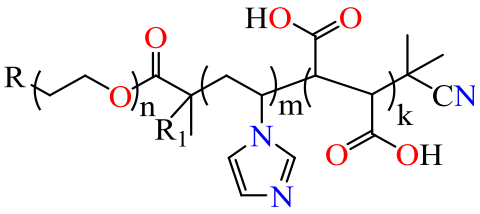
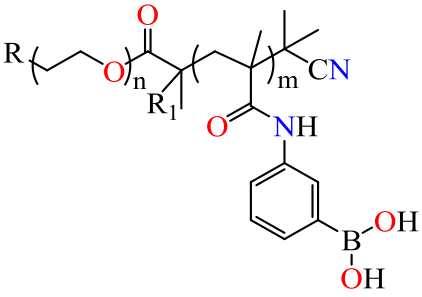
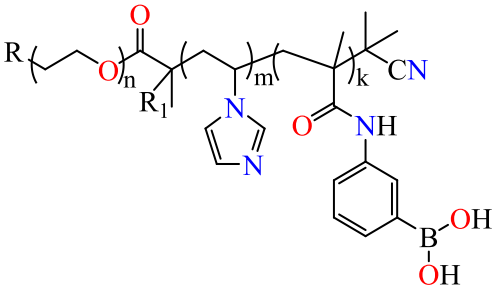
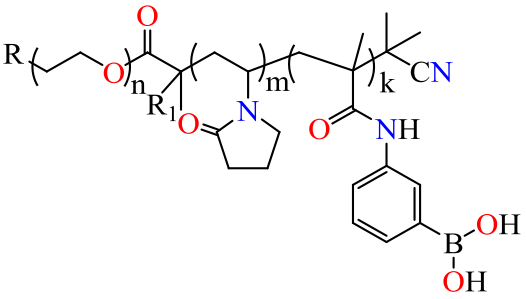
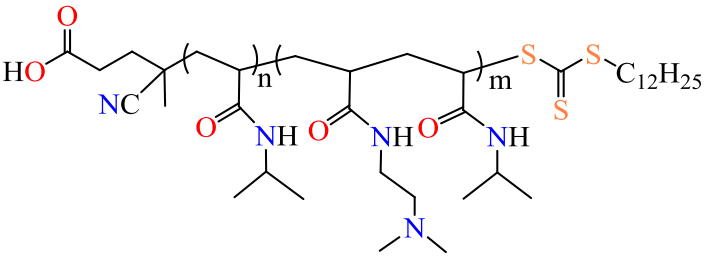
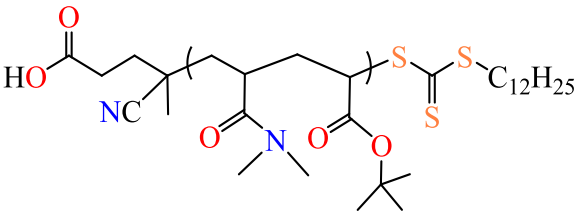
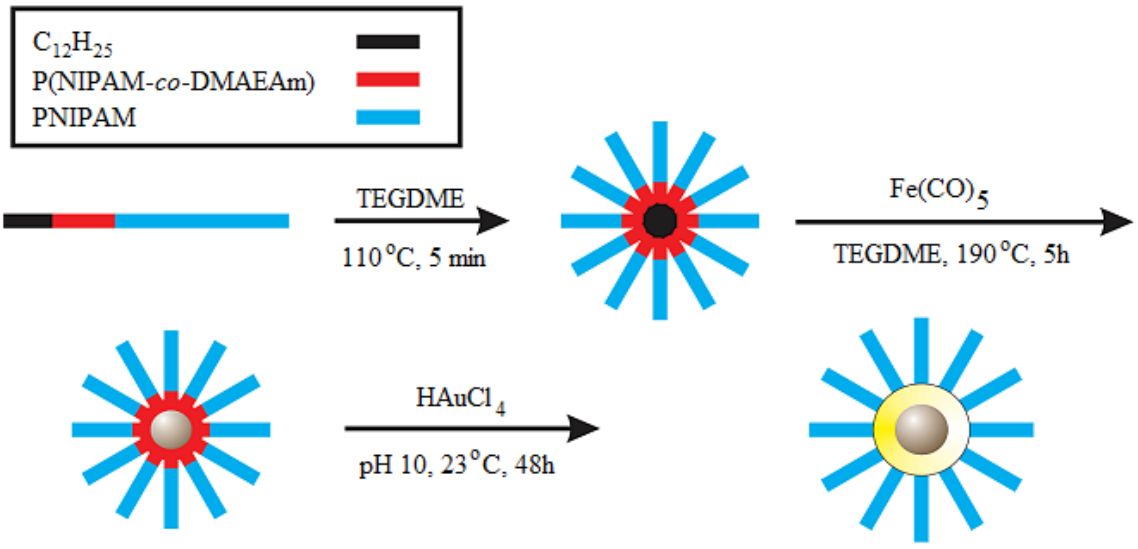
Prekursory nanocząstek	**Kopolimery**	**Literatura**
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NaOH	 PAA-*g*-PNIPAM	198
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 DEX-*g*-PMAA-*b*-PNIPAM	204
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 PEG-*b*-PVIm-*b*-PMAc	199
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 PEG-*b*-PMAPBA	205
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 PEG-*b*-PVIm-*b*-PMAPBA	199,205

Tabela 4. Przykłady kopolimerów RAFT wykorzystywanych do otrzymywania magnetycznych nanohybryd polimerowych metodą formowania *in situ*, cd.

Prekursory nanocząstek	Kopolimery	Literatura
$FeCl_2$ $FeCl_3$ NH_4OH	 PEG-*b*-PVP-*b*-PMAPBA	199
$Fe(CO)_5$ $HAuCl_4$	 PNIPAM-*b*-P(NIPAM-*co*-DMAEAm)	206
$Fe(CO)_5$	 P(*t*BMA-*co*-NIPAM)	207

Hydrofilowe terpolimery blokowe również zostały zastosowane do otrzymania *in situ* i stabilizowania nanocząstek tlenków żelaza. Feng wraz ze współpracownikami wykorzystał makroczynnik RAFT (dekstran zmodyfikowany grupami tritiowęglanowymi) do przeprowadzenia polimeryzacji kwasu metakrylowego oraz *N*-izopropyloakrylamidu. Otrzymany terpolimer szczepiony DEX-*g*-PMAA-*b*-PNIPAM wykorzystano w procesie formowania IONP uzyskując materiał magnetyczny wykazujący wrażliwość na pH i termperaturę.[204] Z kolei Nam wraz ze współpracownikami zsyntezował terpolimer blokowy poli(glikol etylenowy)-*b*-poli(*N*-winyloimidazol)-*b*-poli(kwas maleinowy) wykorzystując makroczynnik PEG-CTA. Inteligentne magnetyczne hybrydy uzyskane w wyniku zastosowania terpolimeru PEG-*b*-PVIm-*b*-PMAc charakteryzowały się wysoką stabilnością w roztworach wodnych.[199]

Interesujący przykład polimerów zastosowanych w metodzie formowania *in situ* stanowią amfifilowe kopolimery blokowe i triblokowe zawierające jednostki powtarzalne kwasu boronowego. Wykorzystując makroczynnik RAFT PEG-CTA zsyntezowano następujące kopolimery: poli(glikol etylenowy)-*b*-poli(kwas 3-(metakryloamido-fenyloboronowy) (PEG-*b*-PMAPBA)[205], poli(glikol etylenowy)-*b*-poli(*N*-winyloimidazol)-*b*-poli(kwas 3-(metakryloamidofenyloboronowy) (PEG-*b*-PVIm-*b*-PMAPBA)[199] oraz poli(glikol etylenowy)-*b*-poli(*N*-winylopirrolidon)-*b*-poli(kwas 3-(metakryloamidofenylo-boronowy) (PEG-*b*-PVP-*b*-PMAPBA)).[199,205] pH-Wrażliwe polimery zawierające reszty kwasu boronowego są wykorzystywane jako sensory ze względu na specyficzną i odwracalną reakcję z diolami, poliolami, węglowodanami i glikoproteinami.[205] Ich inną jest możliwość oddziaływania z metalami przejściowymi lub ich tlenkami, co wykorzystano w procesach wytrącania *in situ* cząstek Fe_3O_4. W ten sposób otrzymano magnetyczne, czułe na pH i glukozę nanohybrydy do zastosowań biomedycznych.[199,205]



Schemat 13. Otrzymywanie nanohybryd γ-Fe_2O_3@Au@PNIPAM-*b*-P(NIPAM-*co*-DMAEAm).[206]

Amfifilowe kopolimery PNIPAM-*b*-P(NIPAM-*co*-DMAEAm)[206] i P(*t*BMA-*co*-NIPAM)[207] otrzymane techniką RAFT wykorzystano do zsyntezowania cząstek tlenków żelaza metodą termicznego rozkładu $Fe(CO)_5$ (Tabela 4). Rozpuszczone w eterze dimetylowym tetra(glikolu etylenowego) (TEGDME) kopolimery utworzyły micele, które zostały wykorzystane jako nanoreaktory podczas formowania cząstek magnetycznych (Schemat 13). W efekcie otrzymano magnetyczne i termowrażliwe nanohybrydy γ-Fe_2O_3@Au@PNIPAM-*b*-P(NIPAM-*co*-DMAEAm)[206] oraz γ-Fe_2O_3@P(tBMA-*co*-NIPAM)[207].

PODSUMOWANIE CZĘŚCI TEORETYCZNEJ

Metody polimeryzacji z odwracalną dezaktywacją (RDRP) stanowią doskonałe narzędzia do syntezy związków wielkocząsteczkowych o ściśle określonej masie cząsteczkowej, niskim indeksie dyspersyjności, zdefiniowanej architekturze (homopolimery, kopolimery blokowe, polimery gwiaździste) i właściwościach (hydrofilowych, hydrofobowych, amfifilowych). Polimeryzacja RAFT/MADIX (ang. *reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization/macromolecular design by interchange of xanthates*) jest jedną z najprostszych i najbardziej uniwersalnych metod RDRP. Technika RAFT/MADIX jest oparta na odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniu ditiowęglanu (ksantogenianu) podczas propagacji. Metoda ta pozwala na otrzymanie polimerów z wielu typów monomerów winylowych, w rozpuszczalnikach organicznych i w wodzie, w łagodnych warunkach ciśnienia i temperatury.

Nanocząstki tlenków żelaza (np. magnetytu ($FeO \cdot Fe_2O_3$) lub maghemitu (γ-Fe_2O_3)) stanowią klasę materiałów nieorganicznych, które mogą znaleźć zastosowanie w wielu dziedzinach nauki i przemysłu. Szczególnie istotne są zastosowania nanocząstek tlenków żelaza w medycynie, które obejmują narzędzia diagnostyczne (MRI - magnetyczny rezonans jądrowy) i terapeutyczne (HT - hipertermia oraz DDS - systemy dostarczania leków). Podstawowym problemem związanym z zastosowaniem nanocząstek magnetycznych jest ich tendencja do aglomeracji i separacji w roztworach wodnych i organicznych wynikająca z silnych oddziaływań dipolowych pomiędzy cząstkami. Rozwiązaniem tego problemu jest modyfikacja powierzchni nanocząstek, która zapobiega aglomeracji i jednocześnie dostarcza grup funkcyjnych, które mają ogromny wpływ na właściwości nanocząstek oraz umożliwiają przyłączanie kolejnych molekuł zwiększając spektrum potencjalnych zastosowań.

Do modyfikowania powierzchni nanocząstek wykorzystuje się różne substancje nieorganiczne i organiczne, wśród których szczególnie dużym zainteresowaniem naukowców cieszą się polimery. Związki wielkocząsteczkowe, w przeciwieństwie do małych molekuł, są w stanie zapewnić nanocząstkom stabilność koloidalną w rozpuszczalnikach (tzw. stabilizacja steryczna). Ponadto, odpowiednio zaprojektowane powłoki polimerowe, mogą zwiększać biokompatybilność i odporność cząstek na warunki środowiska (pH, wilgoć), zapewniać im właściwości kompleksujące lub aktywność biologiczną.

Polimeryzacja RAFT/MADIX posiada szczególnie duży potencjał w procesach otrzymywania polimerowo-nieorganicznych układów hybrydowych. Za jej pomocą można modyfikować materiały nieorganiczne stosując strategie „szczepienia od", „szczepienia do" oraz formowania *in situ*. Każda z tych strategii posiada wady i zalety, które należy rozważyć biorąc pod uwagę przeznaczenie przygotowywanych materiałów polimerowo-nieorganicznych.

ROZDZIAŁ 3 Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych metodą „szczepienia od" (I)

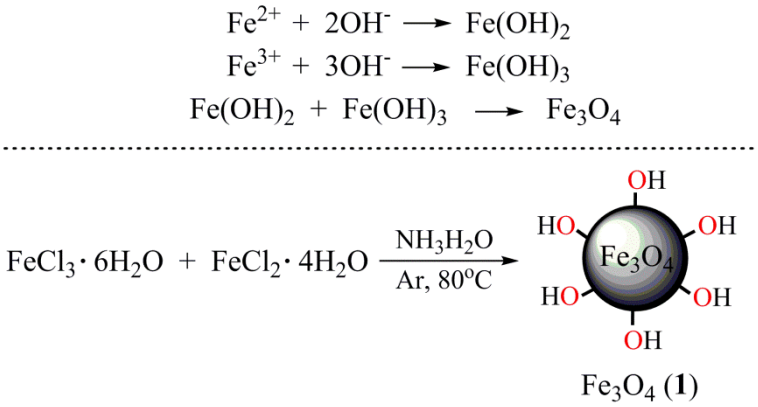
3.1. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych Fe_3O_4

Nanocząstki magnetyczne otrzymano metodą zaproponowaną w 1981 roku przez René Massart'a.[208] Polega ona na współstrącaniu magnetytu z mieszaniny soli żelaza(II) i żelaza(III) za pomocą zasady. Niewątpliwymi zaletami tej metody, które zadecydowały o jej wykorzystaniu w niniejszych badaniach są: łatwość przeprowadzenia syntezy, nieskomplikowana aparatura oraz dostępność i niska cena odczynników. Z powyższych zalet wynika kolejny atut metody, czyli możliwość przeprowadzenia reakcji na dużą skalę.

Kształty i rozmiary powstających cząstek zależą od parametrów syntezy. Należą do nich: skład i stężenie roztworu soli żelaza, stężenie dodanej zasady, a także szybkość i sposób zmieszania reagentów.[209] W oparciu o dane literaturowe można stwierdzić, że nie ma jednego, niezależnego od pozostałych czynnika, który miałby dominujący wpływ na średni rozmiar cząstek. Z tego względu reakcje przeprowadzano w sposób powtarzalny, w ściśle określonych warunkach.

Przygotowano roztwory prekursorów nanocząstek $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ i $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ w odtlenionej wodzie dejonizowanej (w stosunku molowym Fe(III):Fe(II) równym 2:1). Roztwór chlorku żelaza(II) wkroplono do roztworu chlorku żelaza(III) i ogrzano w łaźni ultradźwiękowej do temperatury 70ºC. Następnie dodano wody amoniakalnej uzyskując pH = 11 i intensywnie mieszano. Natychmiast po dodaniu zasady zaobserwowano powstawanie ciemnego osadu. Po upływie 30 minut mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej. Zaobserwowano sedymentację produktu, który całkowicie odseparowano od roztworu za pomocą magnesu neodymowego. Surowy produkt poddano oczyszczaniu poprzez cykl dyspergowania w wodzie dejonizowanej i separowania magnetycznego. Uzyskana ilość produktu była bliska wartości stechiometrycznej, co świadczy o dużej wydajności procesu. Równania zachodzących reakcji zostały przedstawione na Schemacie 14.

Podczas reakcji, w środowisku zasadowym następuje hydroliza soli żelaza do odpowiednich wodorotlenków żelaza, które następnie w podwyższonej temperaturze ulegają kondensacji do tlenku żelaza(II) i żelaza(III) (Fe_3O_4, magnetytu).



Fe_3O_4 (**1**)

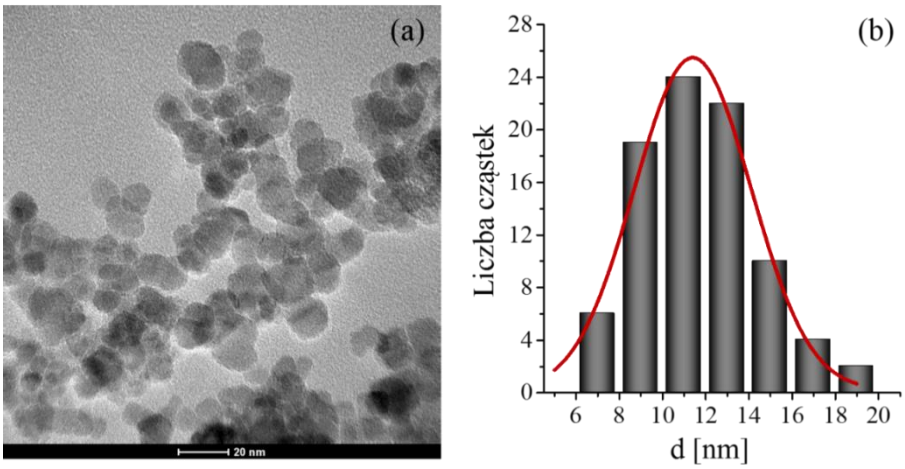
Schemat 14. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych **1** metodą Massart'a.

Podstawową wadą metody współstrącania jest znaczny rozkład rozmiarów otrzymywanych cząstek, który utrudnia badanie i zrozumienie ich właściwości, a także często ogranicza możliwości ich zastosowania. W celu zawężenia rozkładu wielkości otrzymanych nanocząstek zastosowano post-syntetyczne frakcjonowanie poprzez wirowanie. Technika ta wykorzystuje różnice w szybkości sedymentacji cząstek różniących się rozmiarami. Zastosowana metoda polegała na sekwencyjnym wirowaniu próbek przez 5 minut z prędkością obrotową wynoszącą 5800 rpm. Otrzymane i oczyszczone nanocząstki magnetyczne rozproszono w wodzie dejonizowanej uzyskując stężenie 10 $mg \cdot mL^{-1}$. Następnie mieszaninę umieszczono w probówkach wirówkowych o średnicy 1,5 cm. Przed każdym wirowaniem próbki sonikowano za pomocą sondy ultradźwiękowej (3 x 3 min, 10% mocy) w celu rozbicia ewentualnych aglomeratów cząstek. Zgromadzony po każdym etapie osad oddzielano przez dekantację, a supernatant wzbogacony o mniejsze cząstki wirowano ponownie. Cykl powtórzono sześciokrotnie. Po ostatnim wirowaniu zdekantowany supernatant poddano separacji magnetycznej, a uzyskany osad osuszono w piecu próżniowym. Otrzymano 69% materiału wyjściowego, który wykorzystano w dalszych badaniach.

Rysunek 8a przedstawia zdjęcie nanocząstek po frakcjonowaniu wykonane za pomocą transmisyjnego mikroskopu elektronowego. Otrzymane nanocząstki mają sferyczny kształt, a ich rozmiary mieszczą się w zakresie od 6 do 20 nm. Na podstawie analizy wymiarów 90 cząstek ze zdjęć sporządzono histogram rozkładu rozmiarów cząstek, do którego dopasowano funkcję rozkładu logarytmiczno-normalnego (Rysunek 8b). W wyniku dopasowania otrzymano najbardziej prawdopodobną średnicę cząstki D_0 = 11,6 nm oraz odchylenie standardowe w = 0,25 nm. Na ich podstawie wyznaczono średni rozmiar cząstek D, który zgodnie z równaniem (5), wynosi 12 nm.

$$D = D_0 exp\left[\frac{w^2}{2}\right] \qquad (5)$$

Ponad 60% cząstek zawiera się w przedziale ± 3 nm od wartości średniej. W populacji obecne są jednak również cząstki dwukrotnie mniejsze i prawie dwukrotnie większe, co prowadzi do wniosku, że frakcjonowanie przez wirowanie nie zapewnia otrzymania drobin ściśle jednorodnych. Wynika to z faktu, że wirowanie próbki zawierającej cząstki o ciągłym rozkładzie wielkości jest związane z arbitralnym podziałem na poszczególne frakcje. Jednoczesny ruch małych i dużych cząstek w różnych obszarach wirowania powoduje zjawisko „zachodzenia" frakcji na siebie.



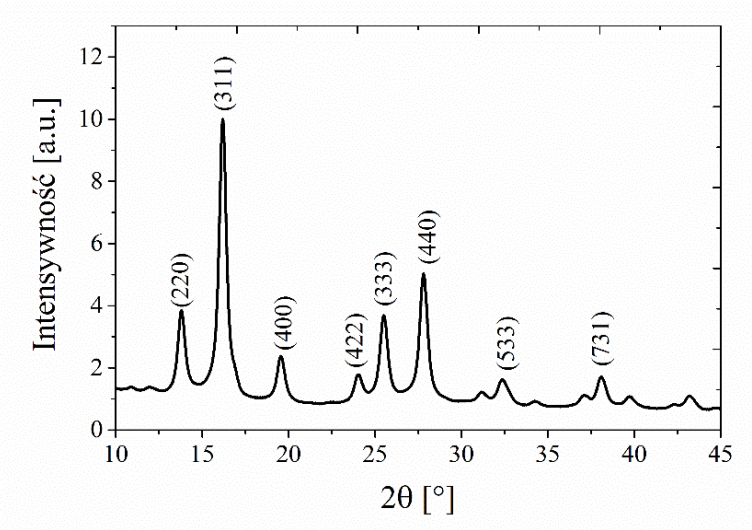
Rysunek 8. Zdjęcie TEM (a) i histogram rozkładu rozmiarów (b) nanocząstek magnetycznych **1**.

Strukturę krystaliczną nanocząstek zbadano za pomocą rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (Rysunek 9). W widmie XRD nanocząstek **1** widoczne są piki dyfrakcyjne o wartościach 2θ równych 13,8º, 16,2º, 19,6º, 24,1º, 25,5º, 27,8º, 32,5º i 38,1º, które odpowiadają płaszczyznom krystalograficznym (220), (311), (400), (422), (511), (440), (533) i (731) czystego magnetytu i/lub maghemitu (Fe_3O_4/γ-Fe_2O_3).[210,211] Piki dyfrakcyjne w analizowanej próbce są szerokie, co wskazuje na małe rozmiary krystalitów.

Średnią wielkość krystalitu oszacowano na podstawie poszerzenia pików dyfrakcyjnych stosując równanie Scherrera[212]:

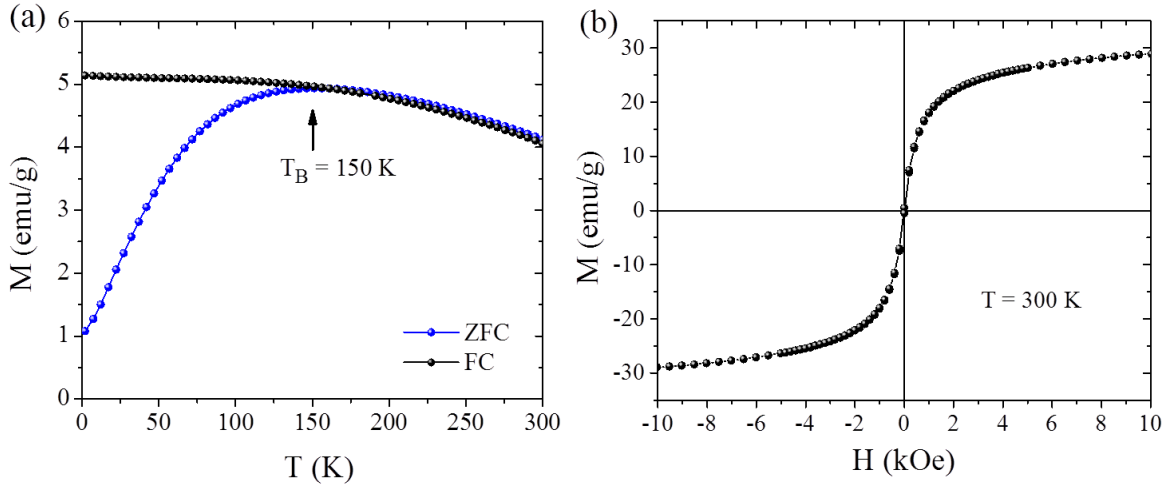
$$D_{hkl} = \frac{0{,}9 \cdot \lambda}{B_{1/2} \cdot \cos\theta} \qquad (6)$$

gdzie: D – rozmiar krystalitów [Å], λ – długość fali promieniowania rentgenowskiego (Mo Kα1= 0.70931 Å), $B_{1/2}$ – szerokość połówkowa piku [rad], θ – kąt dyfrakcji [rad]. Wyznaczony średni rozmiar nanocząstek wynosi 10 ± 2 nm i jest to wartość nieco niższa od wyniku uzyskanego za pomocą transmisyjnej mikroskopii elektronowej.



Rysunek 9. Widmo dyfrakcyjne (XRD) nanocząstek magnetycznych **1**.

W celu scharakteryzowania właściwości magnetycznych nanocząstek **1** wykonano pomiary zależności namagnesowania próbki od temperatury *M(T)* oraz namagnesowania próbki w funkcji zewnętrznego pola magnetycznego *M(H)* w różnych temperaturach.



Rysunek 10. Magnetyzacja nanocząstek **1** w funkcji temperatury w trybie FC i ZFC (*H* = 100 Oe) (a) i krzywa namagnesowania nanocząstek **1** w temperaturze 300 K (b).

Rysunek 10a przedstawia temperaturowe zależności namagnesowania próbki w polu magnetycznym 100 Oe. Pomiary przeprowadzono w trybie chłodzenia próbki w zewnętrznym polu magnetycznym (FC) oraz bez udziału zewnętrznego pola magnetycznego (ZFC). Na krzywej ZFC można zaobserwować charakterystyczny szeroki pik z maksimum około 150 K. Wartość ta jest określana mianem temperatury blokowania (T_B) i stanowi granicę, powyżej której materiał wykazuje właściwości superparamagnetyczne. Poniżej temperatury blokowania krzywa ZFC opada, podczas gdy

krzywa FC osiąga stan plateau. Taki przebieg krzywej FC poniżej T_B sugeruje istnienie silnych interakcji miedzy cząstkami.[213]

Pomiary namagnesowania w funkcji zewnętrznego pola magnetycznego (±10 kOe) wykonano w zakresie temperatur od 5 do 300 K. Typowe zachowanie superparamagnetyczne (zamknięcie pętli histerezy, zerową pozostałość magnetyczną i zerowe pole koercji) obserwowano w przypadku pomiarów wykonywanych powyżej temperatury blokowania. Rysunek 10b przedstawia krzywą namagnesowania nanocząstek **1** zarejestrowaną w temperaturze 300 K. Na jej podstawie wyznaczono średni rozmiar nanocząstek poprzez dopasowanie funkcji Langevina.[214,215] Uzyskana wartość, która wynosi 19,5 ± 2,6 nm, jest wyższa od wartości wyznaczonych za pomocą technik TEM i XRD. Przyczyną tej rozbieżności może być aglomeracja cząstek, która wpływa na zmierzone średnie wartości namagnesowania. Wyznaczona wartość magnetyzacji nasycenia nanocząstek **1** w temperaturze 300 K wynosi 31,7 ± 1,7 emu·g^{-1}.

Nanocząstki magnetyczne, ze względu na wysoką wartość stosunku powierzchni do objętości, wykazują silną tendencję do aglomeracji i separacji w roztworach wodnych i organicznych. Z tego powodu modyfikacja powierzchni nanocząstek jest kluczowym zagadnieniem związanym z większością ich praktycznych zastosowań. Strategie mające na celu rozwiązanie problemu polegają na pokrywaniu powierzchni nanocząstek powłokami organicznymi (surfaktantami lub polimerami) lub nieorganicznymi (metalami, powłokami krzemoorganicznymi lub węglowymi). Zbiegi te modyfikują właściwości fizykochemiczne nanomateriałów zwiększając ich stabilność w różnych rozpuszczalnikach, a także ułatwiając dalszą funkcjonalizację. Odpowiednio zaprojektowane powłoki mogą zwiększać biokompatybilność i odporność nanocząstek na warunki środowiska (pH, wilgoć), zapewniać właściwości kompleksujące lub aktywność biologiczną.

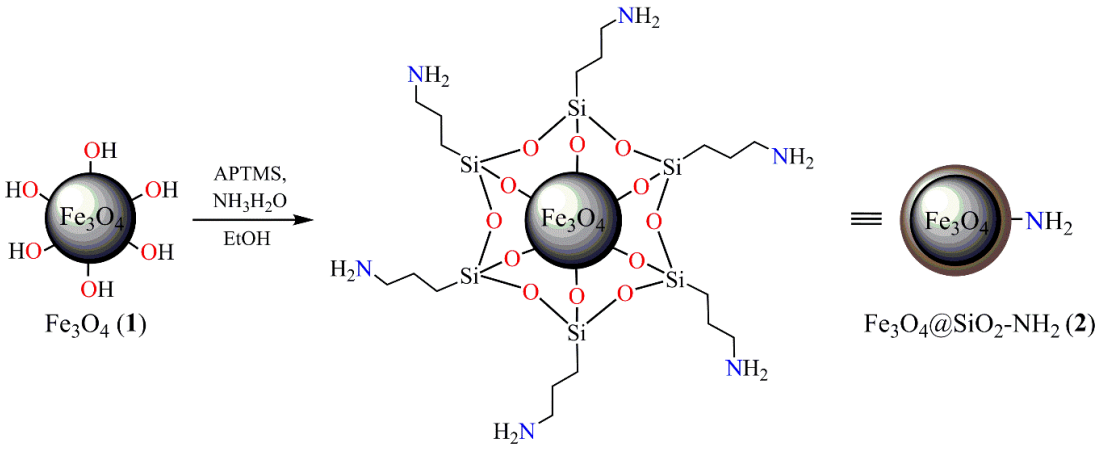
W ramach pracy doktorskiej zastosowano dwie strategie modyfikacji powierzchni nanocząstek magnetycznych polimerami: „szczepienie od" oraz formowanie *in situ*. Podejście „szczepienia od" zostało wykorzystane w badaniach omówionych w niniejszym rozdziale oraz w Rozdziale 4. Strategię formowania *in situ* przedstawiono w Rozdziale 5.

Strategia „szczepienia od" polega na immobilizacji inicjatorów/mediatorów reakcji polimeryzacji na powierzchni nanomateriału. Inicjowany w kolejnym etapie proces polimeryzacji zachodzi bezpośrednio na powierzchni nanocząstki, dlatego metoda ta jest często nazywana metodą polimeryzacji inicjowanej na powierzchni (SIP, ang. *surface-initiated polymerization*). W celu zrealizowania tego podejścia przeprowadzono

modyfikację powierzchni nanocząstek magnetycznych ditiowęglanami, czyli czynnikami przeniesienia łańcucha (mediatorami) polimeryzacji RAFT/MADIX.

3.2. Otrzymywanie powłoki krzemoorganicznej

Grupy hydroksylowe obecne na powierzchni nanocząstek magnetycznych umożliwiają kowalencyjne przyłączanie pochodnych związków krzemoorganicznych. Krzemionka jest bardzo często stosowana do funkcjonalizacji powierzchni materiałów ze względu na dostępność oraz korzystne właściwości np.: bierność chemiczną, transparentność w zakresie widzialnym oraz odporność na koagulację.[216,217] Ponadto, trwałe i silne wiązanie molekuł krzemoorganicznych z powierzchnią zawierającą grupy hydroksylowe gwarantuje mechaniczną i termiczną stabilność powłoki.[218] Zastosowanie szeroko dostępnych sfunkcjonalizowanych organosilanów pozwala na uzyskanie w jednym etapie powłoki krzemionkowej z powierzchnią zmodyfikowaną grupami NH_2 lub SH. W niniejszych badaniach wytworzenie powłoki krzemoorganicznej miało na celu zwiększenie trwałości i odporności chemicznej nanocząstek magnetycznych oraz wprowadzenie grup aminowych na ich powierzchnię, czyli otrzymanie warstwy zdolnej do dalszej modyfikacji.



Schemat 15. Otrzymywanie powłoki aminosiloksanowej wokół nanocząstek **1**.

Powłoka aminosiloksanowa na nanocząstkach magnetycznych została otrzymana w oparciu o zmodyfikowaną procedurę Stöbera.[219] Metoda ta polega na hydrolizie i kondensacji organicznego prekursora krzemionki - (3-aminopropylo)trimetoksysilanu (APTMS) na powierzchni nanocząstek magnetytu rozproszonych w etanolu w obecności amoniaku jako katalizatora reakcji (Schemat 15). W efekcie zachodzących przemian następuje hydroliza wiązań -Si-OCH_3, a następnie kondensacja utworzonych grup hydroksylowych z wytworzeniem sieci siloksanowej -Si-O-Si- oraz wody.

W celu opracowania warunków reakcji prowadzących do uformowania jednorodnych i stosunkowo cienkich powłok aminosiloksanowych przeprowadzono optymalizację procesu ich otrzymywania. W reakcjach zastosowano stałe stężenia reagentów oraz stałą temperaturę i szybkość mieszania. Parametrem procesu, który poddano optymalizacji był czas reakcji (Tabela 5).

Tabela 5. Zestawienie wyników analizy cząstek $Fe_3O_4@SiO_2$-NH_2 (2a-2d).

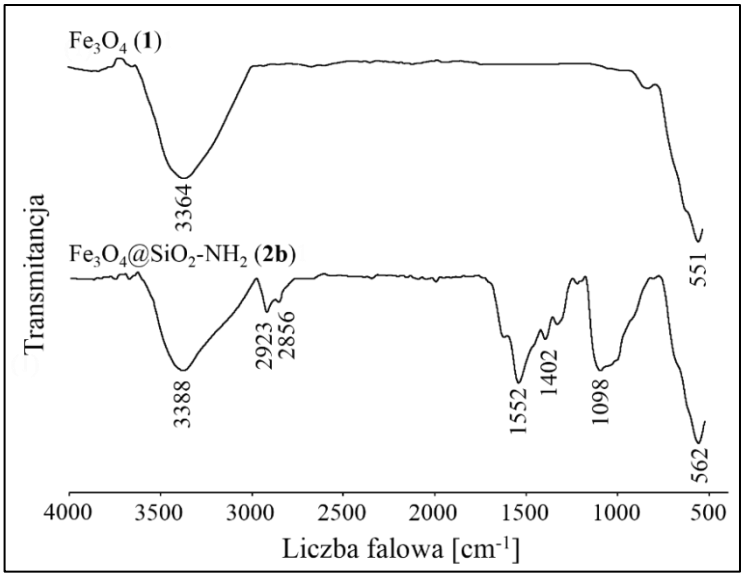
Nr próbki	**Czas reakcji [h]**	**Grubość powłoki/Uwagi***	**Ilość grup aminowych** [mmol·g^{-1}]**
2a	2	nieregularna powłoka	0,8
2b	4	regularna powłoka o grubości około 1 nm	0,7
2c	6	aglomeraty nanocząstek zatopione w matrycy krzemoorganicznej	0,7
2d	24	aglomeraty nanocząstek zatopione w matrycy krzemoorganicznej; aglomeraty polimerów krzemoorganicznych	0,8

*Na podstawie analizy TEM.
**Wartości wyznaczone na podstawie miareczkowania pH-metrycznego.

Otrzymane po różnym czasie reakcji nanocząstki **2a-2d** scharakteryzowano za pomocą transmisyjnej mikroskopii elektronowej. Na podstawie analiz stwierdzono, że optymalny czas reakcji prowadzący do uzyskania regularnej powłoki krzemoorganicznej wokół magnetycznych rdzeni w zastosowanych warunkach wynosi 4h. Na zdjęciach TEM próbek otrzymanych w wyniku reakcji prowadzonych przez krótszy czas nie zaobserwowano powłoki lub obserwowano jedynie bardzo cienką, nieregularną powłokę w niektórych miejscach próbki. Natomiast wydłużenie czasu reakcji prowadzi do otrzymania dużych, zlepionych ze sobą aglomeratów nanocząstek zatopionych w matrycy krzemoorganicznej, a także do powstawania aglomeratów polimerów krzemoorganicznych.

Dodatkowo, zbadano zależność ilości grup aminowych obecnych na powierzchni cząstek magnetycznych od czasu trwania reakcji. Stężenie grup aminowych w próbkach **2a-2d** określono metodą miareczkowań pH-metrycznych, których wyniki zestawiono w Tabeli 5. Na ich podstawie stwierdzono, że ilość grup aminowych jest niezależna od czasu trwania reakcji. Różnice pomiędzy wartościami wyznaczonymi dla cząstek otrzymanych po różnym czasie reakcji są niewielkie, pomimo stwierdzonego wzrostu grubości powłoki aminosiloksanowej. Przyczyną może być utrudniony dostęp do grup aminowych obecnych

w sieci siloksanowej utworzonej wokół cząstek magnetycznych. Ze względu na brak zależności pomiędzy stężeniem dostępnych grup aminowych i czasem tworzenia powłoki aminosiloksanowej, wyboru próbki do kolejnych etapów badań dokonano kierując się wynikami analizy TEM.

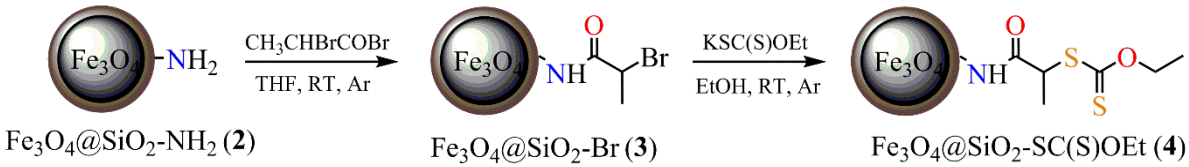


Rysunek 11. Widma FT IR cząstek magnetycznych **1** i **2b**.

Skład chemiczny powłoki wokół cząstek magnetycznych **2b** potwierdzono metodą spektroskopii w podczerwieni. Rysunek 11 przedstawia widma FT IR niezmodyfikowanych (1) oraz zmodyfikowanych powłoką krzemoorganiczną cząstek magnetycznych (2b). Obecność magnetycznego rdzenia potwierdza szerokie pasmo z maksimum około 550-560 cm^{-1} pochodzące od drgań rozciągających wiązań Fe-O. W obydwu widmach obecne jest także szerokie pasmo położne od 2900 do 3600 cm^{-1}. W przypadku nanocząstek **1**, pasmo to związane jest z obecnością wody i grup hydroksylowych na ich powierzchni. W przypadku cząstek **2b**, pochodzi ono od drgań rozciągających wiązań O-H grup hydroksylowych oraz N-H grup aminowych. W widmach nanocząstek pokrytych powłoką aminosiloksanową widoczne są także pasma pochodzące od: drgań rozciągających wiązań C-H (2923, 2856 cm^{-1}), drgań deformacyjnych wiązań N-H (1552 cm^{-1}), drgań deformacyjnych wiązań C-H (1402 cm^{-1}) oraz drgań rozciągających wiązań Si-O-H i Si-O-Si (1098 cm^{-1}).

3.3. Immobilizacja ditiowęglanu na powierzchni cząstek Fe_3O_4@SiO_2-NH_2

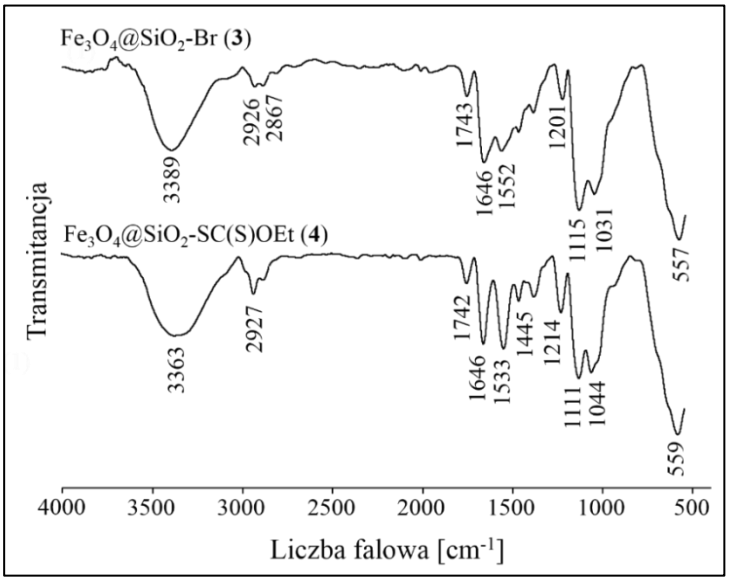
Reakcje prowadzące do zaczepienia ditiowęglanu na powierzchni cząstek magnetycznych **2b** przedstawiono na Schemacie 16. W pierwszym etapie, grupa aminowa została poddana reakcji amidowania z bromkiem kwasu 2-bromopropionowego. Drugi etap syntezy polegał na substytucji nukleofilowej halogenku w reakcji z ditiowęglanem etylowo-potasowym.



Fe_3O_4@SiO_2-NH_2 (**2**) Fe_3O_4@SiO_2-Br (**3**) Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt (**4**)

Schemat 16. Immobilizacja ditiowęglanu na powierzchni Fe_3O_4@SiO_2-NH_2.

Warto podkreślić, że zastosowane reakcje są łatwe do przeprowadzenia i przebiegają w łagodnych warunkach (niska temperatura, krótki czas reakcji). Ze względu na to, że czynnik przeniesienia łańcucha jest syntezowany bezpośrednio na powierzchni nanocząstek, możliwe jest wykorzystanie separacji magnetycznej jako metody oczyszczania produktu po każdym etapie syntezy. Izolacja produktu za pomocą zewnętrznego pola magnetycznego jest prostym i szybkim sposobem usuwania nadmiaru reagentów oraz produktów ubocznych reakcji. Metoda ta pozwala zminimalizować ilość użytych rozpuszczalników oraz zredukować czas i koszty procesu oczyszczania.



Rysunek 12. Widma FT IR cząstek magnetycznych **3** i **4**.

Prawidłowy przebieg procesów potwierdzono za pomocą spektroskopii w podczerwieni (Rysunek 12). W widmie cząstek Fe_3O_4@SiO_2-Br (3) widoczne są intensywne pasma położone około 1743 cm^{-1} i 1646 cm^{-1} pochodzące od drgań

rozciągających wiązań C=O i N-H amidowych. Natomiast, w widmie cząstek Fe_3O_4@SiO_2-SCSOEt (4) można zaobserwować nowe pasma przy 1214 cm^{-1} i 1044 cm^{-1} pochodzące od drgań rozciągających wiązań C-O-C i S-C-S grup ditiowęglanowych. Dodatkowo, zwiększona intensywność pasma drgań rozciągających wiązań C-H przy 2927 cm^{-1} świadczy o wprowadzeniu grup etylowych.

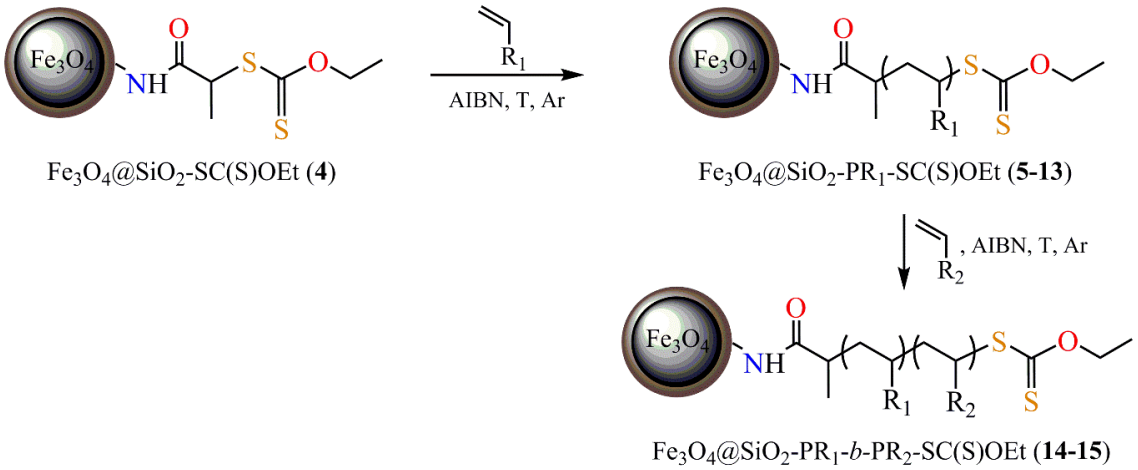
Kolejną metodą, którą wykorzystano w celu potwierdzenia modyfikacji powierzchni cząstek **3** i **4** jest analiza TEM/EDX. W obu próbkach Fe_3O_4@SiO_2-Br i Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt wykryto atomy Fe, O i Si obecne w rdzeniu magnetycznym i powłoce aminosiloksanowej. Średni udział procentowy tych atomów jest zbliżony w obu próbkach. Dodatkowo, w widmie cząstek **3** widoczny jest sygnał pochodzący od bromu. Jest on nieobecny w widmie cząstek **4**, w którym widoczne są sygnały pochodzące od siarki. Średni atomowy udział procentowy bromu w próbce **3** wynosi 0,47, natomiast siarki w próbce **4** - 0,52.

W celu określenia stężenia grup ditiowęglanowych na powierzchni cząstek **4** wykorzystano spektrofotometryczną metodę zaproponowaną przez Ellmana.[220] Metoda ta opiera się na redukcji kwasu 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoesowego) (DTNB, tzw. odczynnik Ellmana) przez związki tiolowe do barwnego kwasu 2-nitro-5-merkaptobenzoesowego, który wykazuje maksimum absorbancji przy długości fali λ = 412 nm. Test Ellmana polega na oznaczeniu stężenia grup SH, dlatego grupy ditiowęglanowe zaczepione na powierzchni nanocząstek zostały w pierwszej kolejności przekształcone w grupy tiolowe w reakcji z etylenodiaminą.[221] Stężenie grup tiolowych wyznaczonych metodą Ellmana wynosi 0,02 $mmol \cdot g^{-1}$. Ze względu na to, że wydajność reakcji redukcji ditiowęglanów do tioli została przyjęta za równą 100%, otrzymana wartość jest jedynie wynikiem przybliżonym.

3.4. Polimeryzacja RAFT/MADIX handlowo dostępnych monomerów

Sfunkcjonalizowane ditiowęglanem cząstki magnetyczne Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt zostały wykorzystane jako makroczynniki przeniesienia łańcucha RAFT/MADIX w reakcjach homopolimeryzacji oraz kopolimeryzacji blokowej (Schemat 17). W zastosowanej metodzie, ditiowęglany są kowalencyjnie związane z powierzchnią cząstek poprzez grupę R i w konsekwencji podczas polimeryzacji zachowują się jak propagująca grupa opuszczająca (metoda GF-R, Schemat 5). W ten sposób łańcuch polimerowy wzrasta bezpośrednio na powierzchni cząstek. Wykorzystanie podejścia „szczepienia od" pozwala na uzyskanie wysokiej gęstości szczepienia polimeru, ze względu na to, że małe molekuły monomeru mogą bez przeszkód docierać do miejsca reakcji, czyli w pobliże cząstki.

Zgodnie z mechanizmem polimeryzacji rodnikowej, podczas reakcji polimeryzacji z udziałem magnetycznych makroczynników RAFT nie da się uniknąć homopolimeryzacji monomeru w roztworze. Warto jednak podkreślić, że w przypadku polimeryzacji inicjowanej na powierzchni cząstek magnetycznych, odseparowanie wolnych łańcuchów polimerowych (niezwiązanych z cząstkami magnetycznymi) jest proste ze względu na właściwości magnetyczne produktu.



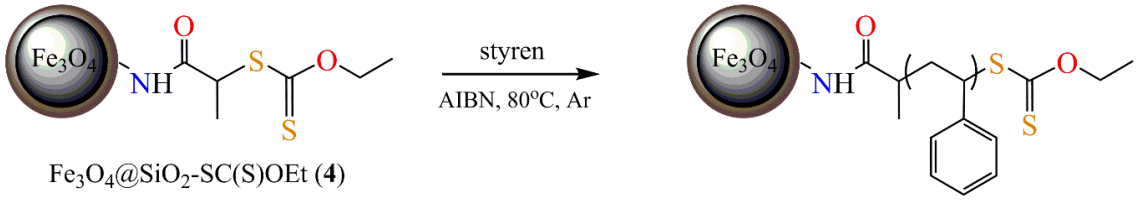
Schemat 17. Polimeryzacja i kopolimeryzacja blokowa RAFT/MADIX na nanocząstkach magnetycznych zmodyfikowanych ditiowęglanem *O*-etylowym.

Zgodnie z wiedzą autorki, przedstawione w rozprawie badania stanowią pierwszy przykład wykorzystania polimeryzacji MADIX w celu zmodyfikowania nanocząstek magnetycznych metodą „szczepienia od".

Reakcje polimeryzacji inicjowane na powierzchni sfunkcjonalizowanych ditiowęglanami nanocząstek magnetycznych przeprowadzono z udziałem styrenu (S) oraz akrylanu butylu (BuA). Polimery otrzymane w wyniku polimeryzacji tych monomerów można w łatwy sposób modyfikować w reakcjach substytucji elektrofilowej pierścienia aromatycznego oraz hydrolizy lub transestryfikacji akrylanu butylu. Możliwość zmiany właściwości chemicznych powłoki polimerowej jest istotna, ponieważ pozwala wpływać na niektóre właściwości nanohybryd (takie jak np.: polarność, stabilność w różnych rozpuszczalnikach, czy właściwości kompleksujące).

W pierwszej kolejności przeprowadzono reakcje homopolimeryzacji styrenu na powierzchni cząstek magnetycznych (Schemat 18). W Tabeli 6 przedstawiono podsumowanie wykonanych eksperymentów. Zbadano wpływ czasu reakcji na udział fazy polimerowej w otrzymanych organiczno-nieorganicznych hybrydach (Tabela 6, próbki 5-7). Tym samym, sprawdzono możliwość kontrolowania grubości powłoki polimerowej wokół

rdzeni magnetycznych poprzez sterowanie czasem reakcji polimeryzacji. Zbadano również wpływ rozpuszczalnika na efektywność procesu polimeryzacji zachodzącego na powierzchni nanocząstek. W tym celu przeprowadzono reakcje polimeryzacji styrenu bez udziału rozpuszczalnika (Tabela 6, próbki 5-7) oraz w toluenie (Tabela 6, próbki 8-10). Udział masowy fazy polimerowej w hybrydach otrzymanych w toluenie był ponad dwukrotnie mniejszy w porównaniu do hybryd uzyskanych w wyniku reakcji prowadzonych bez rozpuszczalnika.

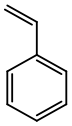
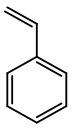
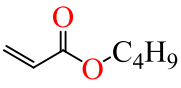
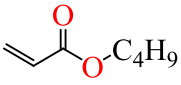
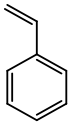


Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt (**4**)

Fe_3O_4@SiO_2-PS-SC(S)OEt (**5-10**)

Schemat 18. Polimeryzacja styrenu na cząstkach magnetycznych zmodyfikowanych ditiowęglanem *O*-etylowym.

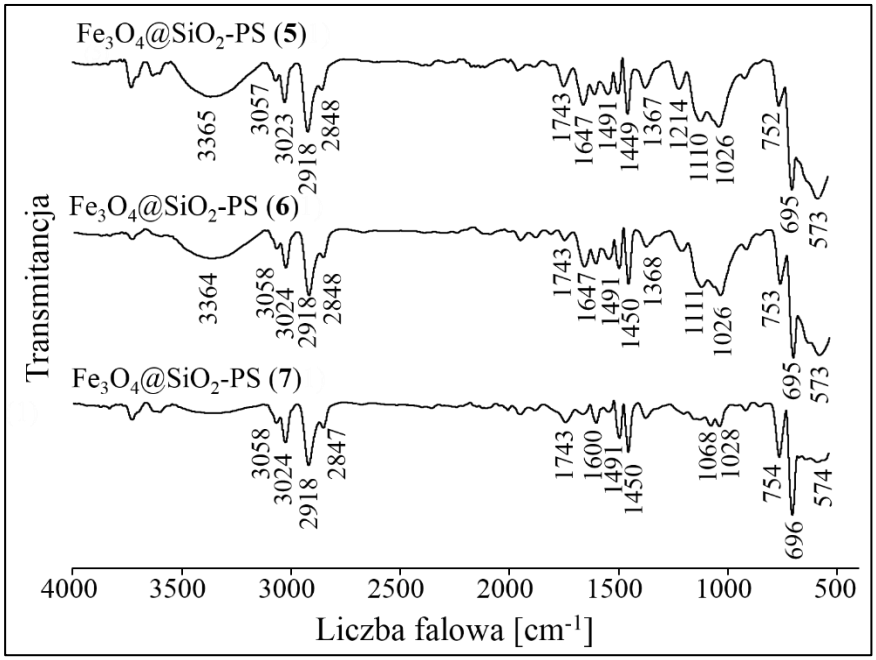
Tabela 6. Podsumowanie reakcji polimeryzacji przeprowadzonych na cząstkach magnetycznych **4**.

Nazwa próbki	Masa cząstek [mg]	Monomer	R [mL]	T [°C]	t [h]	Δm^a [%]	Δm^b [%]
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(5)**	50		-	80	2	-	42
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(6)**	50				6	13	57
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(7)**	50				24	52	79
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(8)**	50		toluen	80	2	-	19
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(9)**	50				6	10	26
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(10)**	50				24	24	34
Fe_3O_4@SiO_2-PBuA **(11)**	50		THF	60	1	-	25
Fe_3O_4@SiO_2-PBuA **(12)**	50				2	13	31
Fe_3O_4@SiO_2-PBuA **(13)**	50				4	20	39
Fe_3O_4@SiO_2-PS-*b*-PBuA **(14)**	20		THF	60	24	10	52
Fe_3O_4@SiO_2-PBuA-*b*-PS **(15)**	20		toluen	80	24	8	30

R – rozpuszczalnik. [a]Wartości wyznaczone grawimetrycznie. [b]Wartości wyznaczone na podstawie analiz TG w temperaturze 800°C.

Warto dodać, że podjęto również próbę zbadania zależności grubości powłoki polistyrenowej wokół cząstek magnetycznych od ilości monomeru zastosowanego w procesie polimeryzacji. Uzyskane wyniki nie pozwoliły jednak na jednoznaczne stwierdzenie możliwości kontrolowania grubości powłoki poprzez zmianę ilości monomeru poddawanego reakcji. Z tego względu, w niniejszych badaniach wykorzystano czas reakcji jako parametr pozwalający na kontrolę udziału fazy polimerowej w hybrydach organiczno-nieorganicznych.

Ponadto, przeprowadzono reakcje polimeryzacji styrenu z udziałem cząstek Fe_3O_4@SiO_2-NH_2 niezawierających ditiowęglanu. Na podstawie analizy produktu metodami FT IR oraz transmisyjnej mikroskopii elektronowej stwierdzono brak powłoki polimerowej wokół rdzeni Fe_3O_4. Eksperyment udowodnił, że powodzenie reakcji polimeryzacji na nanocząstkach jest zależne od obecności grup ditiowęglanowych na ich powierzchni.

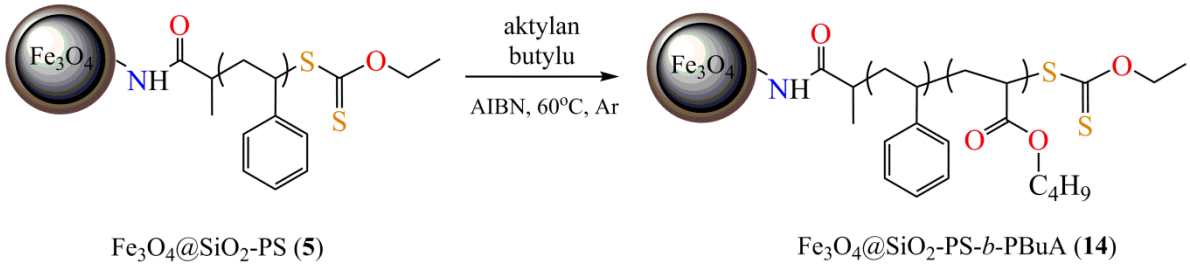


Rysunek 13. Widma FT IR cząstek pokrytych powłoką polistyrenową **5**, **6** i **7**.

W wyniku reakcji polimeryzacji styrenu na nanocząstkach magnetycznych otrzymano nanohybrydy, które scharakteryzowano metodą spektroskopii w podczerwieni. Na Rysunku 13 przedstawiono widma nanocząstek Fe_3O_4@SiO_2-PS po różnym czasie reakcji (2h, 6h, 24h). W widmach, oprócz pasm pochodzących od drgań wiązań występujących w rdzeniu magnetycznym Fe-O (570 cm^{-1}) oraz drgań wiązań powłoki siloksanowej Si-O (~1100 cm^{-1}), widoczne są pasma charakterystyczne dla drgań wiązań występujących w polistyrenie: (3024, 1605, 1492, 1451 i 695 cm^{-1}). Stosunek intensywności pasm drgań

wiązań powłoki polimerowej do pasma drgań rdzenia magnetycznego zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu reakcji.

W kolejnym etapie badań sprawdzono możliwość wykorzystania magnetycznych makroczynników RAFT/MADIX w reakcjach polimeryzacji innego typu monomeru, a mianowicie akrylanu butylu (BuA). Monomery z grupy akrylanów charakteryzują się większą reaktywnością w procesach polimeryzacji niż styren, co jest spowodowane wyższymi stałymi szybkości propagacji (k_p) tych monomerów. W związku z tym, reakcje polimeryzacji akrylanu butylu przeprowadzono w znacznie krótszym czasie (1-4h) oraz w niższej temperaturze (60°C). Podjęto próby zbadania wpływu czasu reakcji na efektywność procesu polimeryzacji na nanocząstkach magnetycznych bez użycia rozpuszczalnika oraz w jego obecności. Mieszaniny reakcyjne nie zawierające rozpuszczalnika szybko uległy zestaleniu, w związku z czym zbadanie założonej zależności okazało się niemożliwe w ich przypadku. Warunki i wyniki reakcji przeprowadzonych w THF przedstawiono w Tabeli 6 (próbki 11-13).



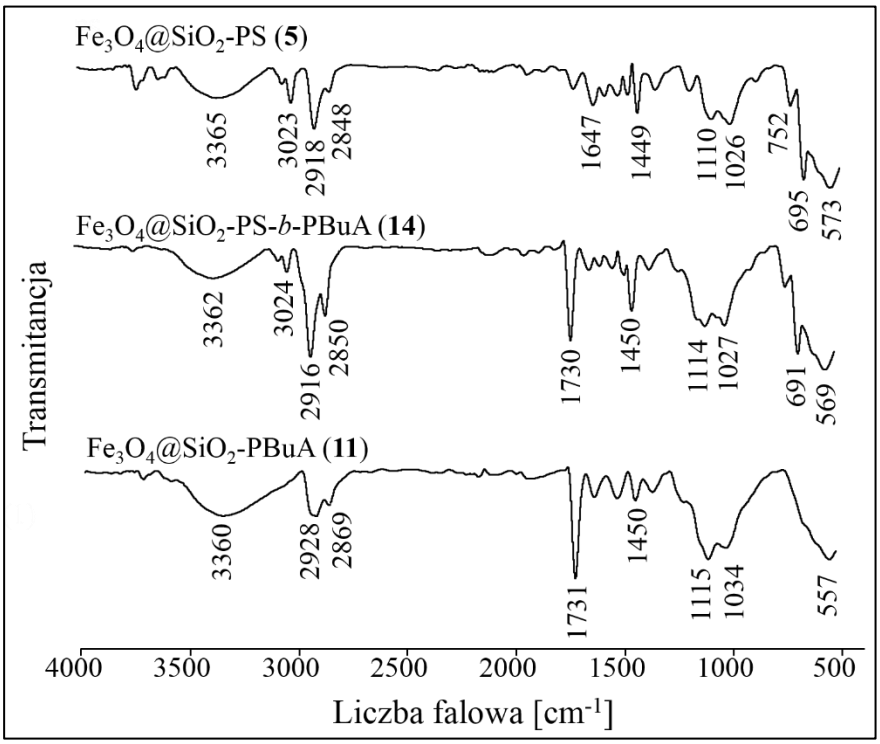
Fe_3O_4@SiO_2-PS (**5**) Fe_3O_4@SiO_2-PS-*b*-PBuA (**14**)

Schemat 19. Kopolimeryzacja akrylanu butylu na cząstkach Fe_3O_4@SiO_2-PS (5).

Stosując polimeryzację RAFT/MADIX można otrzymać zarówno homopolimery jak i kopolimery blokowe. W celu potwierdzenia obecności aktywnych grup ditiowęglanowych na końcach polimerów znajdujących się na powierzchni cząstek przeprowadzono reakcje kopolimeryzacji blokowej (Schemat 19, Tabela 6, próbki 14-15). Zwiększenie grubości polimerowej powłoki (zwiększenie udziału masowego fazy polimerowej) związane z formowaniem kopolimeru blokowego świadczy o „żyjącym" charakterze reakcji polimeryzacji.

Rysunek 14 przedstawia zestawienie widm FT IR nanocząstek pokrytych polistyrenem (5), poli(akrylanem butylu) (11) i kopolimerem blokowym polistyren-*b*-poli(akrylan butylu) (14). Widma potwierdzają obecność polimerów na nanocząstkach magnetycznych. Identyfikacja poli(akrylanu butylu) jest prosta ze względu na występowanie charakterystycznego pasma przy 1730 cm^{-1} pochodzącego od drgań rozciągających wiązań C=O grupy estrowej (11). Obecność tego pasma w widmie FT IR

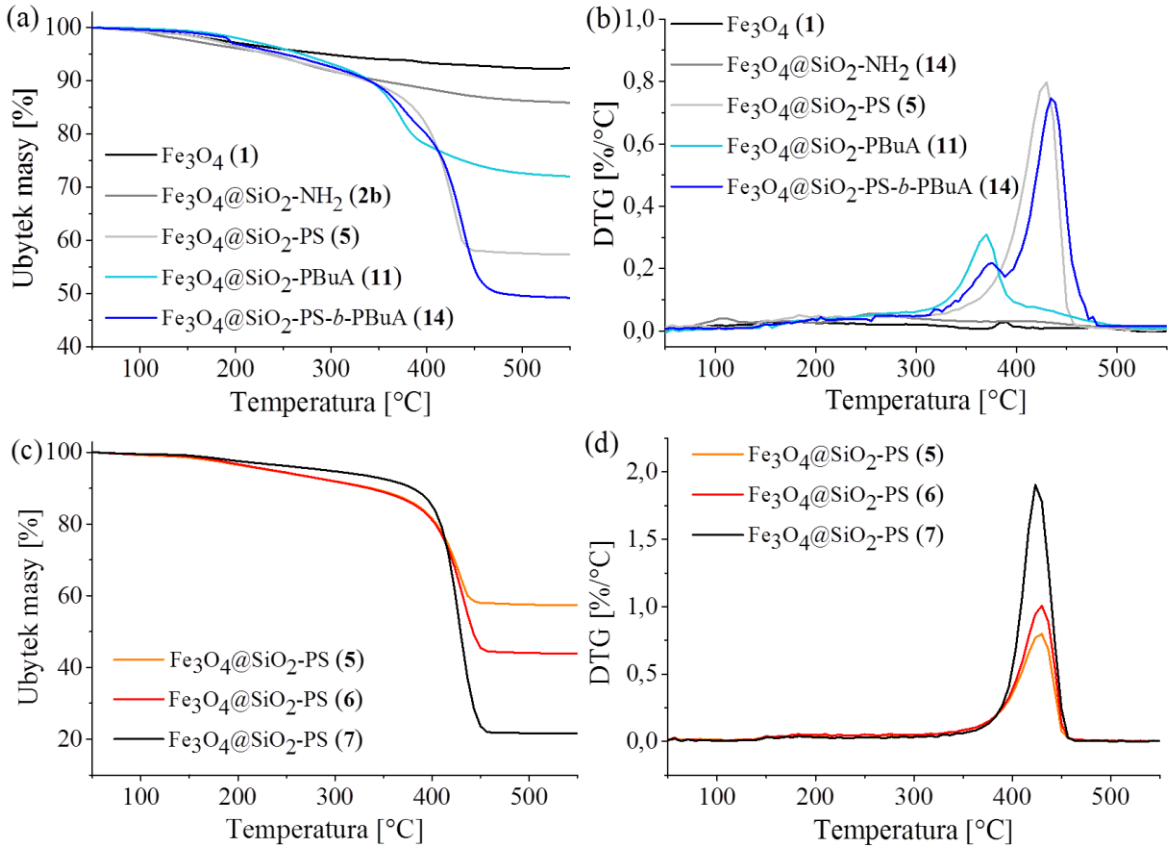
cząstek **14** obok pasm drgań charakterystycznych dla polistyrenu świadczy o prawidłowym przebiegu kopolimeryzacji.



Rysunek 14. Widma FT IR cząstek **5**, **11** i **14**.

W celu potwierdzenia modyfikacji oraz ich ilościowego oszacowania, cząstki magnetyczne po każdym etapie syntezy poddano analizie termograwimetrycznej. Rysunek 15 przedstawia zestawienia uzyskanych termogramów (TG) oraz ich pierwszych pochodnych (DTG). Krzywe TG przedstawiają zmiany masy próbki w funkcji temperatury, natomiast krzywe DTG obrazują tempo tych zmian w danej temperaturze. Rdzenie magnetyczne nie rozkładają się w badanym zakresie temperatur (50-1000°C). Obserwowany na termogramie niezmodyfikowanych nanocząstek magnetycznych **1** niewielki ubytek masy (< 5%) jest prawdopodobnie związany z utratą zaadsorbowanej wody. Degradacja nanocząstek pokrytych powłoką aminosiloksanową Fe_3O_4@SiO_2-NH_2 następuje w szerokim zakresie temperatur od 300 do 500ºC, który jest charakterystyczny dla rozkładu polikondensatów krzemoorganicznych. Całkowity ubytek masy obserwowany w przypadku tej próbki wynosi 16%. Całkowity ubytek masy obserwowany w przypadku próbek Fe_3O_4@SiO_2-PS (5) i Fe_3O_4@SiO_2-PBuA (11) wynosi odpowiednio 42% i 25%. Na krzywych TG i DTG nanocząstek Fe_3O_4@SiO_2-PS-*b*-BuA widoczny jest dwustopniowy rozkład powłoki w zakresie temperatur: 350-380ºC i 400-450ºC. Pierwszy stopień z maksimum przy 372ºC (Rysunek 15b) jest związany z rozkładem poli(akrylanu butylu), a drugi z maksimum w 434ºC (Rysunek 15b) można przypisać degradacji polistyrenu.

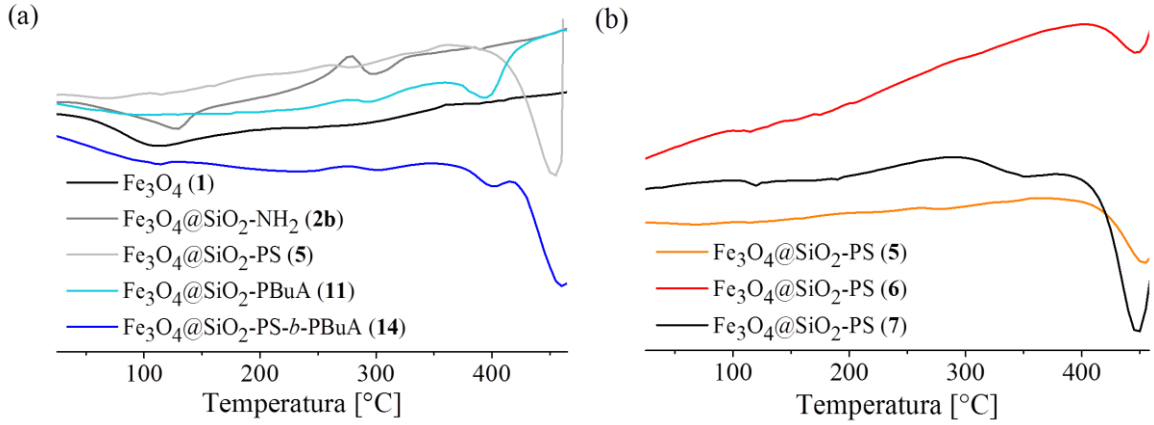
Rysunki 15c i 15d przedstawiają krzywe TG i DTG magnetycznych hybryd polistyrenowych **5**, **6** i **7**. Na podstawie analizy termogramów stwierdzono, że ubytek masy polimeru jest tym większy im dłuższy był czas reakcji, co potwierdza możliwość kontrolowania grubości powłoki polimerowej poprzez dostosowanie czasu prowadzenia reakcji.



Rysunek 15. Termogramy TGA/DTG hybryd polimerowo-nieorganicznych.

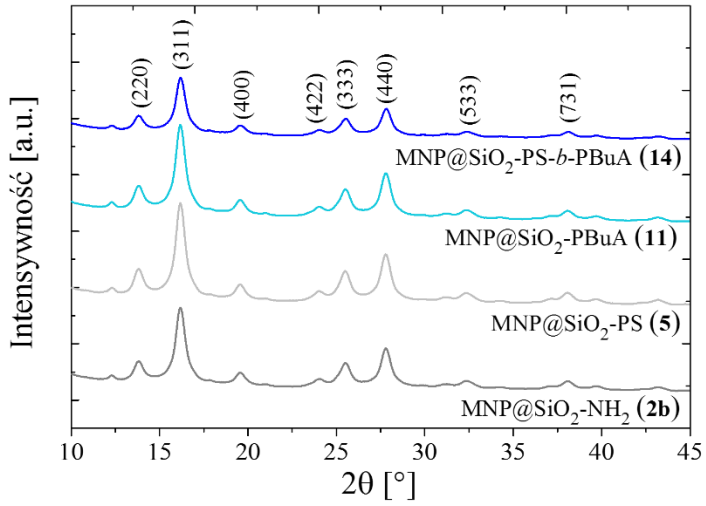
Właściwości termiczne wybranych magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych zbadano przeprowadzając pomiary za pomocą skaningowego kalorymetru różnicowego (Rysunek 16). Zmiany entalpii widoczne na krzywych nagrzewania analizowanych cząstek magnetycznych świadczą o modyfikacji ich powierzchni (Rysunek 16a). Temperatura zeszklenia (T_g) obserwowana dla hybryd Fe_3O_4@SiO_2-PS (5) wynosi 114°C, a dla cząstek Fe_3O_4@SiO_2-PS-*b*-PBuA (14) - 104°C. Minima endotermicznych pików związanych z degradacją poli(akrylanu butylu) i polistyrenu na krzywej Fe_3O_4@SiO_2-PS-*b*-PBuA (14) są przesunięte w stronę wyższych wartości temperatur w porównaniu z próbkami Fe_3O_4@SiO_2-PS (5) i Fe_3O_4@SiO_2-PBuA (11). W przypadku magnetycznych hybryd polistyrenowych otrzymanych po różnym czasie reakcji, na krzywych DSC zaobserwowano zmiany wartości temperatur zeszklenia w zależności od

grubości utworzonej warstwy polimerowej (T_g wzrasta wraz z długością łańcuchów polimerowych).



Rysunek 16. Krzywe DSC cząstek **1**, **2b**, **5**, **11**, **14** (a) oraz **5**, **6** i **7** (b).

Magnetyczne właściwości cząstek pokrytych powłoką aminosiloksanową oraz wybranych magnetycznych hybryd polimerowych zbadano wykonując pomiary namagnesowana w trybach ZFC i FC oraz w funkcji zewnętrznego pola magnetycznego (±10 kOe) w zakresie temperatur od 5 do 400K. W przypadku wszystkich badanych próbek właściwości superparamagnetyczne obserwowano dopiero po podniesieniu temperatury do 400K, czyli eksperymentalnie dostępnego maksimum. Z krzywych namagnesowania hybryd polistyrenowych zarejestrowanych w temperaturze 400K wynika, że zwiększenie grubości powłoki powoduje spadek wartości magnetyzacji nasycenia M_S.



Rysunek 17. Zestawienie widm dyfrakcyjnych (XRD) hybryd **2b**, **5**, **11** i **14**.

Nanocząstki pokryte powłoką aminosiloksanową oraz wybrane magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne zbadano za pomocą rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej.

W dyfraktogramach wszystkich badanych próbek zarejestrowano sygnały charakterystyczne dla magnetytu/maghemitu, co prowadzi do wniosku, że proces modyfikacji 3-aminopropylotrmetoksysilanem oraz polimerami nie wpływa na strukturę krystaliczną rdzenia magnetycznego (Rysunek 17).

W celu określenia ciężarów cząsteczkowych oraz indeksów dyspersyjności polimerów zaczepionych na powierzchni nanocząstek podjęto próby ich oddzielenia od magnetycznego rdzenia i wyodrębnienia. W tym celu wybrane próbki (**5-7** oraz **11-13**) zawieszono w stężonym kwasie fluorowodorowym, którego zadaniem było rozpuszczenie rdzeni magnetycznych oraz powłoki siloksanowej. Po kilku godzinach intensywnego mieszania zaobserwowano zanik brunatnej barwy zawiesin związanej z obecnością nanocząstek. Klarowne roztwory rozcieńczono wodą destylowaną, a następnie ekstrahowano toluenem (próbki **5**, **6**, **7**) lub chlorkiem metylenu (próbki **11**, **12**, **13**). Uzyskane osady (**5a-7a** oraz **11a-13a**) scharakteryzowano metodą spektroskopii ^{1}H NMR, która potwierdziła obecność polistyrenu w próbkach **5a**, **6a** i **7a**. Natomiast analiza widm ^{1}H NMR próbek **11a**, **12a** i **13a** nie potwierdziła obecności poli(akrylanu butylu), który prawdopodobnie uległ hydrolizie do poli(kwasu akrylowego) w warunkach rozpuszczania rdzeni nieorganicznych. Z tego powodu, analizie metodą chromatografii żelowej poddano wyłącznie próbki **5a**, **6a** i **7a**. Zestawienie danych dotyczących rozpuszczania rdzeni magnetycznych oraz analizy otrzymanych produktów przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Podsumowanie wyników rozpuszczania rdzeni magnetycznych i analizy otrzymanych związków.

Nr próbki	m^a [mg]	m^b [mg]	^{1}H NMR	$M_{n,\,SEC}{}^c$ (g·mol^{-1})	Đ
5a (PS)	41,0	2,5	obecność sygnałów PS	8 800	1,3
6a (PS)	40,5	6,2	obecność sygnałów PS	33 330	1,7
7a (PS)	43,5	12,1	obecność sygnałów PS	78 400	> 2,0
11a (PBuA)	30,0	5,0	brak sygnałów PBuA	-	-
12a (PBuA)	30,0	5,0	brak sygnałów PBuA	-	-
13a (PBuA)	28,0	4,0	brak sygnałów PBuA	-	-

[a]Masa próbki poddana działaniu kwasu fluorowodorowego.

[b]Masa próbki uzyskana po ekstrakcji.

[c]Wartość wyznaczona na podstawie analizy SEC-RI.

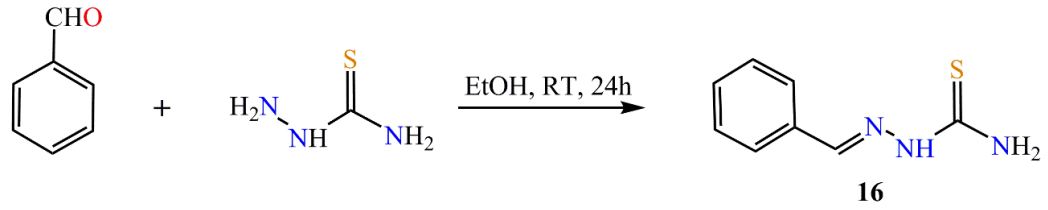
Wyznaczone na podstawie analizy SEC-RI masy cząsteczkowe polistyrenu wzrastają wraz z wydłużeniem czasu reakcji polimeryzacji potwierdzając możliwość sterowania długością łańcuchów polimerowych syntezowanych na powierzchni cząstek magnetycznych. Wartość współczynnika dyspersyjności (*Đ*) otrzymanych polimerów jest zadowalająca przy niższych masach cząsteczkowych (próbki **5a** i **6a**). Natomiast w przypadku próbki **7a** wartość współczynnika *Đ* jest wyższa od 2, co świadczy o braku kontroli nad ciężarem cząsteczkowym polimeru.

Przeprowadzone badania potwierdziły możliwość modyfikowania nanocząstek magnetycznych z wykorzystaniem inicjowanej powierzchniowo polimeryzacji RAFT/MADIX. Na podstawie analiz fizykochemicznych wykonanych dla otrzymanych materiałów stwierdzono, że stosowane podejście pozwala w sposób efektywny i kontrolowany modyfikować nanocząstki magnetyczne polimerami. Modyfikacja nanocząstek ditiowęglanami stwarza możliwość wprowadzenia różnych grup funkcyjnych na ich powierzchnię poprzez stosowanie różnych monomerów winylowych oraz kontrolowanie grubości, architektury (kopolimery liniowe, blokowe lub usieciowane) i właściwości (polimery hydrofilowe, hydrofobowe i amfifilowe) polimerowych powłok.

3.5. Synteza monomerów winylowych o właściwościach kompleksujących

Kolejnym celem pracy doktorskiej było otrzymanie związku kompleksującego, zawierającego nienasycone, skłonne do polimeryzacji wiązanie podwójne węgiel-węgiel. Jako substrat w syntezie zastosowano tiosemikarbazyd. Tiosemikarbazyd i jego pochodne, ze względu na obecność posiadających wolne pary elektronowe atomów siarki i azotu, charakteryzują się dobrymi właściwościami kompleksującymi.[222–229] Ponadto, wykazują one aktywność biologiczną (antybakteryjną, antywirusową i przeciwnowotworową) związaną z możliwością przenikania przez półprzepuszczalne błony komórkowe.[230–234] Łatwość przeprowadzenia syntezy i jej niskie koszty są dodatkowymi czynnikami uzasadniającymi szerokie zastosowanie pochodnych tiosemikarbazydu w medycynie[235–237] oraz chemii analitycznej.[238–241]

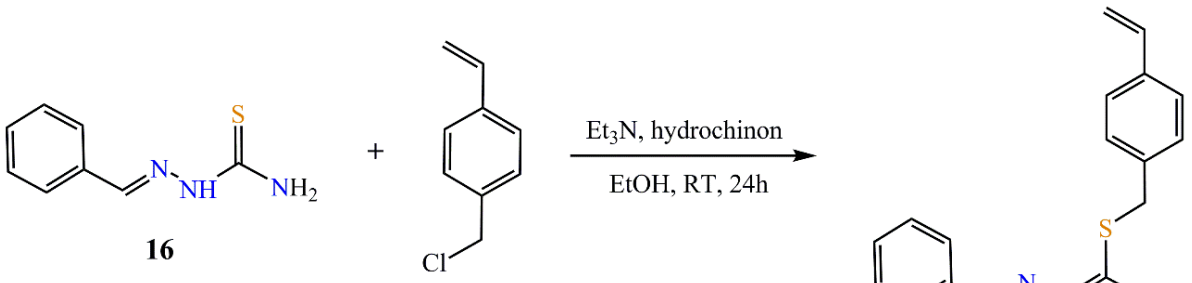
W pierwszym etapie syntezy zablokowano jedną z terminalnych grup aminowych tiosemikarbazydu przeprowadzając reakcję z aldehydem benzoesowym (Schemat 20). Żółtawy, gąbczasty osad, który powstał w trakcie reakcji poddano wielokrotnej krystalizacji z octanu etylu w celu usunięcia nieprzereagowanego benzaldehydu. Czysty produkt otrzymano z wydajnością 82%.



16

Schemat 20. Synteza tiosemikarbazonu benzaldehydu **16**.

W drugim etapie związek **16** poddano reakcji z *p*-chlorometylostyrenem (*p*-CMS) wprowadzając grupę winylową do układu (Schemat 21). Ze względu na możliwość reakcji polimeryzacji terminalnego wiązania podwójnego, syntezę prowadzono w temperaturze pokojowej w obecności inhibitora – hydrochinonu, chroniąc mieszaninę przed dostępem światła. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej i krystalizacji z heksanu otrzymując związek **17** z wydajnością wynoszącą 83%. W celu otrzymania pochodnej produktu **17** charakteryzującej się lepszą rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach polarnych, związek **17** przekształcono w sól **18** w reakcji z kwasem solnym.

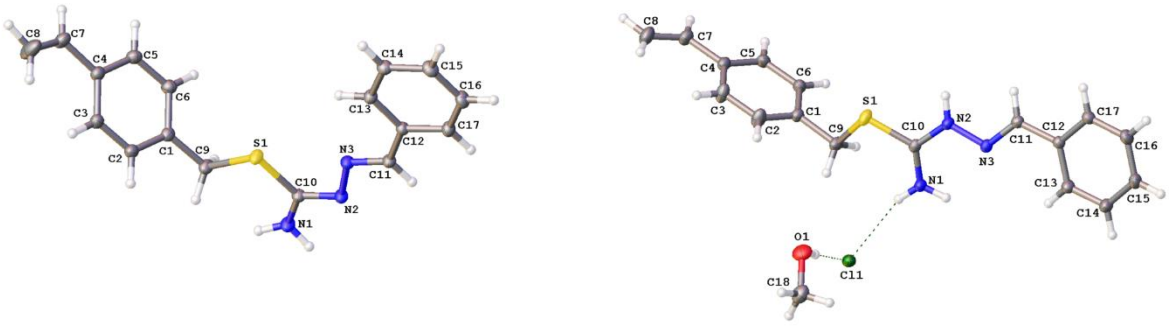


16 **17**

Schemat 21. Synteza winylowej pochodnej tiosemikarbazonu benzaldehydu **17**.

Konieczność blokowania terminalnej grupy aminowej w pierwszym etapie syntezy sprawdzono przeprowadzając reakcję niezabezpieczonego tiosemikarbazydu z *p*-chlorometylostyrenem. W jej wyniku otrzymano trudną do identyfikacji mieszaninę produktów. Reakcja ta potwierdziła, że etap zabezpieczenia grupy $–NH_2$ jest niezbędny.

Związek **17** oraz jego sól **18** scharakteryzowano za pomocą metod spektroskopowych: ^{1}H i ^{13}C NMR, FT IR, LC MS/MS oraz analizy elementarnej (CHNS). Ponadto, kryształy tych związków poddano analizie metodą dyfraktometrii rentgenowskiej. Struktury krystaliczne uzgodnione w efekcie tych pomiarów przedstawiono na Rysunku 18.

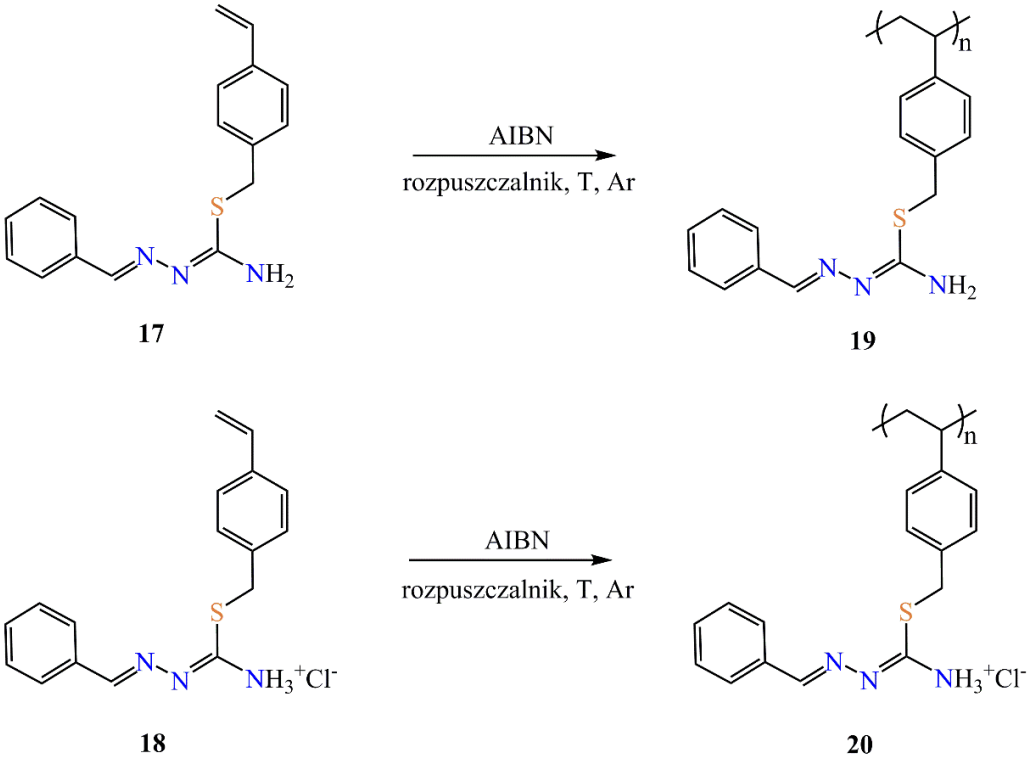


17 **18**

Rysunek 18. Struktury krystaliczne monomerów **17** i **18** (wiązania wodorowe oznaczono liniami przerywanymi).

3.6. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa zsyntezowanych monomerów

Projektując monomery **17** i **18** założono, że ze względu na obecność terminalnych wiązań podwójnych będą one ulegać polimeryzacji rodnikowej. Założenie to sprawdzono w kolejnym etapie badań. Prace rozpoczęto od optymalizacji warunków klasycznej wolnorodnikowej polimeryzacji w roztworze (Schemat 22).



17 **19**

18 **20**

Schemat 22. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa monomerów **17** i **18** w roztworze.

W pierwszej kolejności próbom polimeryzacji poddano związek **17**. Eksperymenty z udziałem tego monomeru wykonano w trzech rozpuszczalnikach: toluenie, tetrahydrofuranie (THF) i etanolu. Podsumowanie warunków i wyników eksperymentów

zestawiono w Tabeli 8.

Tabela 8. Zestawienie warunków reakcji polimeryzacji rodnikowych monomerów **17** i **18**.

Nr próbki	Monomer	Rozpuszczalnik	AIBN	T [°C]	t [h]	K* [%]
19a	50 mg; 1,6 mmol	Toluen 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	100	120	> 95%
19b	50 mg; 1,6 mmol	THF 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	60	120	< 50%
19c	50 mg; 1,6 mmol	Etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	72	> 95%
20a	50 mg; 1,6 mmol	metanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	60	120	< 50%
20b	50 mg; 1,6 mmol	Etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	> 80%

17 (dla **19a**–**19c**); **18** (dla **20a**–**20b**)

*K - stopień konwersji oszacowany na podstawie widm ^{1}H NMR.

Postęp reakcji polimeryzacji kontrolowano za pomocą spektroskopii ^{1}H NMR. W przypadku reakcji prowadzonej w toluenie, analiza widma ^{1}H NMR wykonanego z mieszaniny reakcyjnej po 24 h reakcji wykazała niewielki postęp reakcji (brak poszerzenia sygnałów oraz obecność intensywnych pików pochodzących od protonów winylowych). Reakcję kontynuowano przez 4 dni, codziennie dodając porcję inicjatora. Analiza ^{1}H NMR wykonana po tym czasie wykazała prawie całkowity zanik sygnałów protonów winylowych monomeru. W przypadku reakcji prowadzonej w THF, intensywne sygnały protonów winylowych monomeru były widoczne na widmie ^{1}H NMR nawet po 120 h. Z tego względu THF został odrzucony jako medium reakcyjne w dalszych badaniach. Monomer **17** ma ograniczoną rozpuszczalność w etanolu na zimno, natomiast jest dobrze rozpuszczalny w warunkach prowadzenia reakcji polimeryzacji, czyli w temperaturze 80°C. Analiza ^{1}H NMR wykonana z mieszaniny reakcyjnej z reakcji prowadzonej w etanolu wykazała praktycznie całkowite przereagowanie substratu już po 72 h.

W celu oczyszczenia polimerów otrzymanych w reakcjach prowadzonych w toluenie i etanolu, produkty polimeryzacji rozpuszczono w dichlorometanie, a następnie wytrącono na zimno w metanolu. Z otrzymanych osadów oraz z przesączy wykonano widma protonowe NMR. W widmach wszystkich frakcji znajdowały się sygnały potwierdzające uzyskanie polimerów, różniące się jednak intensywnością. W widmach wykonanych z przesączy zaobserwowano dodatkowe sygnały pochodzące od protonów winylowych

monomeru, o następujących przesunięciach chemicznych: 6,78 ppm (m, 1H, CH=), 5,78 ppm (d, J= 17,6 Hz, 1H, CH_2=), 5,27 ppm (d, J= 11 Hz, 1H, CH_2=). Ich niewielka intensywność świadczyła o znacznym stopniu konwersji monomeru. Na podstawie analizy czasu reakcji oraz otrzymanych wydajności stwierdzono, że polimeryzacja monomeru **17** zachodzi z większą wydajnością, w krótszym czasie i w niższej temperaturze w etanolu niż w toluenie.

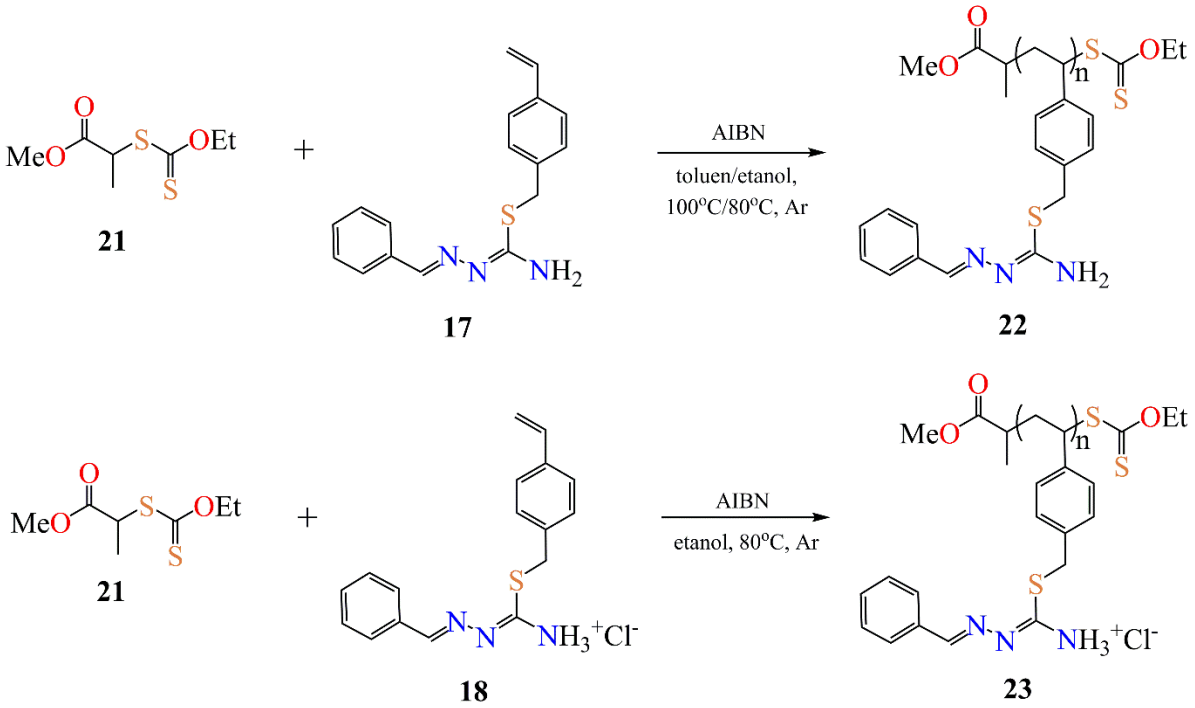
Monomer **18** również poddano reakcji polimeryzacji wykorzystując jako rozpuszczalniki metanol i etanol (Schemat 22). Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą spektroskopii ^{1}H NMR. Reakcje przerwano po 5 dniach pomimo tego, że w widmach ^{1}H NMR nadal widoczne były sygnały pochodzące od protonów winylowych monomeru. Znaczne poszerzenie pozostałych sygnałów oraz pojawienie się nowych sygnałów pochodzących od protonów CH i CH_2 powstającego polimeru (około 1-1,5 ppm) świadczyło o pomyślnym przebiegu reakcji polimeryzacji. Na podstawie widm ^{1}H NMR stwierdzono znacznie wyższy stopień konwersji monomeru w przypadku zastosowania etanolu jako rozpuszczalnika.

Długi czas reakcji monomerów **17** i **18** świadczy o tym, że polimeryzacja tych związków jest utrudniona, czego przyczyną mogą być ich duże rozmiary i mniejsza, w porównaniu do styrenu, reaktywność wiązania podwójnego wynikająca z wprowadzenia podstawnika w pozycję para.

3.7. Polimeryzacja RAFT/MADIX zsyntezowanych monomerów

Następnym etapem badań było przeprowadzenie kontrolowanej polimeryzacji RAFT/MADIX związków **17** i **18** (Schemat 23). W tym celu zsyntezowano związek **21** (ditiowęglan *O*-etylowo-*S*-(1-metoksykarbonylo)etylowy), który jest znanym i efektywnym czynnikiem przeniesienia łańcucha polimeryzacji RAFT/MADIX.[41]

Biorąc pod uwagę rozpuszczalność monomerów oraz wydajność klasycznej i kontrolowanej polimeryzacji w roztworach zdecydowano o przeprowadzeniu reakcji polimeryzacji monomeru **17** zarówno w toluenie jak i w etanolu. Reakcję polimeryzacji monomeru **18** przeprowadzono w etanolu (Tabela 9).



Schemat 23. Polimeryzacja RAFT/MADIX monomerów **17** i **18.**

Tabela 9. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18**.

Nr próbki	Monomer		CTA (21)	Rozpuszczalnik	AIBN	T [°C]	t [h]	K*
22a	**17**	100 mg; 0,3 mmol	7 mg; 0,03 mmol	toluen 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,93 mmol	100	120	> 80%
22b		100 mg; 0,3 mmol	7 mg; 0,03 mmol	etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	> 80%
23	**18**	100 mg; 0,3 mmol	7 mg; 0,03 mmol	etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	> 80%

*K - stopień konwersji oszacowany na podstawie widm ^{1}H NMR.

Widmo protonowe NMR wykonane po 24h prowadzenia reakcji w toluenie wskazało niewielki stopień przereagowania substratu **17**. Po 120h, sygnały pochodzące od protonów winylowych monomeru były ciągle widoczne w widmie ^{1}H NMR. Ponadto, w trakcie trwania reakcji zaobserwowano wydzielanie się trudno rozpuszczalnego osadu w ilości kilkukrotnie mniejszej niż frakcja rozpuszczalna. Stwierdzono, że z powodu dużego zatłoczenia sterycznego, po przekroczeniu iloczynu rozpuszczalności, produkt wytrącił się z roztworu i został wykluczony z dalszej reakcji. Analiza ^{1}H NMR osadu (w DMSO) potwierdziła, że otrzymano polimer. W widmie frakcji rozpuszczalnej znajdował się natomiast monomer oraz pewna ilość polimeru. W reakcji monomeru **17** prowadzonej

w etanolu wysoki stopień konwersji osiągnięto już po 72h prowadzenia polimeryzacji. Jednak sygnały pochodzące od protonów winylowych monomeru były obserwowane w widmie ^{1}H NMR nawet po 120h reakcji. Również w tym przypadku zaobserwowano wypadanie osadu w trakcie reakcji. W reakcji polimeryzacji monomeru **18**, analiza widma ^{1}H NMR wykazała wysoki stopień przereagowania substratu po 120h, jednak sygnały pochodzące od protonów winylowych monomeru nie zniknęły całkowicie. Warto podkreślić, że w widmach protonowych NMR frakcji trudno rozpuszczalnych reakcji **22a**, **22b** i **23** widoczne były sygnały pochodzące od terminalnej grupy ditiowęglanowej.

Podsumowując, przeprowadzono szereg reakcji polimeryzacji zsyntezowanych monomerów winylowych **17** i **18** w różnych rozpuszczalnikach. Udowodniono, że związki te, ze względu na obecność terminalnego wiązania podwójnego, mogą tworzyć łańcuchy polimerowe w konwencjonalnej oraz przeprowadzonej metodą RAFT/MADIX polimeryzacji rodnikowej.

3.8. Polimeryzacja RAFT/MADIX zsyntezowanych monomerów na cząstkach magnetycznych Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt

Technika polimeryzacji RAFT/MADIX została wykorzystana do otrzymania kompleksujących powłok polimerowych na cząstkach magnetycznych **4** (Schemat 24).

Schemat 24. Polimeryzacja RAFT/MADIX monomeru **17** na cząstkach magnetycznych **4**.

Przed reakcjami polimeryzacji cząstki magnetyczne zmodyfikowane ditiowęglanami (**4**) oraz monomer zdyspergowano w rozpuszczalniku w łaźni ultradźwiękowej. Następnie układ odtleniono i ogrzano do odpowiedniej temperatury, po czym wprowadzano niewielką ilość inicjatora. Reakcje polimeryzacji monomeru **17** przeprowadzono w toluenie i etanolu, natomiast reakcję polimeryzacji związku **18** przeprowadzono wyłącznie w etanolu (Tabela 10). Inicjator (AIBN) dodawano kilkukrotnie małymi porcjami w trakcie trwania reakcji. Po reakcjach zastosowano cykl dyspergowania nanocząstek w rozpuszczalniku i ich

magnetycznej separacji w celu usunięcia nieprzereagowanego monomeru i niezwiązanych z nanocząstkami łańcuchów polimerowych. We wszystkich przypadkach po reakcjach zaobserwowano przyrost masy magnetycznego produktu. Ze względu na zbliżony przyrost masy oraz podobne wyniki analiz dla próbek **24a** i **24b**, w dalszej części pracy przedstawiono i omówiono wyniki dla próbki **24a**.

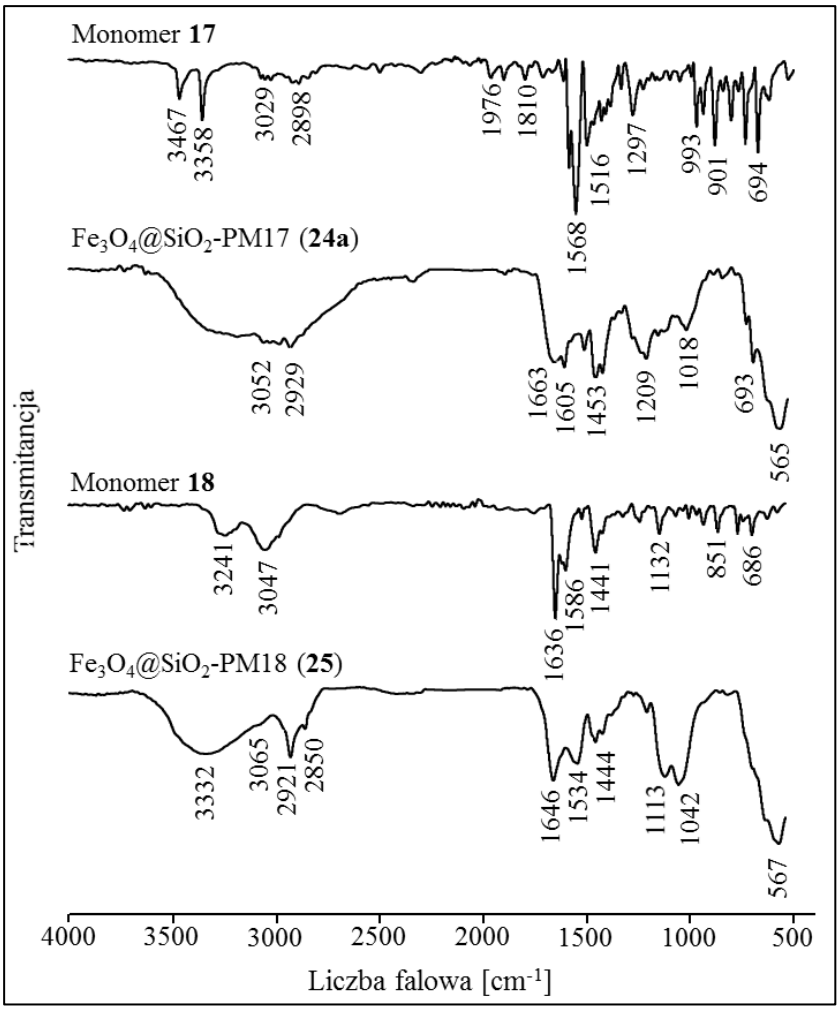
Tabela 10. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18** na cząstkach magnetycznych **4**.

Próbka	Monomer		4	Rozpuszczalnik	AIBN	T [°C]	t [h]	Δm* [%]
24a	**17**	100 mg; 0,3 mmol	100 mg	Toluen 2 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	100	120	51
24b		100 mg; 0,3 mmol	100 mg	etanol 2 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	48
25	**18**	100 mg; 0,3 mmol	100 mg	Etanol 2 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	30

*Ubytek masy wyznaczony na podstawie analizy TG.

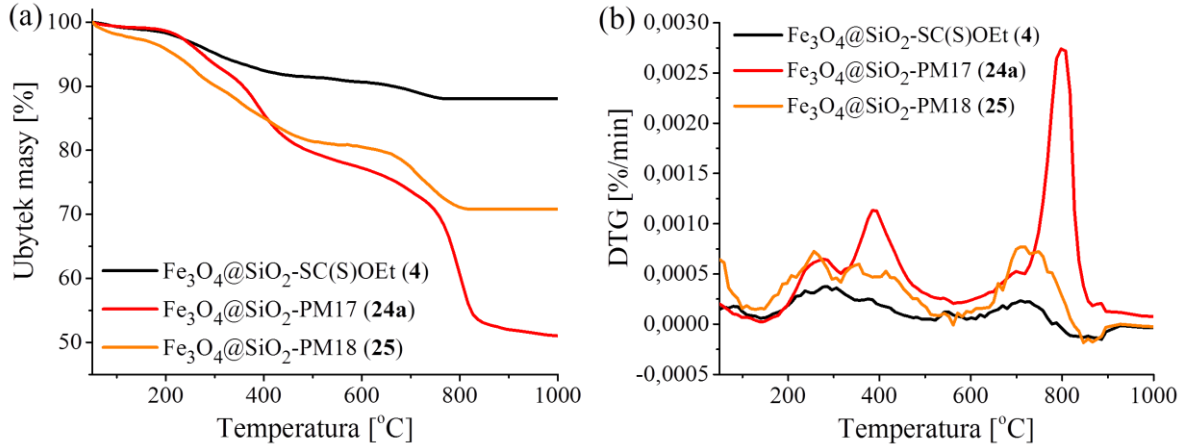
Modyfikacje powierzchni cząstek magnetycznych potwierdzono wykorzystując metodę spektroskopii w podczerwieni. Widma FT IR zsyntezowanych monomerów **17** i **18** oraz magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25** przedstawiono na Rysunku 19.

W widmach magnetycznych hybryd polimerowych intensywne, szerokie pasmo z maksimum około 550-570 cm^{-1} wskazuje na obecność rdzenia magnetycznego. Piki położone w zakresie 1000-1150 cm^{-1} można przypisać drganiom rozciągającym wiązań Si-O i Si-O-Si powłoki aminosiloksanowej. Porównując widma cząstek **24a** i **25** z widmem materiału wyjściowego (nanocząstki **4**, Rysunek 12) można zaobserwować dodatkowe pasma około 1200-1450 cm^{-1}, które są związane z drganiami rozciągającymi wiązań CH i CH_2 w łańcuchu polimerowym. Drgania rozciągające wiązań C=N i $C=C_{Ar}$ pojawiają się około 1500-1670 cm^{-1} zmieniając intensywność i kształt pasm w tym regionie w porównaniu do widma substratu **4**. W widmach obecne są również pasma pochodzące od drgań rozciągających wiązań C-H grup alifatycznych (2850 cm^{-1} i 2920 cm^{-1}) i aromatycznych (3030 cm^{-1} i 3050 cm^{-1}) oraz szerokie pasma pochodzące od drgań rozciągających wiązań N-H (3200-3300 cm^{-1}).



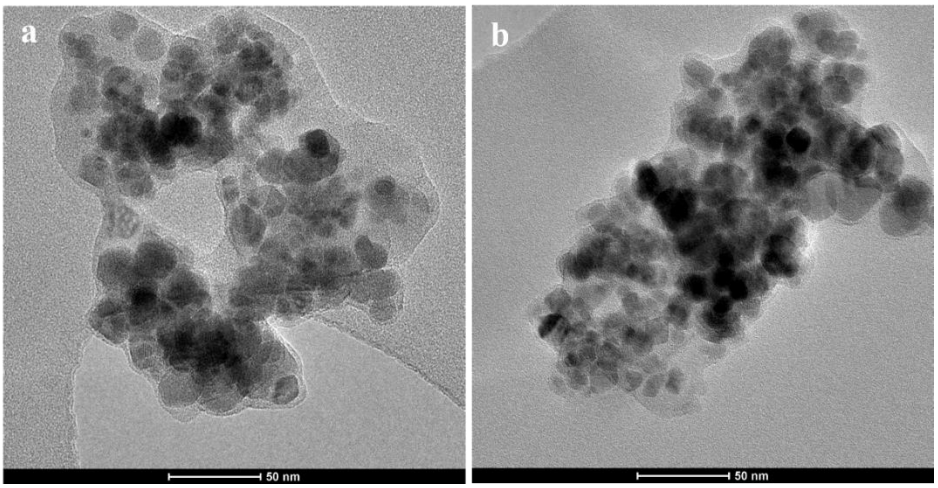
Rysunek 19. Widma FT IR monomerów **17** i **18** oraz magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25**.

Rysunek 20 przedstawia krzywe TG (20a) i DTG (20b) cząstek **4**, **24a** i **25**. Całkowity ubytek masy próbek **24a** i **25** w porównaniu do próbki materiału wyjściowego **4** jest większy i wynosi odpowiednio 51% i 30%. Na krzywych TG i DTG cząstek **24a** obserwuje się trzystopniowy rozkład powłoki w następujących zakresach temperatur 190-320°C, 320-500°C i 700-880°C. Pierwsze dwa stopnie rozkładu, które obrazują piki z maksimami około 280°C i 390°C na krzywych DTG, są najprawdopodobniej związane z dekompozycją grup ditiowęglanowych obecnych na powierzchni nanocząstek oraz części powłoki polimerowej. Natomiast trzeci etap rozkładu (pik z maksimum około 800°C) można powiązać z rozkładem pozostałej części powłoki polimerowej oraz warstwy siloksanowej.



Rysunek 20. Krzywe kalorymetryczne (a) TG i (b) DTG hybryd **4**, **24a** i **25**.

Termogramy TG/DTG nanocząstek **25** mają zbliżony kształt do termogramów TG/DTG próbki **24a**. W przypadku próbki **25** intensywność pików jest jednak mniejsza. Ponadto, na krzywej DTG próbki **25** trudniej rozróżnić dwa pierwsze etapy degradacji, a pik reprezentujący trzeci etap rozkładu jest przesunięty w stronę niższych temperatur (maksimum piku około 720°C) w porównaniu z próbką **24a**. Przyczyną różnicy w przebiegu termogramów jest prawdopodobnie nieco inna natura chemiczna polimerowej powłoki. Porównanie całkowitego ubytku masy w obu przypadkach prowadzi do wniosku, że monomer **17** łatwiej ulega reakcji polimeryzacji na nanocząstkach magnetycznych niż jego chlorowodorek **18**.



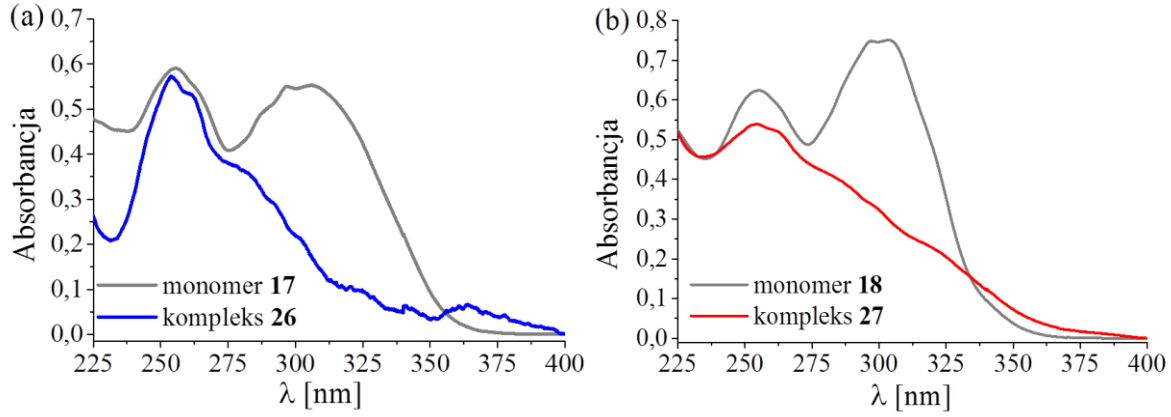
Rysunek 21. Zdjęcia TEM cząstek **24a** (a) i **25** (b).

Na zdjęciach TEM nanocząstek **24a** i **25** widoczne są duże aglomeraty magnetycznych rdzeni pokryte powłoką zbudowaną z warstwy aminosiloksanowej i polimerowej (Rysunek 21). Grubość powłoki wokół rdzeni magnetycznych obserwowana w próbce **24a** jest większa niż w próbce **25**. Wyniki te są zbieżne z rezultatami analiz TG.

3.9. Kompleksowanie jonów palladu(II)

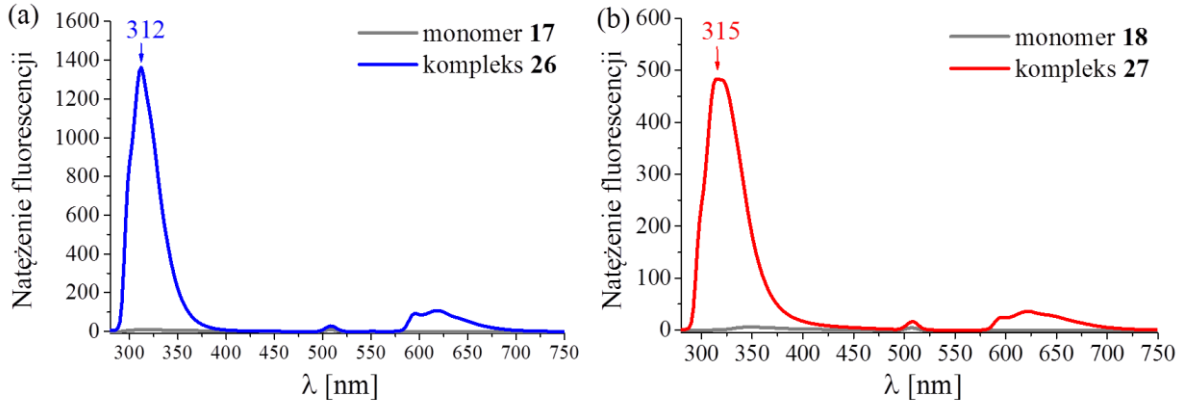
Otrzymane monomery (a także ich polimery) posiadają bogate w elektrony grupy (np.: $–NH_2$ czy –CH=N–) zdolne do tworzenia kompleksów z jonami metali. Właściwości kompleksujące otrzymanych monomerów **17** i **18** oraz magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25** zbadano wykorzystując jony palladu(II).

W pierwszym etapie sprawdzono właściwości kompleksujące monomerów. W tym celu sporządzono roztwór octanu palladu w chlorku metylenu ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$ mol·dm^{-3}), który powoli wkroplono do roztworu monomeru **17** oraz jego soli **18** w metanolu ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$ mol·dm^{-3}). Otrzymane mieszaniny (26 i 27) poddano analizie metodą spektroskopii UV-Vis. W widmach UV-Vis roztworów czystych monomerów widoczne są dwa pasma absorpcji z maksimami około 256 i 305 nm. Po zmieszaniu z jonami metalu, w obydwu próbkach zaobserwowano niewielkie przesunięcie maksimum pierwszego pasma oraz zanik drugiego (Rysunek 22).



Rysunek 22. Widma UV-Vis monomerów **17** i **18** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **26** i **27** (znormalizowane do 1).

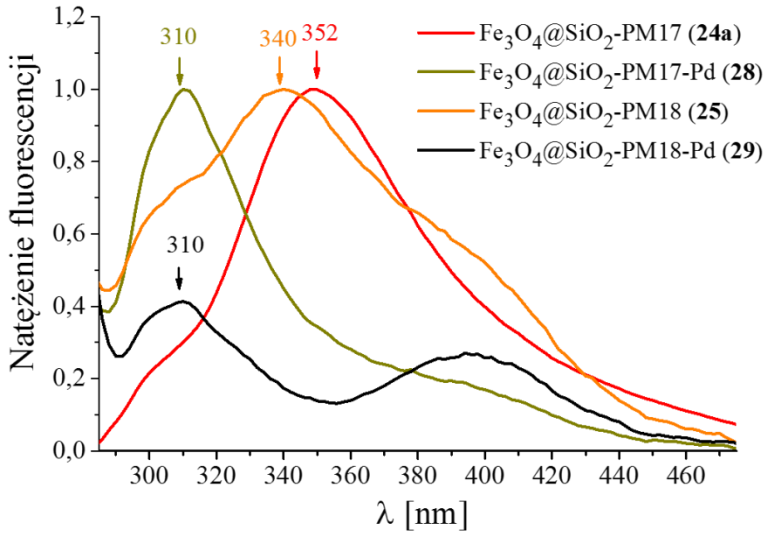
W literaturze znaleziono przykłady zastosowania tiosemikarbazonów jako sensorów fluorescencyjnych rozpoznających jony metali przejściowych.[240,241] Z tego względu roztwory monomerów **17** i **18** oraz ich mieszaniny z jonami palladu(II) **26** i **27** zbadano metodą spektrofluorymetrii. Stwierdzono, że „wolne" monomery nie wykazują pasm emisji, które zaobserwowano dla ich kompleksów z jonami palladu(II) (Rysunek 23).



Rysunek 23. Widma fluorescencji monomerów **17** i **18** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **26** i **27**.

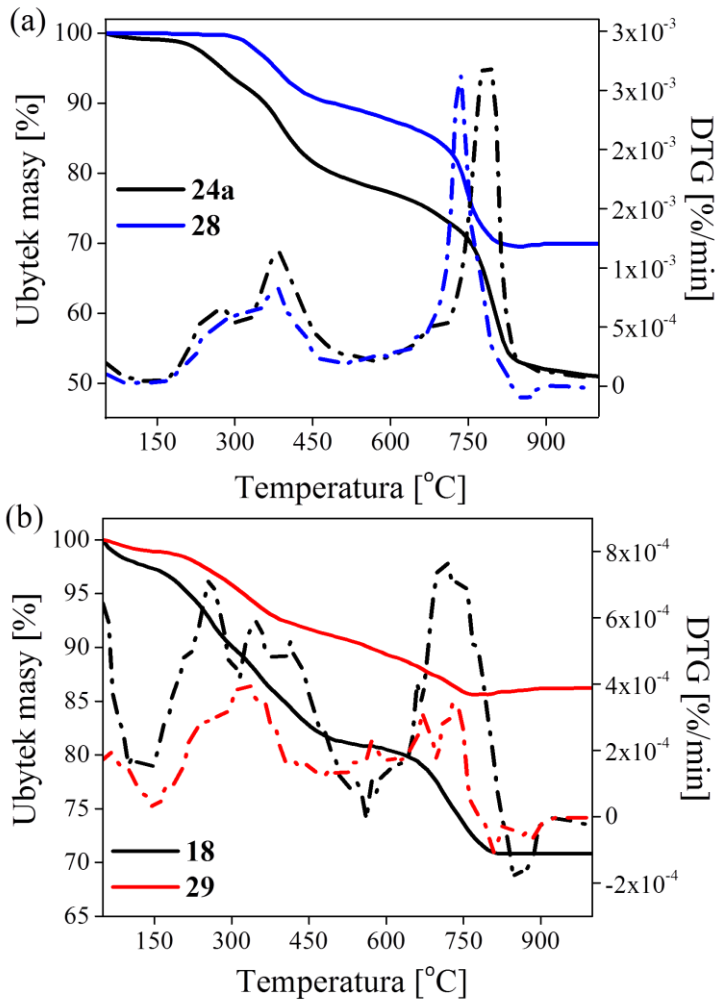
Następnie, przygotowano zawiesiny cząstek **24a** i **25** (1 $mg \cdot mL^{-1}$), do których wkroplono roztwór soli palladu(II) ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$ $mol \cdot dm^{-3}$) i wytrząsano przez 24h. Produkty **28** i **29** odseparowano magnetycznie i przepłukano kilkukrotnie rozpuszczalnikiem w celu usunięcia nieskompleksowanych jonów palladu. W widmach UV-Vis próbek przed kompleksowaniem i po kompleksowaniu nie zaobserwowano znaczących zmian.

Na Rysunku 24 przedstawiono widma fluorescencyjne magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **28** i **29**. Maksima emisji próbek **24** i **25** występują odpowiednio przy 352 i 340 nm. Wprowadzenie jonów Pd(II) w obydwu przypadkach spowodowało przesunięcie pasma emisji w stronę fal krótszych - do 310 nm. Ponadto, w widmie nanohybryd **29** zaobserwowano pojawienie się nowego pasma z maksimum około 400 nm.



Rysunek 24. Widma fluorescencji magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **28** i **29** (znormalizowane do 1).

W celu oszacowania ilości skompleksowanych jonów palladu(II) przeprowadzono analizy termograwimetryczne nanohybryd **28** i **29** (Rysunek 25). Całkowity ubytek masy obserwowany w obu próbkach jest niższy niż zarejestrowany ubytek masy materiałów wyjściowych (24a i 25). Jest to spowodowane obecnością palladu, który w badanym zakresie temperatur nie ulega degradacji. Różnica ubytku masy dla próbek **24a**-**28** (20%) jest wyższa niż dla próbek **25**-**29** (12%). Wynik sugeruje, że większa ilość skompleksowanych jonów palladu(II) znajduje się w próbce **28**. Analiza SEM/EDX potwierdziła prawie dwukrotnie wyższą ilość palladu w próbce **28** w porównaniu do próbki **29**. Może to być spowodowane: (1) różną zdolnością monomerów **17** i **18** do kompleksowania jonów palladu(II) lub/i (2) grubszą powłoką polimerową w przypadku próbki **28**. Ponadto, analiza SEM potwierdziła homogeniczny charakter próbek **28** i **29**. Warto dodać, że cząstki magnetyczne pokryte powłoką aminosiloksanową nie wykazują zdolności do kompleksowania jonów palladu(II).[96]



Rysunek 25. Krzywe TG/DTG magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **28** i **29.**

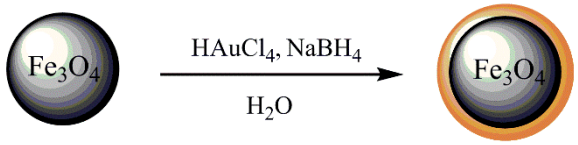
W efekcie przeprowadzonych badań otrzymano nanohybrydy składające się z polimerowej powłoki oraz rdzeni magnetycznych zbudowanych z tlenków żelaza. Kowalencyjne połączenie łańcuchów polimerowych z magnetycznym rdzeniem gwarantuje stabilność układu i jego odporność na usuwanie powłoki polimerowej poprzez odmycie różnymi rozpuszczalnikami. Otrzymane hybrydy ze względu na ich połączone właściwości (magnetyczne i kompleksujące) są obiecującymi materiałami, które mogą znaleźć zastosowanie w katalizie chemicznej lub w nowoczesnych systemach oczyszczania wód.

ROZDZIAŁ 4 Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych metodą „szczepienia od” (II)

Metoda „szczepienia od” (II) różni się od opisanej w Rozdziale 3 metody I, sposobem immobilizacji czynnika przeniesienia łańcucha RAFT/MADIX na powierzchni cząstek magnetycznych. W przypadku metody I, cząstki magnetyczne otoczono powłoką aminosiloksanową, którą następnie kowalencyjnie sfunkcjonalizowano w celu wprowadzenia ditiowęglanu etylowego. W przypadku metody II założono modyfikację nanocząstek powłoką ze złota. Warstwa złota wokół cząstek magnetycznych może zapewnić hybrydom właściwości optyczne (zlokalizowany powierzchniowy rezonans plazmonowy, powierzchniowo wzmocniona spektroskopia ramanowska),[242] właściwości bakteriobójcze,[243] zwiększenie ich biokompatybilności[243] oraz stabilności zapobiegając agregacji, utlenieniu i korozji[244]. Ponadto, obecność złota umożliwia dalszą funkcjonalizację powierzchni związkami siarkoorganicznymi np. tiolami lub disulfidami.[245] W niniejszych badaniach, powłoka ze złota została otrzymana w celu zwiększenia trwałości cząstek, uzyskania warstwy zdolnej do dalszej modyfikacji oraz przygotowania magnetycznych hybryd polimerowych o potencjalnych właściwościach bakteriobójczych.

4.1. Otrzymywanie złotej powłoki wokół cząstek magnetycznych

W literaturze można odnaleźć wiele przykładów pokrywania cząstek magnetycznych złotem. Opierają się one na redukcji kwasu tetrachlorozłotowego(III) za pomocą np.: cytrynianu sodu,[246,247] borowodorku sodu,[247,248] hydroksyloaminy,[244,249,250] formaldehydu[251,252] lub glukozy.[253] W niniejszej pracy, powłoka wokół nanocząstek magnetycznych została otrzymana według procedury opartej na redukcji jonów Au(III) borowodorkiem sodu ($NaBH_4$) w obecności cząstek **1** (Schemat 25).[248]

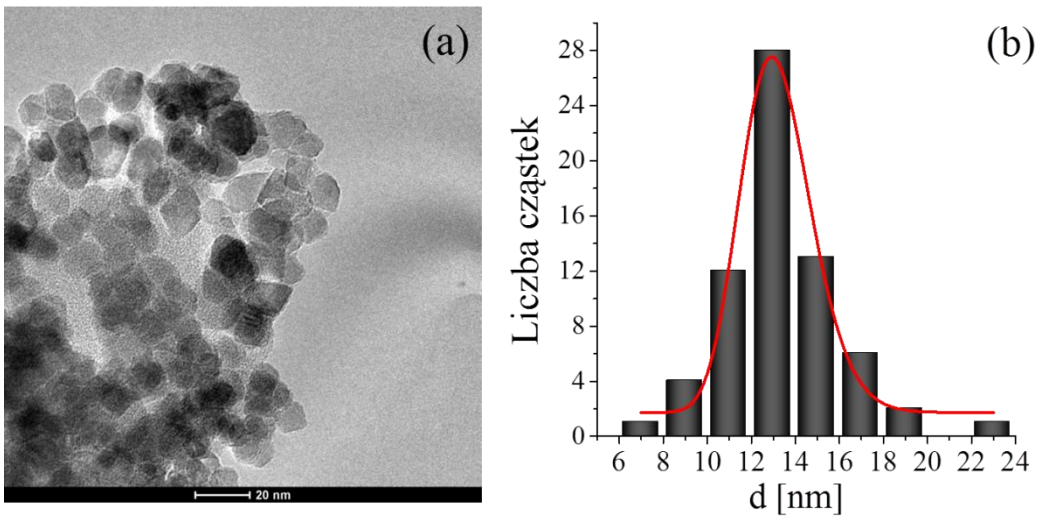


Fe_3O_4 (**1**) Fe_3O_4@Au (**30**)

Schemat 25. Otrzymywanie powłoki ze złota wokół nanocząstek magnetycznych **1**.

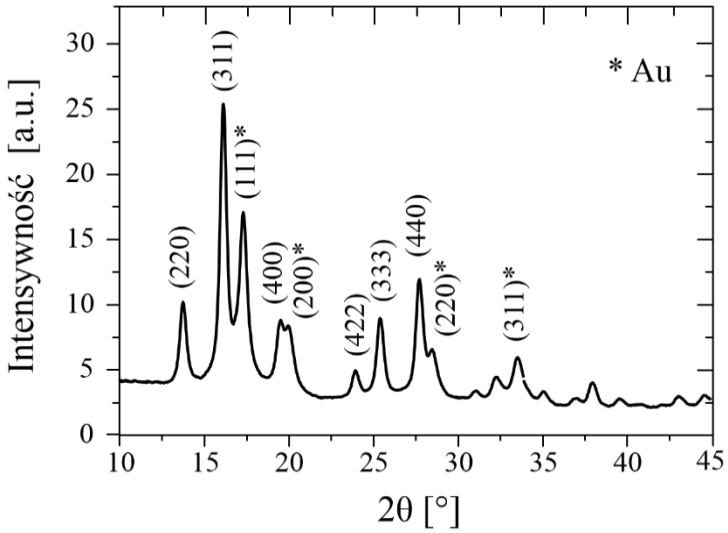
Otrzymane nanocząstki Fe_3O_4@Au charakteryzują się mniej regularnym kształtem od materiału wyjściowego (Rysunek 26a) oraz nieco większym zakresem rozmiarów (od 6 do 24 nm). Na podstawie analizy wymiarów cząstek ze zdjęć sporządzono histogram rozkładu rozmiarów cząstek, do którego dopasowano funkcję rozkładu logarytmiczno-normalnego

(Rysunek 26b). Wyznaczona średnia średnica cząstek wynosi 13 nm, a zatem jest o około 1 nm większa od średniej średnicy niezmodyfikowanych nanocząstek magnetycznych.



Rysunek 26. Zdjęcie TEM (a) i histogram rozkładu rozmiarów (b) nanocząstek **30**.

Skład atomowy próbki **30** zbadano wykonując pomiary TEM/EDX. Analiza potwierdziła obecność złota w próbce w ilości 3,60 %. Należy nadmienić, że w badanej próbce złoto w postaci nanocząstek było obserwowane sporadycznie. Ponadto, na podstawie pomiarów wykonanych techniką SEM/EDX stwierdzono, że próbka jest homogeniczna. Powyższe rezultaty sugerują, że złoto jest obecne na powierzchni nanocząstek magnetycznych w postaci cienkiej warstwy.



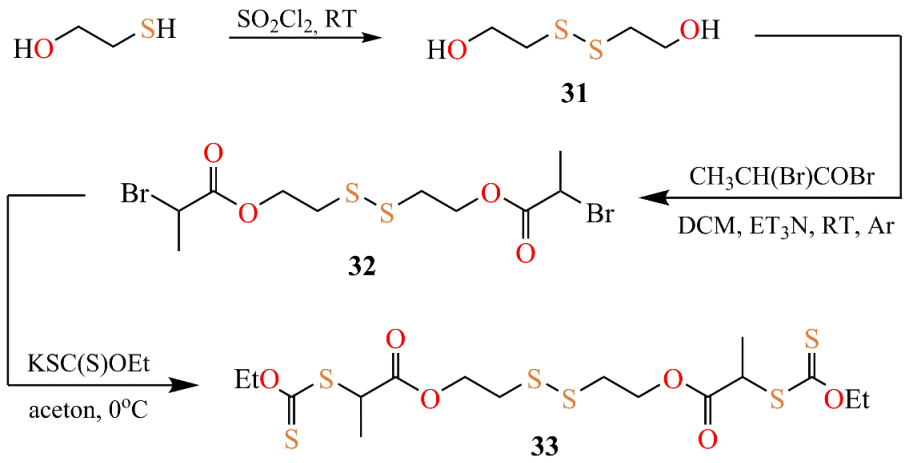
Rysunek 27. Dyfraktogram nanocząstek Fe_3O_4@Au (30).

Strukturę krystaliczną nanocząstek Fe_3O_4@Au zbadano za pomocą rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej (Rysunek 27). W dyfraktogramie cząstek widoczne są refleksy, które odpowiadają płaszczyznom krystalograficznym magnetytu/maghemitu (Fe_3O_4/

γ-Fe_2O_3): (220), (311), (400), (422), (511), (440) oraz metalicznego złota: (111), (200), (220), 311).[254] Średnia wielkość krystalitu oszacowana na podstawie równania Scherrera wynosi 11 ± 2 nm.

4.2. Synteza czynnika przeniesienia łańcucha polimeryzacji RAFT/MADIX

Czynnik przeniesienia łańcucha polimeryzacji RAFT/MADIX – ditiowęglan **33** – został otrzymany na drodze syntezy zaprezentowanej na Schemacie 26. W pierwszym etapie, w wyniku reakcji 2-merkaptoetanolu z chlorkiem sulfurylu otrzymano związek **31** z wydajnością 54%. Następnie, przeprowadzono estryfikację diolu **31** w reakcji z bromkiem kwasu 2-bromopropionowego uzyskując z wydajnością 48% produkt **32**. Reakcja bromoestru **32** z ditiowęglanem etylowo-potasowym doprowadziła do otrzymania symetrycznego ditiowęglanu **33** z wysoką wydajnością wynoszącą 83%. Struktury otrzymanych związków potwierdzono za pomocą spektroskopii ^{1}H i ^{13}C NMR oraz FT IR.



Schemat 26. Synteza ditiowęglanu **33**.

4.3. Polimeryzacja RAFT/MADIX z użyciem zsyntezowanego ditiowęglanu

W następnym etapie przeprowadzono badania reakcji polimeryzacji przy użyciu zsyntezowanego symetrycznego ditiowęglanu. Celem tych badań było sprawdzenie działania związku **33** jako mediatora reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX. Należy zauważyć, że zsyntezowany związek zawiera dwie reaktywne grupy, a zatem wzrost łańcucha polimerowego powinien zachodzić w dwóch kierunkach. Badania przeprowadzono wykorzystując handlowo dostępne monomery winylowe - styren i akrylan etylu. W reakcjach polimeryzacji zastosowano różne stosunki molowe ditiowęglanu **33** do monomeru (Tabela 11).

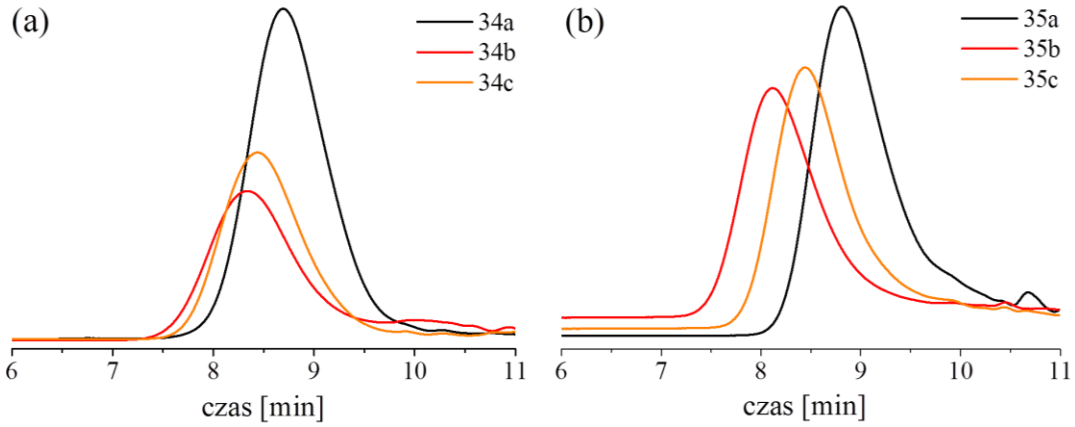
Tabela 11. Wyniki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX z użyciem ditiowęglanu **33**.

Nr próbki	$n_{CTA} : n_M$	$M_{n,th}$* (g·mol^{-1})	$M_{n,SEC}$** (g·mol^{-1})	Đ
34a	1 : 50	5710	6050	1,8
34b	1 : 100	10900	10920	1,7
34c	1 : 200	21300	12811	2,0
35a	1 : 50	5510	4190	1,9
35b	1 : 100	10510	12930	1,3
35c	1 : 200	20510	21110	1,4

*$M_{n,th} = ([monomer]_0/[X]_0)\cdot K\cdot M(monomer) + M(CTA)$; K = 1.

**Wartość wyznaczona na podstawie analizy SEC.

Reakcje polimeryzacji styrenu prowadzono w toluenie, w temperaturze 110°C przez 48h, stosując AIBN jako czynnik inicjujący reakcję. Przed rozpoczęciem polimeryzacji mieszaninę reakcyjną (roztwór monomeru i czynnika przeniesienia łańcucha w rozpuszczalniku) odtleniano gazem obojętnym. Po doprowadzeniu mieszaniny do odpowiedniej temperatury dodawano inicjator polimeryzacji. Po zakończeniu reakcji, produkty wytrącono w metanolu usuwając w ten sposób nieprzereagowany monomer oraz pozostałości inicjatora. Polimery poddano analizie za pomocą chromatografii żelowej (SEC), której wyniki zestawiono w Tabeli 11.



Rysunek 28. Chromatogramy SEC-RI próbek **34a-c** (a) i **35a-c** (b).

Stwierdzono, że wyznaczone teoretyczne wartości liczbowo średniej masy cząsteczkowej ($M_{n,th}$) oraz wartości otrzymane za pomocą chromatografii żelowej ($M_{n,SEC}$) są zbliżone (Tabela 11). Na zestawieniu chromatogramów SEC-RI próbek **34a-34c** widoczny jest różny czas elucji łańcuchów polistyrenowych, tym krótszy im dłuższy jest

łańcuch polimerowy (Rysunek 28a). Współczynniki dyspersyjności (Đ**)** otrzymanych łańcuchów polistyrenu zawierają się w przedziale od 1,7 do 2,0.

Rekcje polimeryzacji akrylanu etylu prowadzono w tetrahydrofuranie, w temperaturze 60°C przez 24h, stosując AIBN jako czynnik inicjujący reakcję. Reakcje polimeryzacji monomerów akrylowych przebiegają szybciej niż polimeryzacja styrenu, dlatego zastosowano krótszy czas i niższą temperaturę reakcji w porównaniu do warunków polimeryzacji styrenu. Przed rozpoczęciem polimeryzacji mieszaninę reakcyjną (roztwór monomeru i czynnik przeniesienia łańcucha w rozpuszczalniku) odtleniano gazem obojętnym. Po doprowadzeniu mieszaniny do odpowiedniej temperatury dodawano inicjator polimeryzacji. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano, a otrzymane polimery poddano analizie metodą chromatografii żelowej.

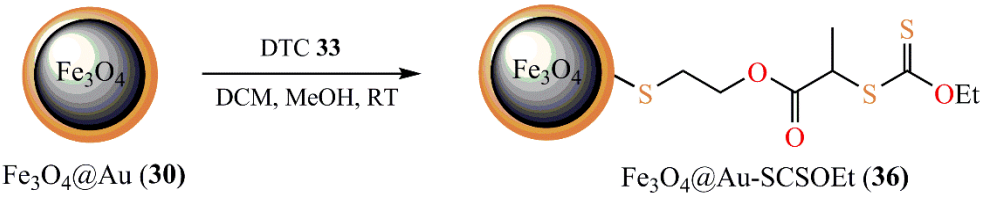
Na podstawie analizy SEC stwierdzono, podobnie jak w przypadku polimerów polistyrenowych, że teoretyczna liczbowo średnia masa cząsteczkowa ($M_{n,th}$) oraz masa wyznaczona na podstawie analizy chromatograficznej ($M_{n,SEC}$) mają zbliżone wartości (Tabela 11). Na zestawieniu chromatogramów SEC-RI próbek **35a**-**35c** widoczny jest różny czas elucji łańcuchów poli(akrylanu butylu), tym dłuższy im krótszy jest łańcuch polimerowy (Rysunek 28b). Indeksy dyspersyjności (Đ**)** badanych makrocząsteczek zawierają się w przedziale od 1,3 do 1,9.

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów oraz analizy chromatograficznej stwierdzono, że zsyntezowany ditiowęglan **33** efektywnie pośredniczy w procesie polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów winylowych.

4.4. Immobilizacja zsyntezowanego ditiowęglanu na cząstkach Fe_3O_4@Au

Zaczepianie ditiowęglanu **33** na nanocząstkach magnetycznych pokrytych złotą powłoką zrealizowano wykorzystując zjawisko adsorpcji chemicznej (Schemat 27). Niektóre organiczne związki siarki np.: tiole i disulfidy ulegają chemisorpcji na złocie tworząc samoorganizujące się monowarstwy (SAMs).[153] Reaktywność alkanotioli oraz di-n-disulfidów w procesach chemisorpcji na złocie była przedmiotem gruntownych badań, z których wynika, że związki te tworzą nierozróżnialne warstwy na powierzchni złota.[255,256] Jednakże mechanizm adsorbowania się tych związków jest różny i, jak się okazuje, disulfidy charakteryzuje niższa bariera energetyczna aktywacji procesu adsorpcji w porównaniu do tioli. Prawdopodobne wynika to z faktu, że chemisorpcja tioli wymaga zerwania wiązania S-H oraz utworzenia kilku nowych wiązań (np.: H-Au i H-H), podczas gdy chemisorpcja disulfidów wymaga jedynie zerwania wiązań S-S i utworzenia dwóch

wiązań S-Au.[257] Istnieją również doniesienia literaturowe, które wskazują, że disulfidy mogą adsorbować się na złocie bez zrywania wiązania S-S.[258]

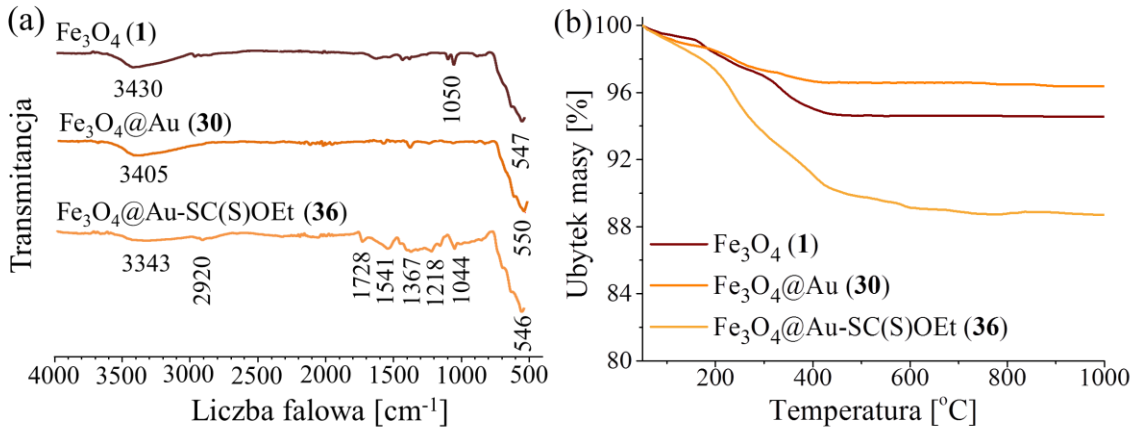


Fe_3O_4@Au (**30**) Fe_3O_4@Au-SCSOEt (**36**)

Schemat 27. Immobilizacja ditiowęglanu **33** na powierzchni cząstek Fe_3O_4@Au (30).

Nanocząstki **30** zawieszono w metanolu poprzez sonikację w łaźni ultradźwiękowej, a następnie do zawiesiny wkroplono roztwór ditiowęglanu **33** w dichlorometanie i wytrząsano przez 24h w temperaturze pokojowej. Nanocząstki Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt odseparowano magnetycznie od roztworu, przemyto kilkukrotnie rozpuszczalnikami, wysuszono i poddano analizom TEM, TEM/EDX, SEM/EDX, FT IR i TG.

Na zdjęciach TEM nie zaobserwowano zmian kształtów i średnich rozmiarów nanocząstek po zaczepieniu ditiowęglanu. W wyniku analizy TEM/EDX, w próbce **36** wykryto złoto (2,48%) i siarkę (0,93%), a analiza powierzchni techniką SEM/EDX potwierdziła jednolity charakter próbki.



Rysunek 29. Widma FT IR (a) i termogramy TG (b) nanocząstek Fe_3O_4, Fe_3O_4@Au i Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt.

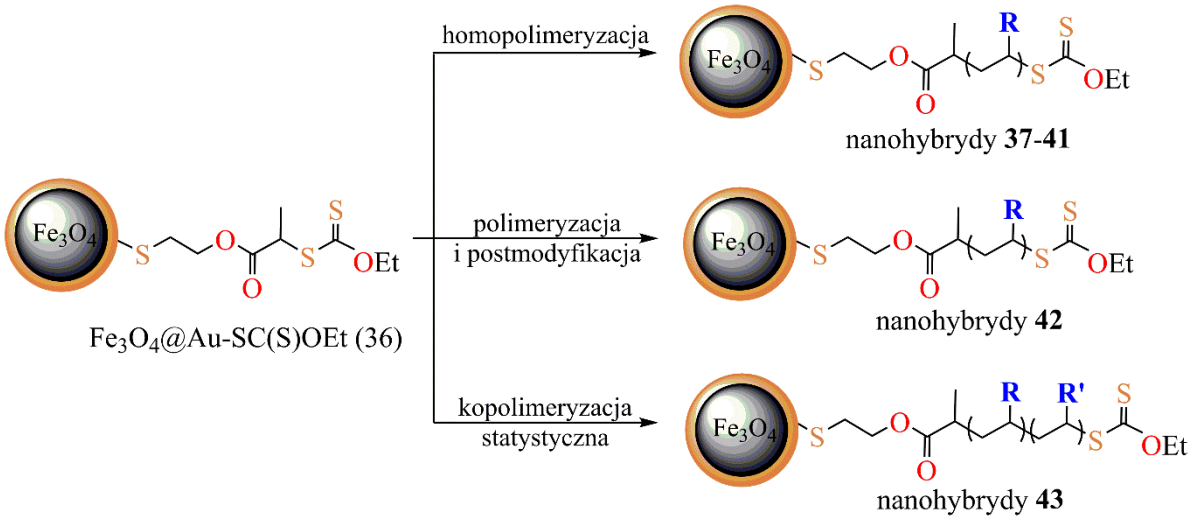
W widmach FT IR wszystkich próbek pojawiło się pasmo pochodzące od drgań rozciągających wiązań Fe-O rdzenia magnetycznego (Rysunek 29a). Nie zaobserwowano istotnych zmian w widmie FT IR nanocząstek po etapie pokrywania ich powierzchni złotem. Znaczną modyfikację widma zaobserwowano natomiast po etapie chemisorpcji związku **33**. Pasma występujące około 1220 cm^{-1} i 1040 cm^{-1} można przypisać drganiom rozciągającym wiązań C-O-C i C=S grupy ditiowęglanowej. Pasmo położone około 1730 cm^{-1} jest efektem drgań rozciągających wiązań C=O grupy estrowej, a pasmo 2920

cm^{-1} drgań rozciągających wiązań C–H. Zmiany w widmie FT IR świadczą o pomyślnym przebiegu etapu immobilizacji ditiowęglanu.

Na Rysunku 29b przedstawiono termogramy nanocząstek **1**, **30** i **36**. Krzywą TG niezmodyfikowanych cząstek magnetycznych **1**, której przebieg omówiono w poprzednim rozdziale, umieszczono na wykresie w celach porównawczych. Niższy całkowity ubytek masy obserwowany dla próbki Fe_3O_4@Au (3%) w porównaniu do próbki Fe_3O_4 (5%) można wytłumaczyć obecnością złota, które w badanym zakresie temperatur występuje w postaci metalicznej. Całkowity ubytek masy wyznaczony z termogramu cząstek Fe_3O_4@Au-SC(S)Et wynosi 10%, co świadczy o obecności dodatkowego komponentu organicznego (ditiowęglanu **33**) w badanej próbce.

4.5. Polimeryzacja RAFT/MADIX na cząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt

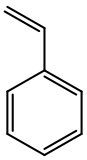
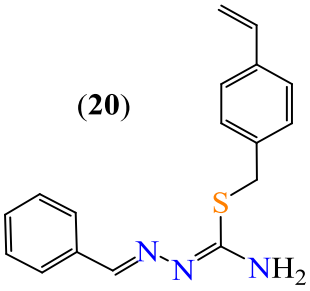
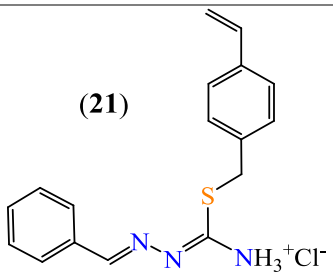
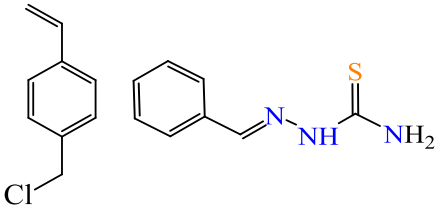
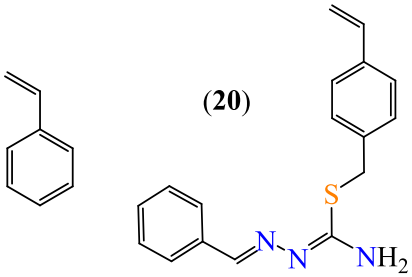
Na zsyntezowanych nanocząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au-SC(S)Et (36) przeprowadzono reakcje polimeryzacji RAFT/MADIX wybranych monomerów winylowych (Schemat 28, Tabela 12). Reakcje polimeryzacji na nanocząstkach **36** oraz procesy oczyszczania produktów przeprowadzono w dokładnie taki sam sposób jak w przypadku nanocząstek **4** (Rozdział 4).



Schemat 28. Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt **36** (rodzaj monomeru przedstawiono w Tabeli 12).

W pierwszej kolejności, w celu potwierdzenia możliwości kontrolowania grubości powłoki polimerowej za pomocą metody RAFT/MADIX, przeprowadzono reakcje polimeryzacji styrenu na nanocząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt stosując różny czas reakcji (2h, 6h i 24h).

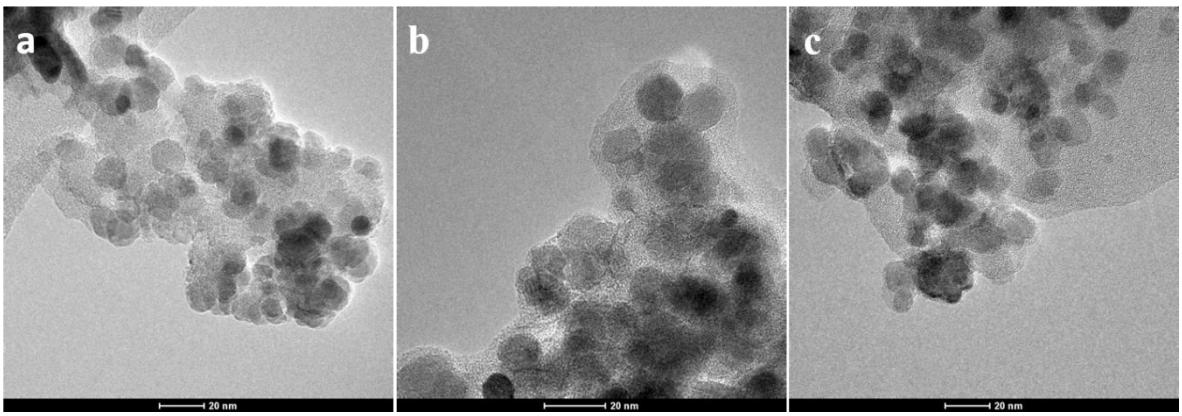
Tabela 12. Podsumowanie reakcji polimeryzacji prowadzonych na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)Et (36).

Typ polimeryzacji	Rodzaj monomeru	Nanohybrydy	Ubytek masy [%]*
Homopolimeryzacja		MNP@Au-PS_2h **(37)**	18
		MNP@Au-PS_6h **(38)**	44
		MNP@Au-PS_24h **(39)**	54
	(20) 	MNP@Au-PM17**(40)**	30
	(21) 	MNP@Au-PM18 **(41)**	40
Polimeryzacja i postmodyfikacja		MNP@Au-PM17_2 **(42)**	41
Kopolimeryzacja statystyczna	 **(20)**	MNP@Au-PM17-*r*-PS **(43)**	23

* Wartość wyznaczona na podstawie analizy termograwimetrycznej.

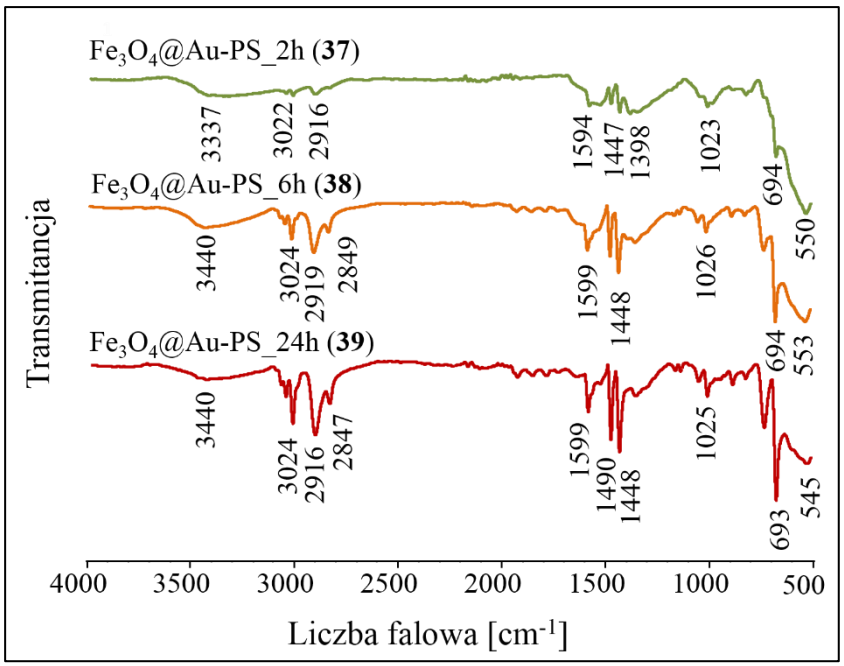
Rysunek 30 przedstawia zdjęcia TEM nanohybryd **37**-**39**, na których widoczne są aglomeraty cząstek otoczone powłoką polimerową o różnej grubości. Najmniejszą ilość polimeru zaobserwowano w próbce **37**, a największą w próbce **39**. W przypadku próbki **39**, która powstała w wyniku polimeryzacji styrenu prowadzonej przez 24h, warstwa

polimerowa jest gruba i nieregularna. Na podstawie tych wyników można stwierdzić, że grubość warstwy polimerowej wzrasta z wydłużeniem czasu polimeryzacji.



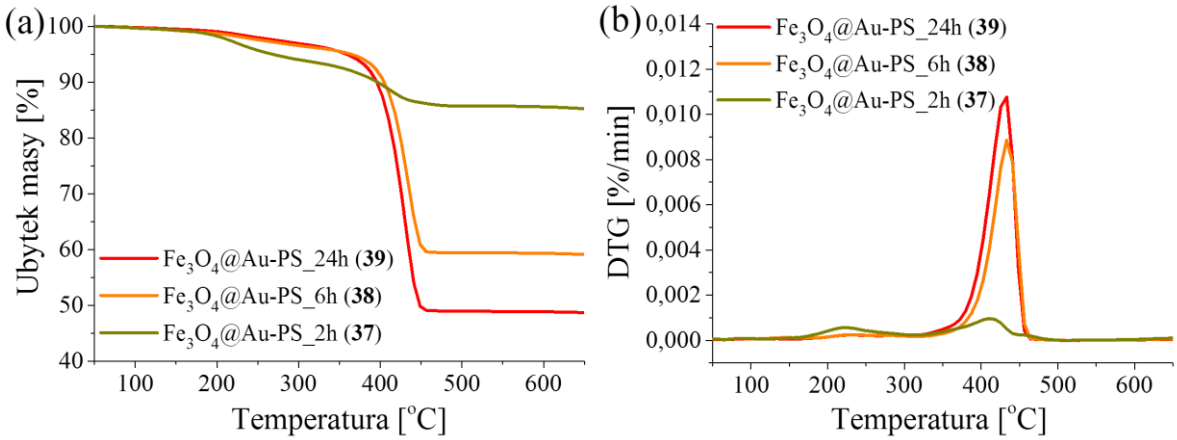
Rysunek 30. Zdjęcia TEM magnetycznych hybryd polimerowych **37** (a), **38** (b) i **39** (c).

Zestawienie widm FT IR otrzymanych hybryd **37**, **38** i **39** przedstawiono na Rysunku 31. W widmach wyraźnie widoczne są pasma charakterystyczne dla drgań wiązań występujących w łańcuchu polistyrenowym: 3020 cm^{-1} ($C\text{-}H_{Ar}$), 2920 cm^{-1} (C-H), 1600 cm^{-1}, 1490 cm^{-1}, 1450 cm^{-1} ($C{=}C_{Ar}$) i 695 cm^{-1} (C-H). Porównanie stosunku intensywności pasm drgań wiązań F-O (550 cm^{-1}) rdzenia magnetycznego oraz intensywności pasm drgań wiązań łańcucha polistyrenowego (np.: C-H przy 2920 cm^{-1}) na widmach FT IR próbek **37**, **38** i **39** prowadzi do wniosku, że udział fazy polimerowej zwiększa się wraz z wydłużeniem czasu reakcji.



Rysunek 31. Widma FT IR magnetycznych hybryd polistyrenowych.

Rysunek 32 przedstawia termogramy magnetycznych hybryd polistyrenowych otrzymanych w wyniku reakcji polimeryzacji prowadzonych przez 2, 4 i 24h. Na krzywych TG/DTG widoczny jest jednoetapowy rozkład próbki w wąskim zakresie temperatur (400°C - 460°C) charakterystycznym dla degradacji polistyrenu. Całkowity ubytek masy w próbkach **37**, **38** i **39** wzrasta wraz z wydłużeniem czasu polimeryzacji i wynosi odpowiednio 18, 44 i 54%. Wartości te można traktować szacunkowo jako ilości polimeru w próbkach.



Rysunek 32. Termogramy TG (a) i DTG (b) magnetycznych hybryd polistyrenowych **37-39**.

W celach porównawczych przeprowadzono reakcję polimeryzacji styrenu w obecności nanocząstek Fe_3O_4@Au. Zastosowano takie same warunki reakcji oraz procedurę oczyszczania produktów jak w przypadku nanocząstek **36**. Analiza produktu metodą transmisyjnej mikroskopii elektronowej oraz spektroskopii w podczerwieni wykazała brak powłoki polimerowej wokół rdzeni Fe_3O_4@Au. Ten prosty eksperyment udowodnił, że synteza polimerów wokół cząstek magnetycznych jest możliwa wyłącznie w obecności czynnika przeniesienia łańcucha na ich powierzchni. Natomiast wyniki analiz TEM, FT IR oraz TG/DTG wykazują istnienie zależności pomiędzy grubością powłoki polimerowej wokół nanocząstek magnetycznych a czasem trwania reakcji polimeryzacji.

W celu określenia ciężarów cząsteczkowych oraz indeksów dyspersyjności polimerów polistyrenu zaczepionych na powierzchni nanocząstek, próbki **37-39** zawieszono w stężonym kwasie solnym. Po kilku godzinach intensywnego mieszania zaobserwowano zanik brunatnej barwy zawiesin związanej z obecnością nanocząstek. Klarowne roztwory rozcieńczono wodą destylowaną, a następnie ekstrahowano toluenem. Uzyskane osady **37a-39a** scharakteryzowano metodą spektroskopii ^{1}H NMR, która potwierdziła obecność polimeru. Następnie próbki **37a**, **38a** i **39a** poddano analizie metodą chromatografii żelowej

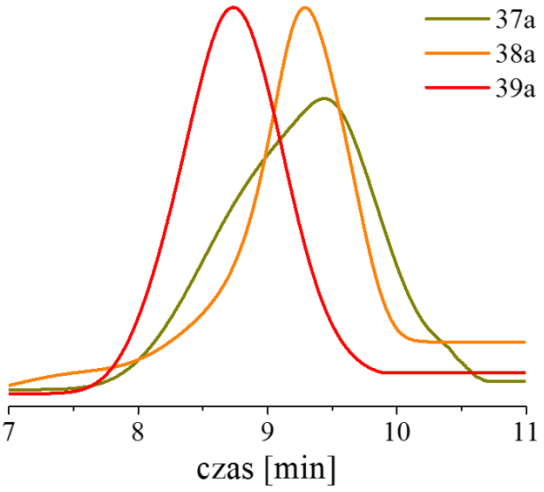
(Rysunek 33). Zestawienie danych dotyczących rozpuszczania rdzeni magnetycznych oraz analizy otrzymanych produktów przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Podsumowanie wyników rozpuszczania rdzeni magnetycznych i analizy otrzymanych związków.

Nazwa próbki	m^a [mg]	m^b [mg]	^{1}H NMR	$M_{n,\,SEC}{}^c$ (g·mol^{-1})	Đ
PS (37a)	50	3,3	obecność sygnałów PS	19030	> 2,0
PS (38a)	51	7,1	obecność sygnałów PS	23560	1,9
PS (39a)	50	8,5	obecność sygnałów PS	57820	1,3

[a]Masa próbki poddana działaniu kwasu solnego.
[b]Masa próbki uzyskana po ekstrakcji.
[c]Wartość wyznaczona na podstawie analizy SEC-RI.

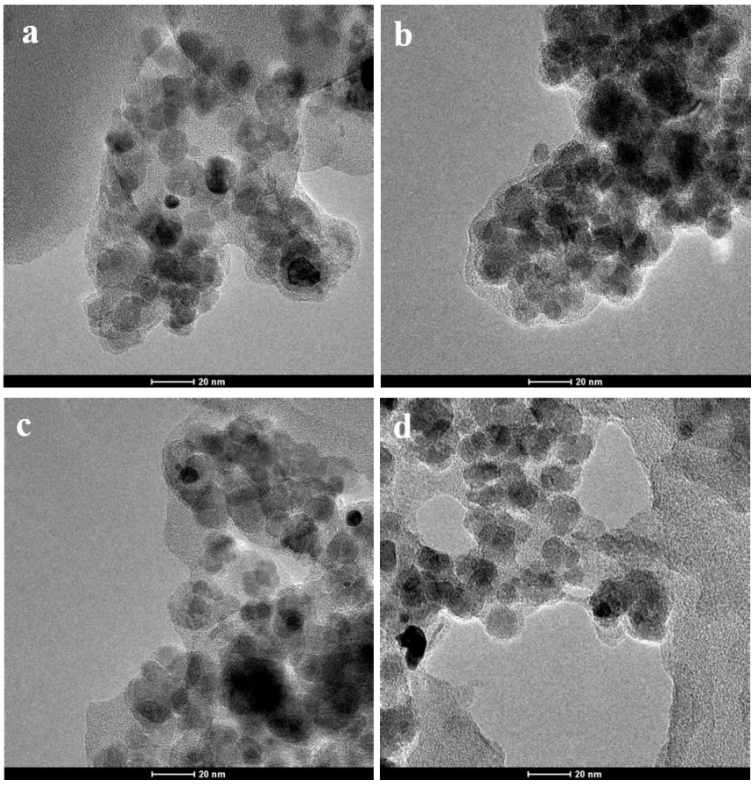
Wyznaczone na podstawie analizy SEC-RI średnie masy cząsteczkowe polistyrenu wzrastają wraz z wydłużeniem czasu reakcji polimeryzacji. Wartość współczynnika dyspersyjności (*Đ*) otrzymanych polimerów jest dość wysoka dla polimerów o niższych masach cząsteczkowych (próbki **37a** i **38a**). Natomiast w przypadku próbki **39a** wartość współczynnika *Đ* wynosi 1,3, co świadczy o dobrym stopniu kontroli nad ciężarem cząsteczkowym polimeru.



Rysunek 33. Chromatogramy SEC-RI próbek **37a**, **38a** i **39a**.

W następnym etapie badań, w celu otrzymania multifunkcyjnych magnetycznych hybryd polimerowych, na nanocząstkach magnetycznych **36** przeprowadzono reakcje polimeryzacji winylowych pochodnych tiosemikarbazydu **17** i **18**, których syntezę opisano

w poprzednim rozdziale. Zastosowano trzy rodzaje modyfikacji: homopolimeryzację (**40**, **41**), homopolimeryzację z jednoczesną postmodyfikacją (**42**) oraz kopolimeryzację statystyczną (**43**) (Schemat 28, Tabela 12). W wyniku reakcji homopolimeryzacji wprowadzana jest duża ilość grup funkcyjnych na powierzchnię nanocząstek. Ze względu na duże rozmiary monomerów **20** i **21** istnieje możliwość powstawania zawady sterycznej, która utrudnia proces polimeryzacji. Z tego względu zaplanowano i przeprowadzono reakcję kopolimeryzacji statystycznej monomeru **20** ze styrenem (Fe_3O_4@Au-PBM-*r*-PS). Dodatkowo, przeprowadzono polimeryzację 4-chlorometylostyrenu z jednoczesną (*in situ*) modyfikacją halogenku w reakcji z tiosemikarbazonem benzaldehydu. Zbadano wpływ metody polimeryzacji na właściwości fizykochemiczne otrzymanych hybryd.

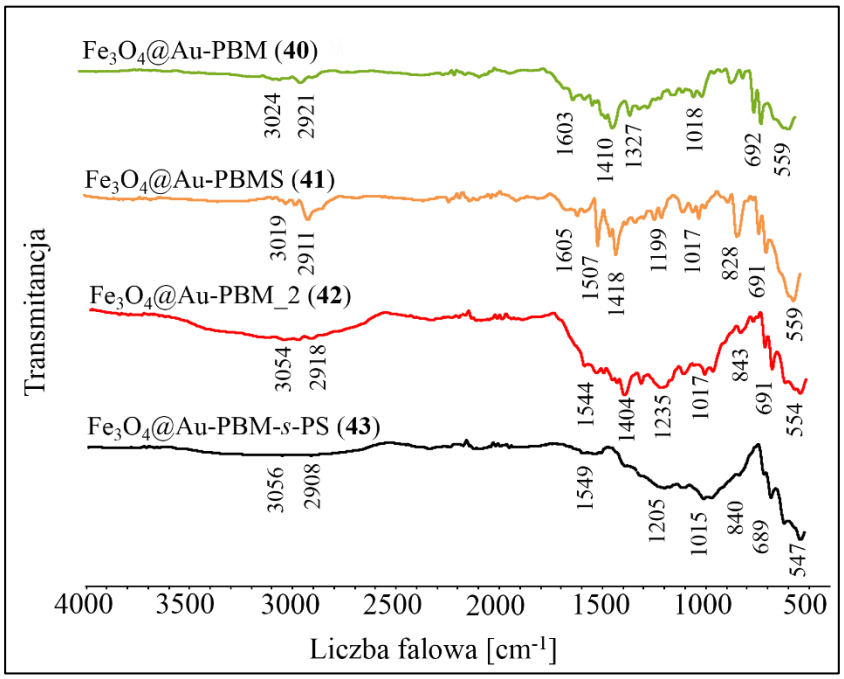


Rysunek 34. Zdjęcia TEM magnetycznych hybryd polimerowych **40** (a), **41** (b), **42** (c) i **43** (d).

Rysunek 34 przedstawia zdjęcia nanohybryd **37**-**42**. Na wszystkich zdjęciach widoczne są aglomeraty cząstek otoczonych warstwą polimeru. W zależności od zastosowanej metody polimeryzacji oraz użytych monomerów próbki różnią się pod względem grubości i regularności powłoki polimerowej.

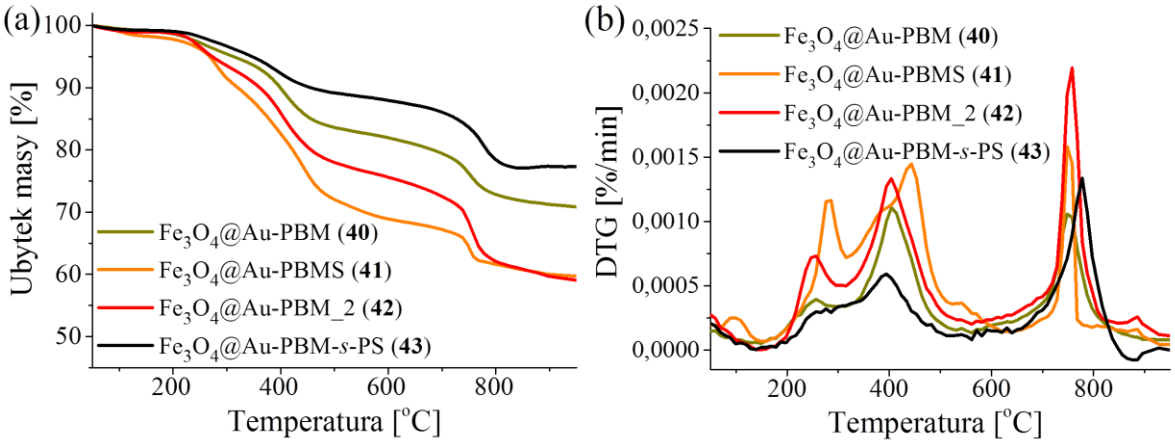
W widmach FT IR wszystkich otrzymanych próbek zarejestrowano zmiany w porównaniu do widma materiału wyjściowego, czyli nanocząstek **36** (Rysunek 35). We wszystkich przypadkach zaobserwowano pojawienie się pasma około 690 cm^{-1}, które można

przypisać drganiom zginającym wiązań C-H pierścieni aromatycznych. Dodatkowe pasma występujące w zakresie 1200-1450 cm^{-1} można przypisać rozciągającym drganiom szkieletowym wiązań C-C łańcucha polimerowego oraz pierścieni aromatycznych. Pasma drgań rozciągających wiązań C=N i $C=C_{Ar}$ o różnych intensywnościach pojawiają się w zakresie 1500-1600 cm^{-1}. Ponadto, w widmach występują pasma drgań rozciągających wiązań C-H łańcucha polimerowego (2920 cm^{-1}) oraz pierścieni aromatycznych (3020 cm^{-1}).



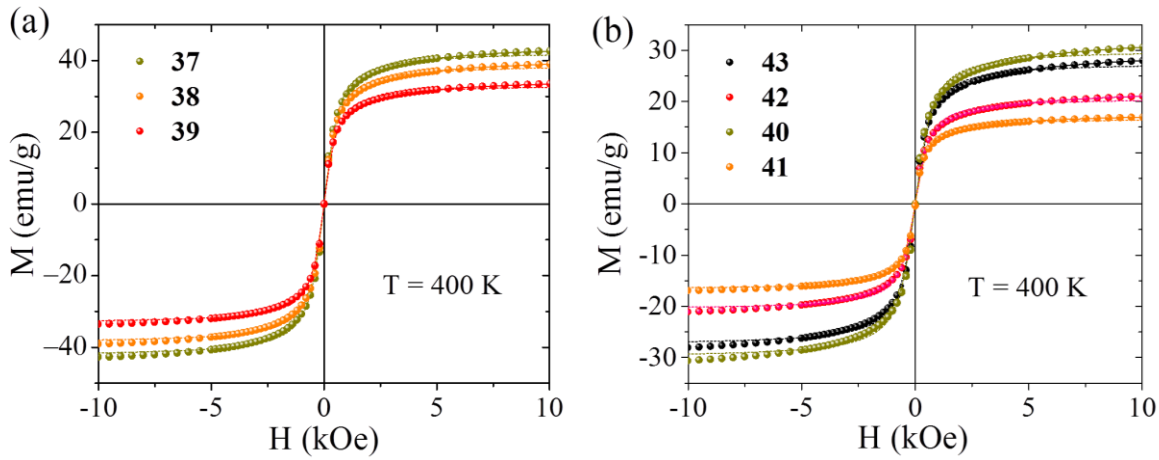
Rysunek 35. Widma FT IR magnetycznych hybryd polimerowych **40**-**43**.

Otrzymane próbki poddano analizie TG, na podstawie której wyznaczono całkowite ubytki mas. We wszystkich przypadkach były one wyższe niż ubytek masy wyznaczony dla substratu **36** i wynosiły: 30% (40), 40% (41), 41% (42), 23% (43) (Tabela 12). Krzywe TG/DTG próbek **40**-**43** mają podobny przebieg, co ze względu na zbliżoną budowę powłoki jest efektem spodziewanym (Rysunek 36). Na krzywych obserwuje się trzy stopnie degradacji w zakresach temperatur 200 - 300°C (z maksimum przy 280°C), 300 - 500°C (z maksimum przy 400°C) i 700 - 850°C (z maksimum przy 800°C). Wszystkie te etapy związane są z degradacją powłoki polimerowej, ponieważ rdzenie magnetyczne wraz z pokrywającym je metalicznym złotem nie ulegają rozkładowi w badanym zakresie temperatur.



Rysunek 36. Termogramy TG (a) i DTG (b) hybryd **40**-**43**.

Właściwości magnetyczne wybranych hybryd polimerowo-nieorganicznych zbadano wykonując pomiary namagnesowana w trybach ZFC i FC oraz w funkcji zewnętrznego pola magnetycznego (±10 kOe) w zakresie temperatur od 5 do 400K. We wszystkich badanych przypadkach region superparamagnetyczności osiągnięto po podniesieniu temperatury do eksperymentalnie dostępnego maksimum, czyli 400K. Oznacza to, że otrzymane hybrydy w temperaturze pokojowej nie są superparamagnetykami, lecz ferrimagnetykami. Z zestawienia krzywych namagnesowania hybryd **37**-**39** zarejestrowanych w temperaturze 400K wynika, że wydłużenie czasu reakcji, a zatem zwiększenie udziału fazy polimerowej, powoduje spadek wartości magnetyzacji nasycenia M_S (Rysunek 37a). Pomiary wykonane dla hybryd **40**-**43** wykazują podobną zależność (Rysunek 37b). Prowadzi to do ogólnego wniosku, że wartość magnetyzacji nasycenia zależy głównie od udziału (grubości) fazy polimerowej, nie ma natomiast znaczenia rodzaj zastosowanego monomeru.



Rysunek 37. Krzywe namagnesowania hybryd **37**-**39** (a) i **40**-**43** (b).

Wybrane hybrydy polimerowo-nieorganiczne scharakteryzowano za pomocą rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej. W dyfraktogramach zarejestrowano sygnały charakterystyczne dla magnetytu/maghemitu oraz metalicznego złota. Stwierdzono, że proces modyfikacji polimerami nie wpływa na strukturę krystaliczną rdzenia magnetycznego.

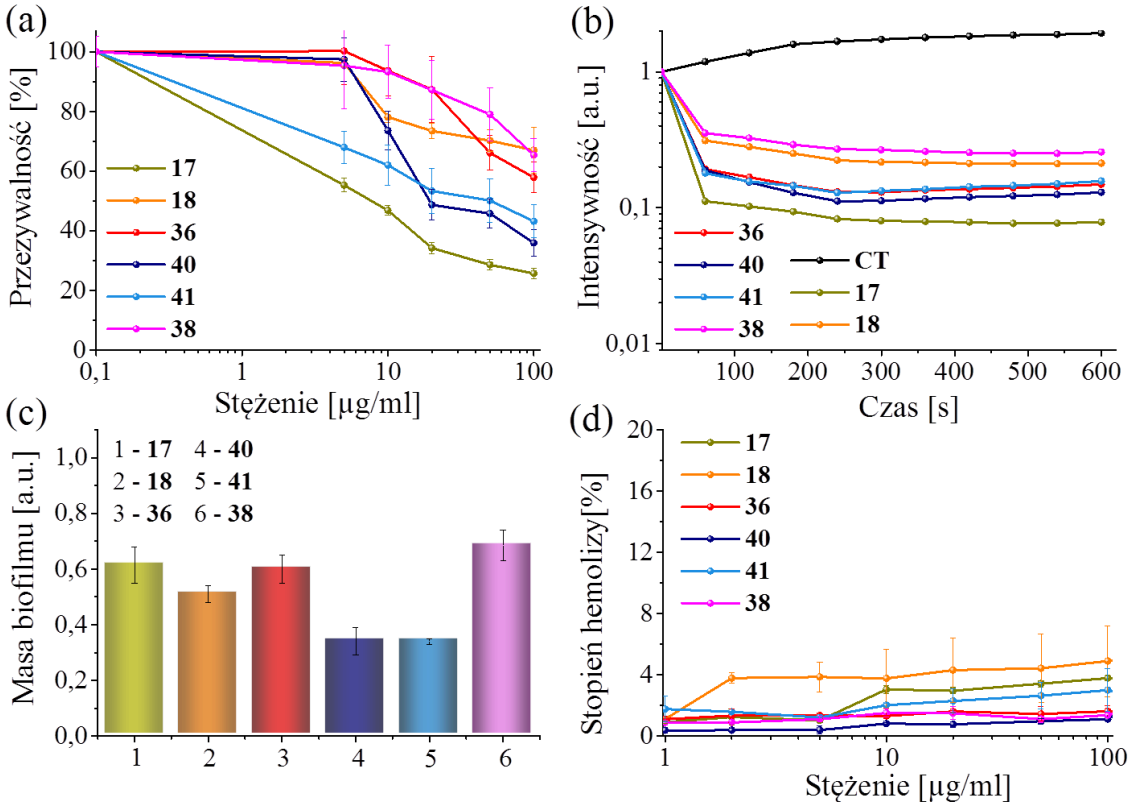
4.6. Badania biologiczne

Badania przeprowadzone w ostatniej dekadzie sugerują, że właściwości nanocząstek (np.: odporność na biodegradację, duża powierzchnia właściwa i związana z nią aktywność, a także zdolność do przenikania przez bariery biologiczne oraz zwiększania transportu innych substancji) mogą być wykorzystane w nowoczesnych systemach przeciwdrobnoustrojowych.[259–261] Tiosemikarbazyd i niektóre jego pochodne również wykazują właściwości biobójcze.[230–234] Z tego względu, monomery **17** i **18** oraz wybrane magnetyczne hybrydy polimerowo-nieorganiczne: MNP@Au-SC(S)OEt (**36**), MNP@Au-PS (**38**), MNP@Au-PM17 (**40**) i MNP@Au-PM18 (**41**) zostały przebadane pod kątem właściwości antybakteryjnych wobec bakterii *Pseudomonas aeruginosa.*

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że aktywność antybakteryjna hybryd **40** jest porównywalna z aktywnością monomeru **17**, natomiast aktywność hybryd **41** jest o 20% wyższa od aktywności wolnego monomeru **18**. Właściwości przeciwbakteryjne rdzeni magnetycznych pokrytych winylowymi pochodnymi tiosemikarbazydu **40** i **41** są silniejsze od właściwości nanocząstek pokrytych ditiowęglanem (36) czy też polistyrenem **38** (Rysunek 38a). Spadek intensywności luminescencji *P. aeruginosa* po dodaniu badanych monomerów oraz hybryd potwierdza ich negatywny wpływ na metabolizm bakterii (Rysunek 38b). W przypadku hybryd **40** i **41** zaobserwowano spadek sygnału o 80% przy stężeniu 100 μg/ml. Dla porównania kolistyna, która jest najczęściej używanym antybiotykiem w przypadku infekcji płuc pacjentów dotkniętych mukowiscydozą, powoduje redukcję sygnału chemiluminescencji bakterii o 24% przy dawce 100 μg/ml po 10 minutach inkubacji.[262] Zaobserwowany szybki czas działania badanych związków przemawia za ich aktywnością błonową oraz zdolnością przenikania do wnętrza komórki bakteryjnej.

Doniesienia literaturowe wskazują, że zdolność bakterii *P. aeruginosa* do tworzenia formy biofilmu jest przyczyną przewlekłych i nawracających infekcji tą pałeczką.[263–265] Szczególnie narażone są osoby z zaburzeniami odpowiedzi immunologicznej w tym pacjenci HIV-pozytywni, onkologiczni oraz chorzy na mukowiscydozę. Dodatkowo istotnym jest fakt, że mikroorganizmy wystepujące w formie biofilmu są bardziej odporne

na działanie antybiotyków – w celu efektywnej eradykacji konieczna jest 1000-krotna dawka antybiotyku. Badania wykazały, że magnetyczne hybrydy **40** i **41** wykazują wysoki stopień inhibicji wobec wzrostu biofilmu bakterii *P. aeruginosa* - w stężeniu 100 µg/ml hamują jego wzrost o około 70% (Rysunek 38c). Efekt ten jest prawie dwukrotnie silniejszy niż w przypadku zastosowana wolnych monomerów **17** i **18** lub hybryd **36** czy **38**. Cząstki pokryte powłokami polimerowymi na bazie tiosemikarbazydu wykazują wyższą aktywność antybakteryjną w porównaniu do dotychczas opisanych nanosystemów. Niezmodyfikowane nanocząstki magnetyczne oraz ich pochodne z grupami aminowymi, karboksylowymi i izocyjanianowymi efektywnie hamują wzrost biofilmu, jednakże wymaga to zastosowania dawek na poziomie 1 mg/mL.[266] Kluczową rolę w procesie tworzenia biofilmu odgrywają kationy dwudodatnie np. Mg^{2+}, których obecność przyczynia się także do inaktywacji antybiotyków.[267] Zdolność monomerów **17** i **18** do kompleksowania kationów metali może tłumaczyć zwiększoną aktywność hybryd **40** i **41**.



Rysunek 38. Aktywność bakteriobójcza monomerów i hybryd polimerowo-nieorganicznych wobec *Pseudomonas aeruginosa* (a), chemiluminescencja bakterii *P. aeruginosa* po dodaniu monomerów i hybryd (b), wpływ monomerów i hybryd na tworzenie biofilmu (c), aktywność hemolityczna monomerów i hybryd (d); CT – próbka kontrolna – komórki *P. aeruginosa*.

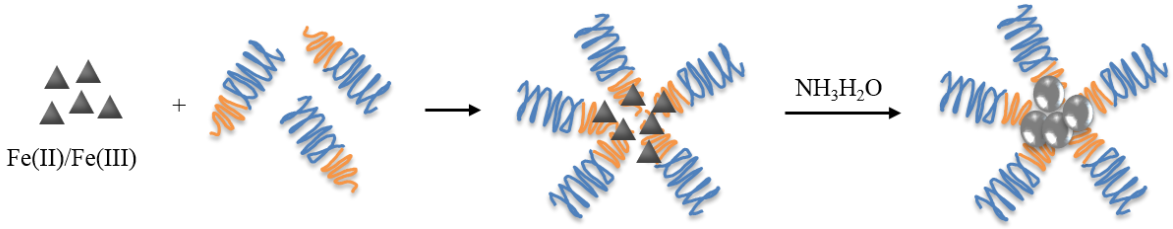
Nanocząstki mogą wywoływać w komórkach żywych niepożądane efekty, które są zależne od parametrów fizykochemicznych i morfologicznych danego nanomateriału.[268,269] Na podstawie badań hemokompatybilności stwierdzono, że w badanym zakresie stężeń (1 - 100 μg/mL), testowane monomery i hybrydy nie spowodowały destrukcji błony ludzkich erytrocytów (Rysunek 38d). Na uwagę zasługuje fakt, iż w powyższym zakresie stężeń, nanohybrydy **40** i **41** efektywnie zabijają komórki *P. aeruginosa* zarówno w formie planktonowej jak i biofilmu, co świadczy o ich znacznych właściwościach biobójczych.

ROZDZIAŁ 5 Otrzymywanie magnetycznych nanohybryd organiczno-nieorganicznych metodą formowania *in situ*

5.1. Formowanie *in situ*

Stosując podejście „szczepienia od" uzyskano nieregularne aglomeraty nanocząstek magnetycznych otoczonych powłokami polimerowymi o średnich wymiarach około 50-100 nm. Wymiary otrzymanych nanocząstek nie mają dużego znaczenia w przypadku zastosowań w katalizie organicznej, oczyszczaniu wód lub zewnątrz ustrojowej separacji bakterii, o ile materiały te spełniają swoje funkcje. Natomiast z punktu widzenia aplikacji biomedycznych takich jak: terapia celowana, hipertermia czy magnetyczny rezonans jądrowy, wymiary nanocząstek, ich dystrybucja oraz stabilność w roztworach mają ogromne znaczenie.

W celu uzyskania stabilnych w wodzie oraz warunkach fizjologicznych nanocząstek magnetycznych o zdefiniowanych wymiarach zastosowano strategię formowania *in situ*. Strategia ta wykorzystuje zjawisko samoorganizowania się związków stabilizujących, najczęściej polimerów lub surfaktantów, wokół prekursorów nanocząstek magnetycznych. Nanocząstki są formowane w obecności tych związków poprzez dodanie odpowiedniego czynnika wytrącającego np.: zasady. Idea formowania *in situ* została zilustrowana na Schemacie 29.



Schemat 29. Strategia formowania *in situ* stosowana w celu otrzymania magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych.

Stabilne w wodzie nanohybrydy polimerowo-nieorganiczne mogą być otrzymywane w obecności dihydrofilowych kopolimerów blokowych (DHBC – *double hydrophilic block copolymers*). Kopolimery te są makromolekułami zbudowanymi z dwóch rozpuszczalnych w wodzie bloków polimerowych o różnej naturze chemicznej i różnych funkcjach. Najczęściej jeden blok zapewnia bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie, natomiast drugi

odpowiada za interakcje z substancjami obecnymi w roztworze. Rozpuszczone w wodzie kopolimery DHBC występują w postaci pojedynczych łańcuchów nie wykazując cech charakterystycznych dla polimerów amfifilowych, czyli np. nie formują miceli. Amfifilowość hydrofilowo-hydrofilowych kopolimerów blokowych jest wywoływana poprzez interakcję z np. jonami metali (utworzenie kompleksu).

W roli warstwy stabilizującej nanocząstki w środowisku wodnym najczęściej wykorzystuje się łańcuchy poli(glikolu etylenowego) (PEG) o różnej długości. Polimer ten jest rozpuszczalny w wodzie w temperaturze 36°C, a jego koszt jest relatywnie niewielki. Ponadto, PEG jest biokompatybilny i został dopuszczony do zastosowań biomedycznych przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*). Innym polimerem, który możne być zastosowany w roli warstwy stabilizującej różnego typu nanocząstki w roztworach wodnych jest poli(*N*-izopropyloakrylamid) (PNIPAM). Jest to związek termowrażliwy, który w roztworach wodnych wykazuje temperaturową zależność przejścia zol-żel. Poniżej tzw. dolnej krytycznej temperatury rozpuszczania (LCST – *lower critical solution temperature*) PNPAM rozpuszcza się w roztworach wodnych, natomiast powyżej tej temperatury przyjmuje postać półstałą. W zależności od długości łańcucha polimerowego polimery *N*-izopropyloakrylamidu wykazują przejście fazowe w zakresie temperatur od 32ºC do 34ºC. Termowrażliwość, którą wykazują polimery PNIPAM jest dodatkowym elementem, który można wykorzystać w zastosowaniach biomedycznych np. systemach kontrolowanego dostarczania leków. Biokompatybilność i cytotoksyczność polimerów *N*-izopropyloakrylamidu jest obecnie przedmiotem intensywnych badań.[197]

Kluczem do efektywnego działania kopolimerów blokowych jako stabilizatorów nanocząstek jest sposób związania łańcucha polimerowego z ich powierzchnią. Połączenie to powinno być wystarczająco trwałe, aby zapobiec dysocjacji rdzeni magnetycznych po wprowadzeniu układu do żywego organizmu. W roli wewnętrznych grup kotwiczących stosowano dotychczas pochodne dopaminy,[270] grupy alkoksysililowe[271] oraz najczęściej - grupy karboksylowe.[272] Zastosowanie wymienionych grup nie jest jednak pozbawione wad, na co wskazują doniesienia literaturowe.[99] Wśród ograniczeń pochodnych alkoksysililowych wymieniana jest nieodwracalna aglomeracja związków krzemoorganicznych. Z kolei pochodnym dopaminowym i karboksylowym zarzuca się tworzenie zbyt labilnych wiązań z nanocząstkami.

5.2. Formowanie nanocząstek tlenków żelaza w obecności handlowo dostępnych kopolimerów blokowych

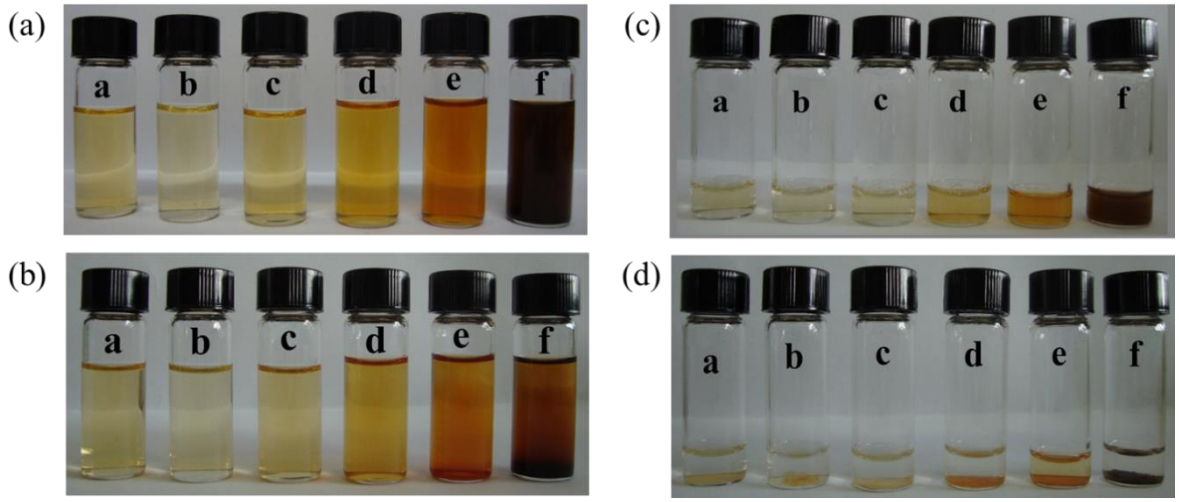
W celu otrzymania stabilizowanych polimerami nanocząstek magnetycznych i opracowania procedury formowania *in situ* wykorzystano handlowo dostępne kopolimery blokowe zbudowane z poli(glikolu etylenowego) lub poli(*N*-izopropyloakrylamidu), jako bloku stabilizującego, oraz poli(kwasu akrylowego), jako bloku wiążącego. W badaniach zastosowano dwa kopolimery blokowe o różnej długości bloków: $PNIPAM_{24k}$-*b*-PAA_{10k} oraz PEG_{6k}-*b*-PAA_{3k}. Opracowano procedurę otrzymywania magnetycznych nanohybryd polimerowo-nieorganicznych. Zastosowano różny stosunek masowy kopolimeru do prekursorów nanocząstek magnetycznych (soli żelaza(II) i (III)). Eksperymenty wykonano stosując stałe stężenie kopolimeru blokowego (0,1%) oraz zmienne stężenia soli żelaza. Roztwory soli żelaza o różnym stężeniu przygotowano metodą rozcieńczeń z roztworu podstawowego będącego mieszaniną chlorku żelaza(II) i chlorku żelaza(III) w wodzie dejonizowanej (w stosunku molowym Fe(II) : Fe(III) = 1 : 2). Do 2 mL wodnego roztworu kopolimeru blokowego dodawano 2 mL wodnego roztworu soli żelaza (o odpowiednim stężeniu) i mieszano w temperaturze 70°C w atmosferze gazu obojętnego. Po 10 minutach do roztworu wkraplano wodny roztwór amoniaku (25%) do osiągnięcia pH ≈ 11. Uzyskane roztwory koloidalne mieszano przez 30 minut w temperaturze 70°C, po czym schładzano do temperatury pokojowej i analizowano.

W Tabeli 14 przedstawiono zestawienie warunków stosowanych podczas syntez nanohybryd Fe_3O_4@PAA_{10k}-*b*-$PNIPAM_{24k}$ (44a-f) oraz Fe_3O_4@PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k} (45a-f).

Tabela 14. Stosunek wagowy kopolimerów (KP) do jonów żelaza (Fe) stosowany podczas syntez nanohybryd Fe_3O_4@PAA_{10k}-*b*-$PNIPAM_{24k}$ (44a-f) oraz Fe_3O_4@PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k} (45a-f).

Nr próbki	$m_{KP} : m_{Fe}$	$n_{AA} : n_{Fe}$	Nr próbki	$m_{KP} : m_{Fe}$	$n_{AA} : n_{Fe}$
44a	18 : 1	4 : 1	**45a**	16 : 1	4 : 1
44b	13 : 1	3 : 1	**45b**	12 : 1	3 : 1
44c	9 : 1	2 : 1	**45c**	8 : 1	2 : 1
44d	4 : 1	1 : 1	**45d**	4 : 1	1 : 1
44e	2 : 1	1 : 2	**45e**	2 : 1	1: 2
44f	1 : 1	1 : 4	**45f**	1 : 1	1 : 4

Rysunek 39 przedstawia zdjęcia otrzymanych wodnych roztworów koloidalnych nanohybryd **44a-44f** bezpośrednio po syntezie (Rysunek 39a) oraz 24 godziny po przeprowadzeniu syntezy (Rysunek 39b). Na podstawie zdjęć można stwierdzić, że w przypadku zastosowania kopolimeru $PNIPAM_{24k}$-*b*-PAA_{10k}, po przekroczeniu stosunku wagowego $m_{KP} : m_{Fe} = 4 : 1$, roztwory przestają być stabilne (w fiolkach d, e i f obserwowano sedymentację części cząstek). Równocześnie, po zakończeniu syntezy pobrano niewielką ilość z próbek **44a-44f** i zmieszano z wodnym roztworem chlorku sodu uzyskując stężenie soli równe 1 $mol \cdot dm^{-3}$. Z analizy przedstawionego poniżej zestawienia zdjęć bezpośrednio po zmieszaniu (Rysunek 39c) i po 24 godzinach od zmieszania (Rysunek 39d) wyraźnie wynika, że otrzymane nanohybrydy nie są stabilne w warunkach zbliżonych do fizjologicznych.

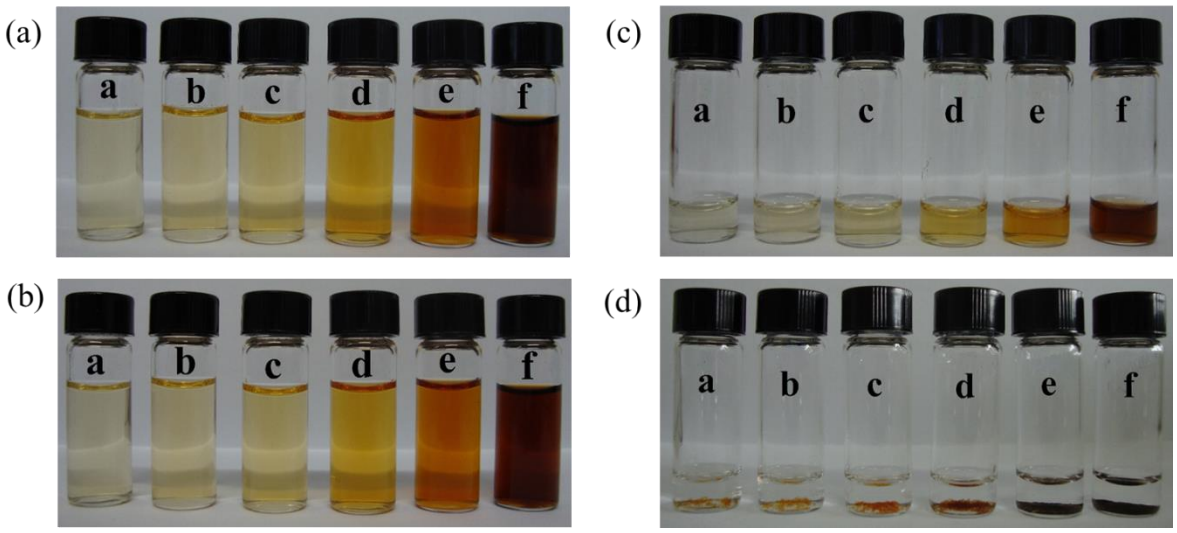


Rysunek 39. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PAA_{10k}-*b*-$PNIPAM_{24k}$: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po syntezie, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Nanohybrydy Fe_3O_4@PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k} otrzymane w wyniku strącania tlenków żelaza w obecności kopolimeru PEG_{6k}-*b*-PAA_{3k} okazały się być stabilne w czasie (Rysunek 40a i 40b). Jednakże, w obecności 1M roztworu chlorku sodu, po 24h we wszystkich fiolkach zaobserwowano sedymentację cząstek (Rysunek 40c i 40d).

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów stwierdzono, że poli(glikol etylenowy) sprawdza się lepiej w roli czynnika stabilizującego nanocząstki tlenków żelaza w środowisku wodnym niż poli(*N*-izopropyloakrylamid). Ponadto, można stwierdzić, że obserwacje dotyczące właściwości poli(kwasu akrylowego) jako bloku kompleksującego poczynione na podstawie powyższych eksperymentów są zgodne z doniesieniami literaturowymi. Formowanie zbyt labilnych wiązań pomiędzy powierzchnią nanocząstek

oraz otaczającym je polimerem uniemożliwia otrzymanie stabilnych w warunkach zbliżonych do fizjologicznych nanohybryd polimerowo-nieorganicznych.

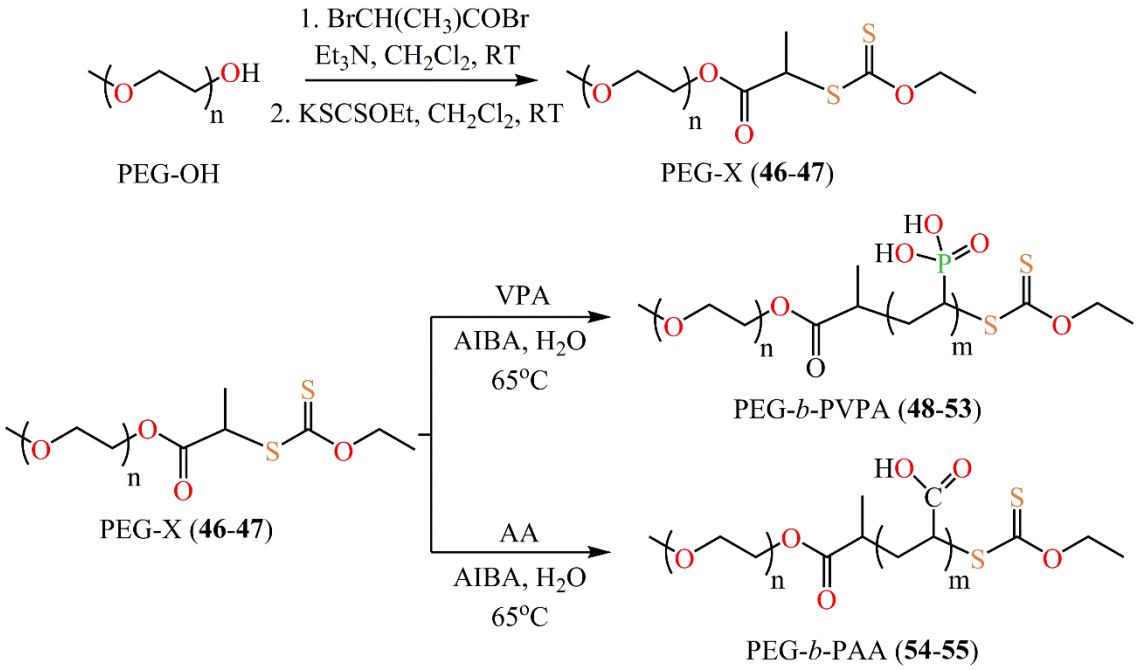


Rysunek 40. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k}: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po syntezie, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

5.3. Synteza polimerów i kopolimerów blokowych zawierających blok poli(kwasu winylofosfonowego)

Biorąc pod uwagę wyniki eksperymentów opisanych w podrozdziale 5.2 stwierdzono, że w celu uzyskania stabilnych w wodzie nanohybryd polimerowo-nieorganicznych metodą formowania *in situ* należy zastosować inne kopolimery blokowe. Zdecydowano się na zastąpienie poli(kwasu akrylowego) blokiem poli(kwasu winylofosfonowego). Kwas winylofosfonowy (VPA) został wybrany do syntezy bloku wiążącego łańcuch polimerowy z nanocząstkami, ponieważ związki fosforoorganiczne tworzą bardzo silne i stabilne wiązania Fe-O-P.[272] W literaturze można znaleźć zaledwie kilka przykładów zastosowania polimerów[273–275] lub dendrymerów[276] (zawierających jedną lub dwie terminalne grupy fosfonowe) oraz kopolimerów[277,278] i nanożeli[279] (zawierających kilka jednostek fosfonowych) do wiązania z powierzchnią nanocząstek tlenków żelaza.

Hydrofilowo-hydrofilowe kopolimery blokowe zawierające neutralny segment poli(glikolu etylenowego) (PEG) oraz ujemnie naładowany segment poli(kwasu winylofosfonowego) zostały zsyntezowane techniką RAFT/MADIX. Dwa makroczynniki przeniesienia łańcucha RAFT/MADIX zostały otrzymane zgodnie z opublikowaną procedurą[280] wykorzystując handlowo dostępne α-metoksy-ω-hydroksy poli(glikole etylenowe) o masach cząsteczkowych 2000 $g \cdot mol^{-1}$ i 5000 $g \cdot mol^{-1}$ (Schemat 30).



Schemat 30. Synteza makroczynników przeniesienia łańcucha PEG-X (46-47) oraz kopolimerów blokowych PEG-*b*-PVPA (48-53) i PEG-*b*-PAA (54-55).

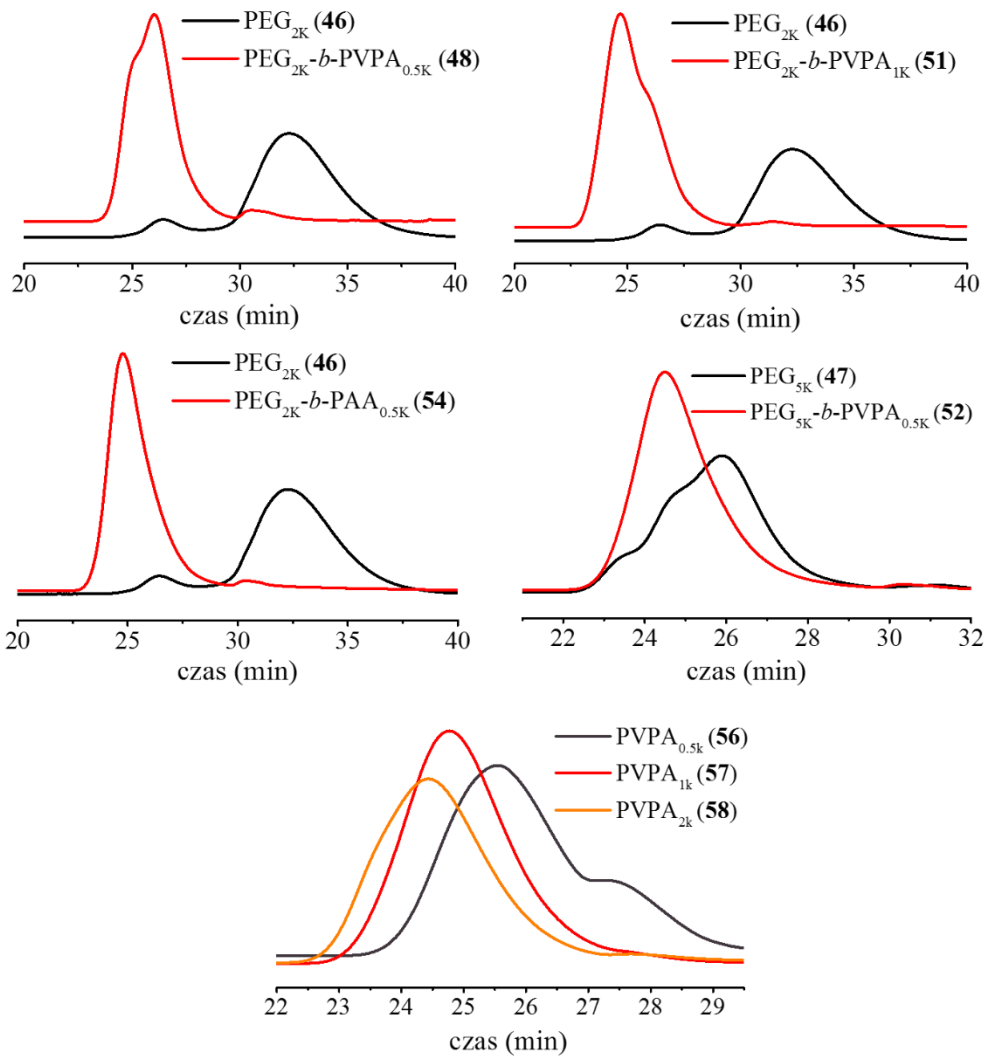
W kolejnym etapie przeprowadzono reakcje kopolimeryzacji blokowej otrzymanych makroczynników z kwasem winylofosfonowym w celu uzyskania bloków kompleksujących PVPA o docelowej długości 500 g·mol^{-1} lub 1000 g·mol^{-1}. Reakcje kopolimeryzacji prowadzono w wodzie w temperaturze 65°C przez 8 godzin. We wszystkich reakcjach osiągnięto stopień konwersji przekraczający 50%. Nieprzereagowany monomer usuwano poprzez dializę mieszaniny reakcyjnej (MWCO = 2000 g·mol^{-1}), a oczyszczony produkt osuszono stosując liofilizację.

Otrzymane kopolimery blokowe zostały scharakteryzowane za pomocą spektroskopii NMR (^{1}H and ^{31}P) oraz chromatografii żelowej (SEC). Niskie indeksy dyspersyjności (Đ < 1.2) potwierdziły wąski rozrzut mas cząsteczkowych otrzymanych kopolimerów PEG-*b*-PVPA. Stwierdzono, że teoretyczne wartości liczbowo średniej masy cząsteczkowej ($M_{n,th}$) oraz wartości wyznaczone za pomocą chromatografii żelowej, a także spektroskopii NMR są zbliżone (Tabela 15). Ponadto, przesunięcie czasu elucji kopolimerów blokowych w stosunku do czasu elucji makroczynnika PEG-X na chromatogramach SEC-RI wskazuje na przekształcenie substratu w kopolimer blokowy. Rysunek 41 przedstawia chromatogramy wybranych kopolimerów blokowych.

Tabela 15. Podsumowanie wyników analiz SEC-RI-MALS, ^{31}P i ^{1}H NMR polimerów i kopolimerów blokowych.

Nr próbki	(Ko)polimer	K[a] [%]	$M_{n,\,th}$[b] (g·mol^{-1})	$M_{n,\,NMR}$[c] (g·mol^{-1})	$M_{n,\,SEC}$[d] (g·mol^{-1})	Đ	DP_n
46	PEG_{2k}-X	-	2188	-	2330	1,09	-
47	PEG_{5k}-X	-	5180	-	5740	1,01	-
48	PEG_{2k}-$PVPA_{0.5k}$	~ 50	3190	2890	2780	1,11	4,2 (VPA)
49	PEG_{2k}-$PVPA_{0.5k}$	> 50	2630	2670	2920	1,21	5,5 (VPA)
50	PEG_{2k}-$PVPA_{0.5k}$	~ 46	2600	2690	2850	1,46	4,8 (VPA)
51	PEG_{2k}-$PVPA_{1k}$	~ 50	3820	3530	3480	1.17	10,6 (VPA)
52	PEG_{5k}-$PVPA_{0.5k}$	~ 35	5610	5540	6360	1.09	5,7 (VPA)
53	PEG_{5k}-$PVPA_{0.5k}$	~ 36	6060	5610	6080	1,05	3,1 (VPA)
54	PEG_{2k}-$PAA_{0.5k}$	> 95	2690	2770	2860	1.03	7,4 (AA)
55	PEG_{2k}-$PAA_{0.5k}$	> 95	3170	3100	2950	1,3	8,6 (AA)
57	$PVPA_{0.5k}$-X	90	500	560	1140	1,20	-
58	$PVPA_{1k}$-X	85	990	980	2930	1,19	-
59	$PVPA_{2k}$-X	88	2000	1800	4860	1,09	-

[a]Stopień konwersji wyznaczony na podstawie analiz ^{1}H NMR i/lub ^{31}P NMR. [b]$M_{n,\,th} = ([monomer]_0/[X]_0)\cdot K\cdot M(monomer) + M(X)$. [c]Wartość oszacowana na podstawie analizy ^{1}H NMR (z uwzględnieniem masy molowej bloku poli(glikolu etylenowego)) lub ^{31}P NMR. [d]Wartość wyznaczona na podstawie analizy SEC-RI-MALS.

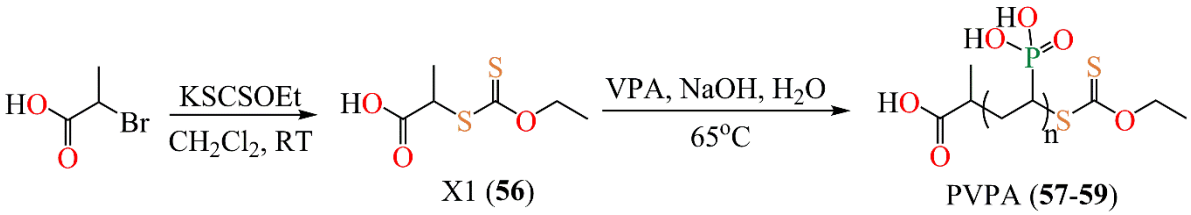


Rysunek 41. Chromatogramy SEC-RI wybranych homopolimerów i kopolimerów blokowych.

Do celów porównawczych, w analogiczny sposób otrzymano kopolimer blokowy PEG-*b*-PAA (o masie bloków 2000 g·mol^{-1} (PEG) i 500 g·mol^{-1} (PAA)) zastępując kwas winylofosfonowy kwasem akrylowym (Schemat 30). Również w tym przypadku, analiza SEC pozwoliła stwierdzić wąski rozrzut mas cząsteczkowych, zgodność pomiędzy wyznaczonymi teoretycznie i eksperymentalnie liczbowo średnimi masami cząsteczkowymi oraz zaobserwować przesunięcie czasu elucji kopolimeru blokowego w stosunku do czasu elucji makroczynnika PEG-X (Tabela 15, Rysunek 41).

W celu porównania właściwości stabilizujących i udowodnienia konieczności stosowania dihydrofilowych kopolimerów blokowych do formowania stabilnych w wodzie magnetycznych nanohybryd polimerowych zsyntezowano homopolimery poli(kwasu winylofosfonowego). Polimery PVPA o różnej masie cząsteczkowej otrzymano techniką polimeryzacji RAFT/MADIX. Jako czynnik przeniesienia łańcucha zastosowano kwas

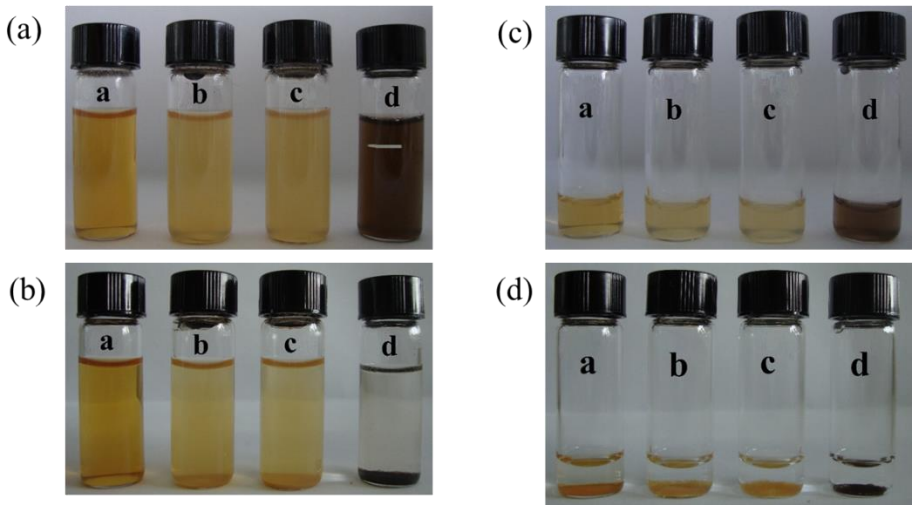
2-((etoksytiokarbonylo)tio)propanowy (56), który zsyntezowano w reakcji kwasu 2-bromopropionowego z ditiowęglanem etylowo-potasowym (Schemat 31). Wyniki analiz NMR i SEC-RI otrzymanych polimerów przedstawiono w Tabeli 15 i na Rysunku 41.



Schemat 31. Synteza czynnika przeniesienia łańcucha **56** i polimerów PVPA **57-59**.

5.4. Formowanie nanocząstek tlenków żelaza w obecności zsyntezowanych polimerów i kopolimerów blokowych

Scharakteryzowane homopolimery i kopolimery blokowe wykorzystano w reakcjach syntezy magnetycznych nanohybryd polimerowo-nieorganicznych. W pierwszej kolejności otrzymano nanocząstki magnetyczne w obecności polimerów: $PVPA_{0.5k}$ (60a), $PVPA_{1k}$ (60b), $PVPA_{2k}$ (60c) i PEG_{2k} (60d). W eksperymentach zastosowano wybrany stosunek masowy polimeru do żelaza wynoszący 4 : 1.



Rysunek 42. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd **60a-60d**: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Zastosowanie wszystkich wymienionych wyżej polimerów doprowadziło do powstania niestabilnych nanohybryd polimerowo-magnetycznych. W przypadku polimerów PVPA (Rysunek 42, fiolki a-c) sedymentacja cząstek była widoczna po kilku godzinach od zakończenia reakcji, przy czym bardziej trwałe okazały się nanohybrydy otrzymane w obecności poli(kwasu winylofosfonowego) o najkrótszym łańcuchu. W przypadku

nanohybryd Fe_3O_4@PEG_{2k} (Rysunek 42, fiolka d) sedymentacja części cząstek była widoczna już w trakcie prowadzenia syntezy. W obecności soli (1M NaCl) wszystkie roztwory koloidalne okazały się być nietrwałe – we wszystkich próbkach zaobserwowano sedymentację cząstek (Rysunek 42d). Eksperymenty potwierdziły konieczność zastosowania bardziej złożonych układów polimerowych do otrzymania stabilnych roztworów nanocząstek polimerowo-magnetycznych.

Spośród zsyntezowanych kopolimerów poli(glikolu etylenowego) i poli(kwasu winylofosfonowego) wybrano kilka o różnych długościach bloków (48, 51, 52), które zastosowano w procesach otrzymywania nanohybryd. W Tabeli 16 zestawiono zastosowane w eksperymentach: (1) stosunki wagowe kopolimerów do jonów żelaza oraz (2) stosunki molowe jednostek powtarzalnych (VPA lub AA) w bloku kompleksującym kopolimeru do jonów żelaza.

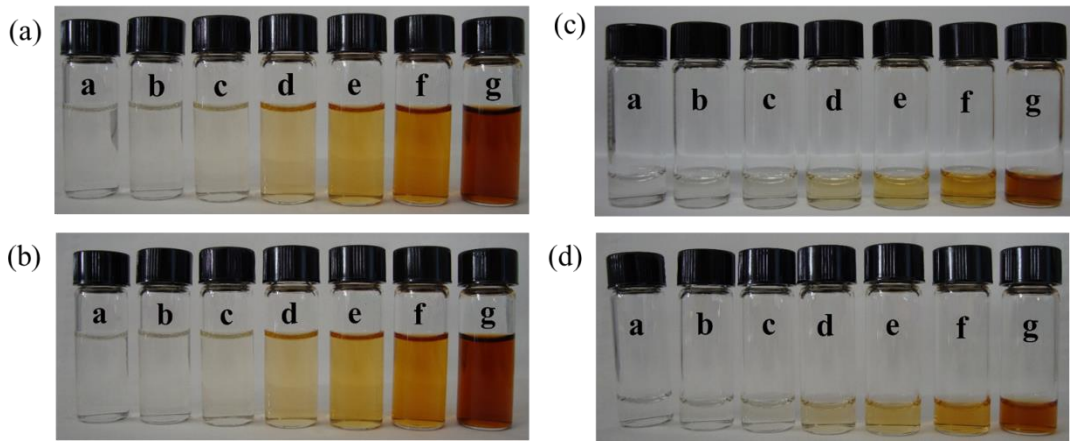
Tabela 16. Wybrane parametry syntez i wyniki analizy DLS nanohybryd Fe_3O_4@PVPA-*b*-PEG (61-63) oraz Fe_3O_4@PAA-*b*-PEG (64).

Nr próbki	**KP**	**m_{KP} : m_{Fe}**	**n_{VPA} : n_{Fe}**	**Z-average [nm]**	**d [nm]**
61a	PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0,5k}$ (48)	36 : 1	4 : 1	372 ± 13	44 ± 29
61b		24 : 1	3 : 1	321 ± 35	40 ± 2
61c		18 : 1	2 : 1	54 ± 1	39 ± 1
61d		9 : 1	1 : 1	24 ± 1	14 ± 1
61e		4,5 : 1	1 : 2	27 ± 3	8 ± 3
61f		2,3 : 1	1 : 4	52 ± 1	13 ± 2
61g		1,1 : 1	1:10	50 ± 1	19 ± 1
Nr próbki	**KP**	**m_{KP} : m_{Fe}**	**n_{VPA} : n_{Fe}**	**Z-average [nm]**	**d [nm]**
62a	PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{1k}$ (51)	86 : 1	4 : 1	306 ± 22	4 ± 1
62b		65 : 1	3 : 1	185 ± 34	7 ± 1
62c		43 : 1	2 : 1	127 ± 7	9 ± 1
62d		22 : 1	1 : 1	25 ± 6	11 ± 1
62e		11 : 1	1 : 2	52 ± 1 77 ± 1	15 ± 3
62f		5,5 : 1	1 : 4	285 ± 13	18 ± 1
62g		2,3 : 1	1 : 10	561 ± 57	63 ± 52

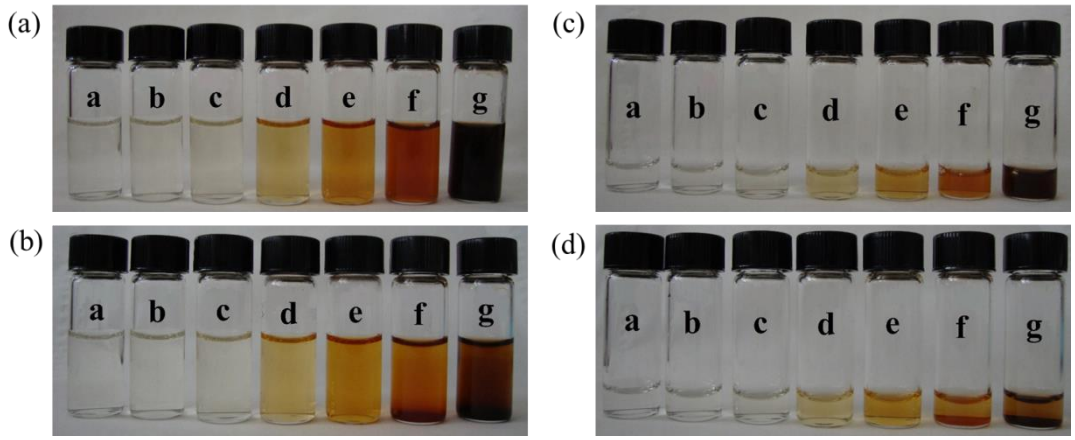
Tabela 16. Wybrane parametry syntez i wyniki analizy DLS nanohybryd Fe_3O_4@PVPA-*b*-PEG (61-63) oraz Fe_3O_4@PAA-*b*-PEG (64), cd.

Nr próbki	KP	$m_{KP} : m_{Fe}$	$n_{VPA} : n_{Fe}$	Z-average [nm]	d [nm]
63a	PEG_{5k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ (52)	23 : 1	4 : 1	48 ± 2	21 ± 1
63b		17 : 1	3 : 1	68 ± 6	21 ± 1
63c		12 : 1	2 : 1	56 ± 6	9 ± 3
63d		6 : 1	1 : 1	65 ± 7	5 ± 4
63e		3 : 1	1: 2	58 ± 18	10 ± 2
63f		1 : 1	1 : 4	31 ± 1	14 ± 1
63g		1 : 2	1 : 10	36 ± 1	20 ± 1
Nr próbki	**KP**	$m_{KP} : m_{Fe}$	$n_{VPA} : n_{Fe}$	**Z-average [nm]**	**d [nm]**
64a	PEG_{2k}-*b*-$PAA_{0.5k}$ (54)	26 : 1	4 : 1	152 ± 33	5 ± 2
64b		19 : 1	3 : 1	209 ± 51	5 ± 2
64c		13 : 1	2 : 1	133 ± 23	5 ± 1
64d		6,4 : 1	1 : 1	44 ± 11	6 ± 1
64e		3,2 : 1	1: 2	32 ± 1	3 ± 2
64f		1,6 : 1	1 : 4	34 ± 1	9 ± 4
64g		1 : 1,6	1 : 10	30 ± 1	16 ± 1

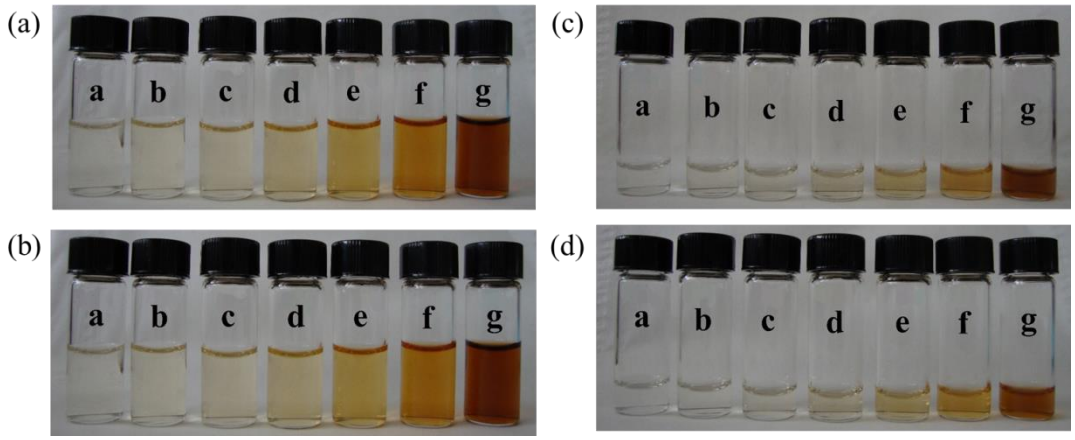
Podstawowymi technikami, które zastosowano w celu scharakteryzowania otrzymanych nanocząstek były: dynamiczne rozpraszanie światła (DLS) oraz transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM). Zdjęcia przedstawione na Rysunkach 43-45 obrazują wyniki eksperymentów **61-63**. Wyniki pomiarów DLS przedstawiono na Rysunku 46 (współczynnik korelacji oraz rozmiary cząstek ze względu na liczbę cząstek) oraz w Tabeli 16 (średnicę hydrodynamiczną cząstek i średni rozmiar cząstek ze względu na liczbę cząstek).



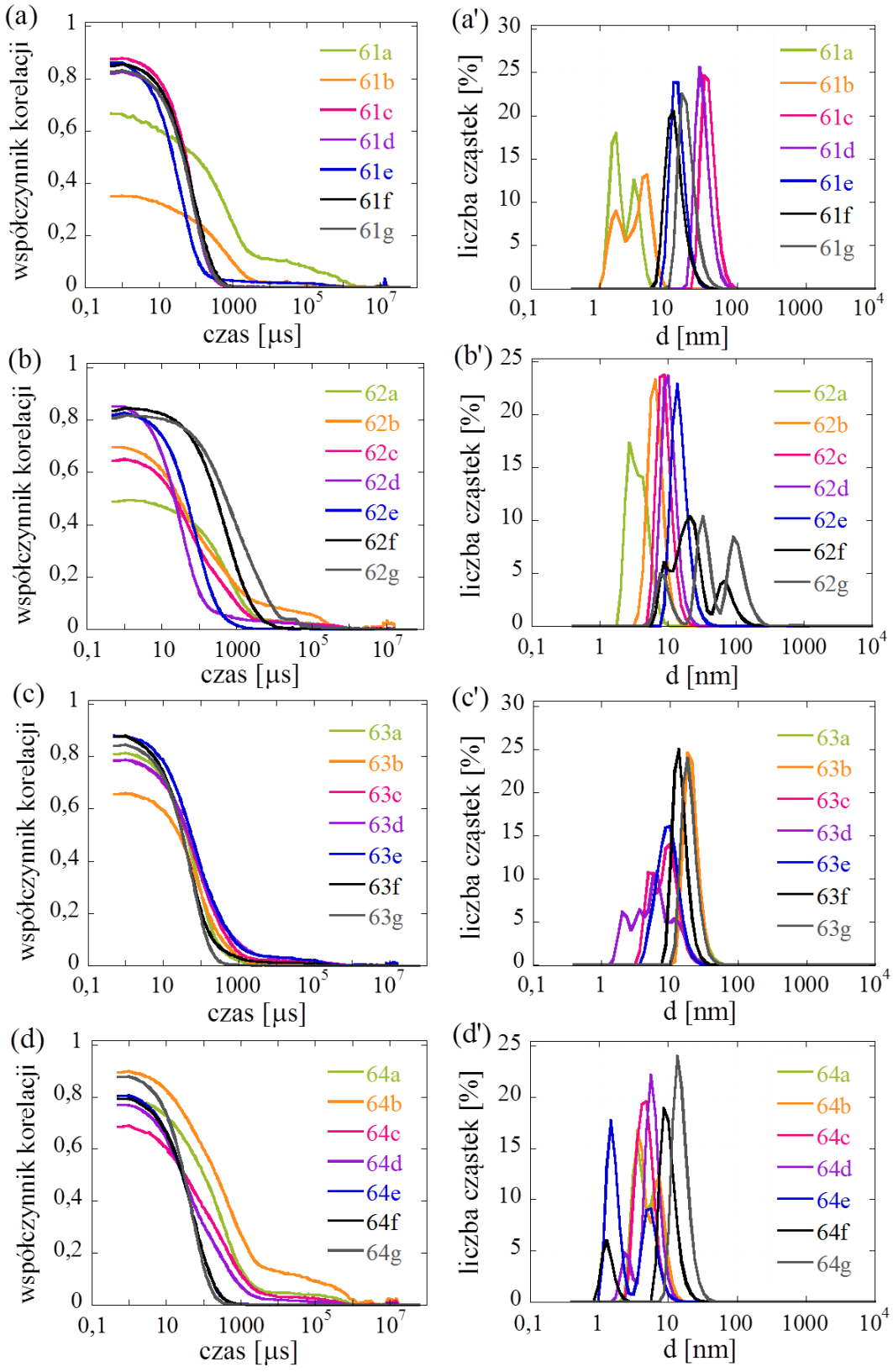
Rysunek 43. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (61a-g): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu i (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.



Rysunek 44. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PVPA$_{1k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (**62a-g**): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu i (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

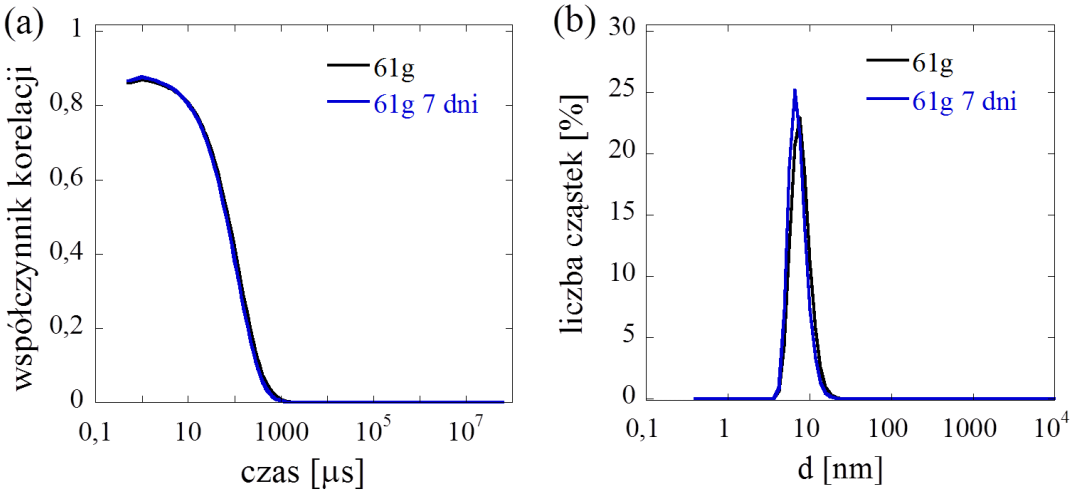


Rysunek 45. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{5k}$ (63a-g): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.



Rysunek 46. Zestawienie wyników DLS nanocząstek (współczynnika korelacji i rozmiaru cząstek w zależności od ich liczby): 61-Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (a, a'), 62-Fe_3O_4@PVPA$_{1k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (b, b'), 63-Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{5k}$ (c, c') i 64-Fe_3O_4@PAA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (d, d').

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów oraz wyników analiz DLS stwierdzono, że zastosowanie kopolimerów blokowych PEG-*b*-PVPA prowadzi do otrzymania trwałych koloidów. Sedymentację nanocząstek obserwowano jedynie w przypadku zastosowania kopolimeru PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{1k}$, w dwóch próbkach o największym stosunku masowym jonów żelaza do kopolimeru (Rysunek 44, fiolki 62f i 62g). Wybrane próbki poddano analizie DLS po tygodniu od momentu ich otrzymania. Nie zaobserwowano znacznych zmian rozmiarów nanocząstek po takim czasie przechowywania (Rysunek 47).

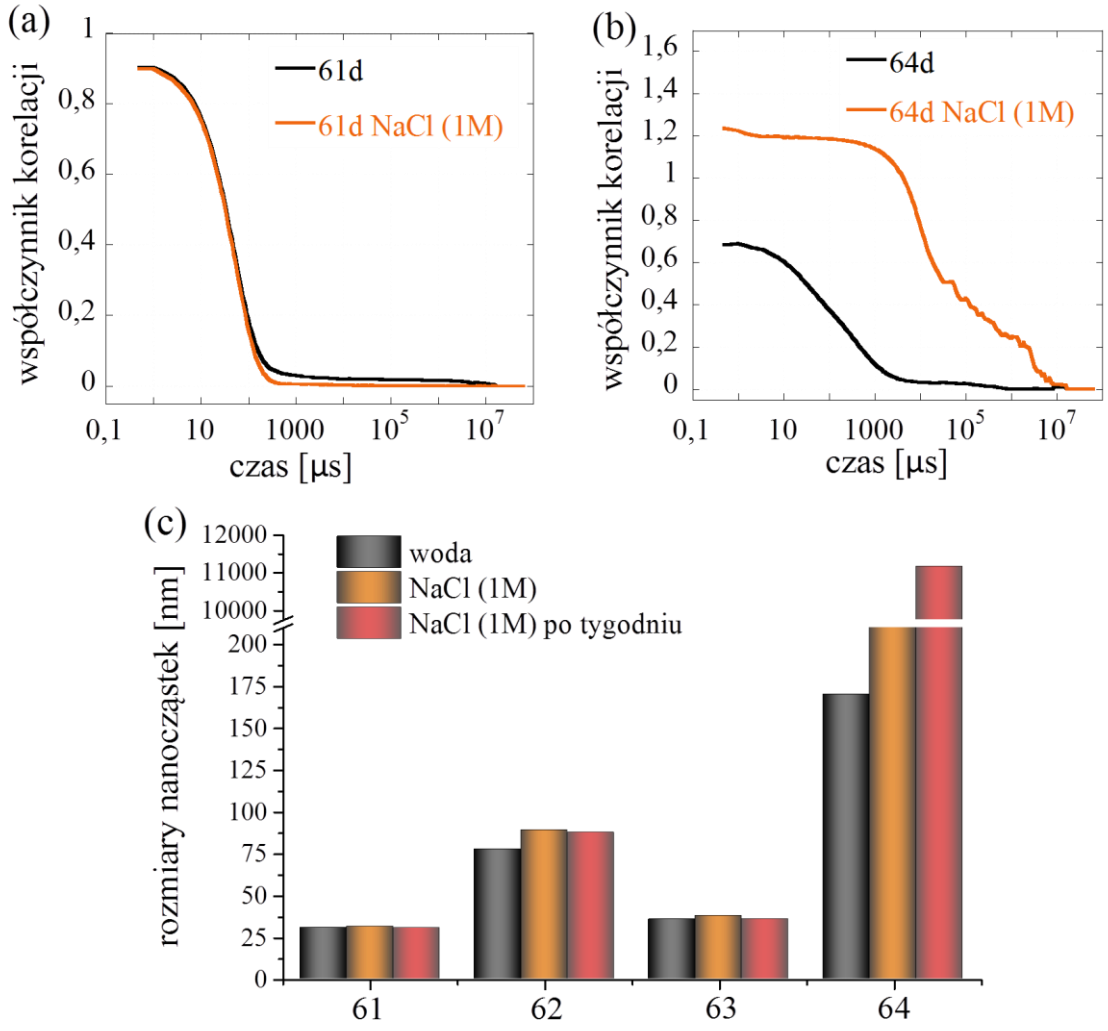


Rysunek 47. Wyniki pomiarów DLS nanocząstek: Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (61g) bezpośrednio po syntezie i 7 dni po syntezie (a) współczynnik korelacji, (b) rozmiar cząstek ze względu na liczbę cząstek.

Analizowano wpływ długości bloków kopolimeru na wielkość cząstek. Stwierdzono, że wydłużenie bloku PVPA prowadzi do otrzymania nieco większych i mniej regularnych nanocząstek (Tabela 16). Może to być przyczyną zaobserwowanej mniejszej trwałości koloidalnej tych układów. W przypadku zastosowania kopolimeru z wydłużonym łańcuchem poli(glikolu etylenowego) PEG_{5k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ zaobserwowano mniejszy rozrzut rozmiarów nanocząstek, co może być przyczyną zwiększonej stabilności roztworów koloidalnych tych nanohybryd.

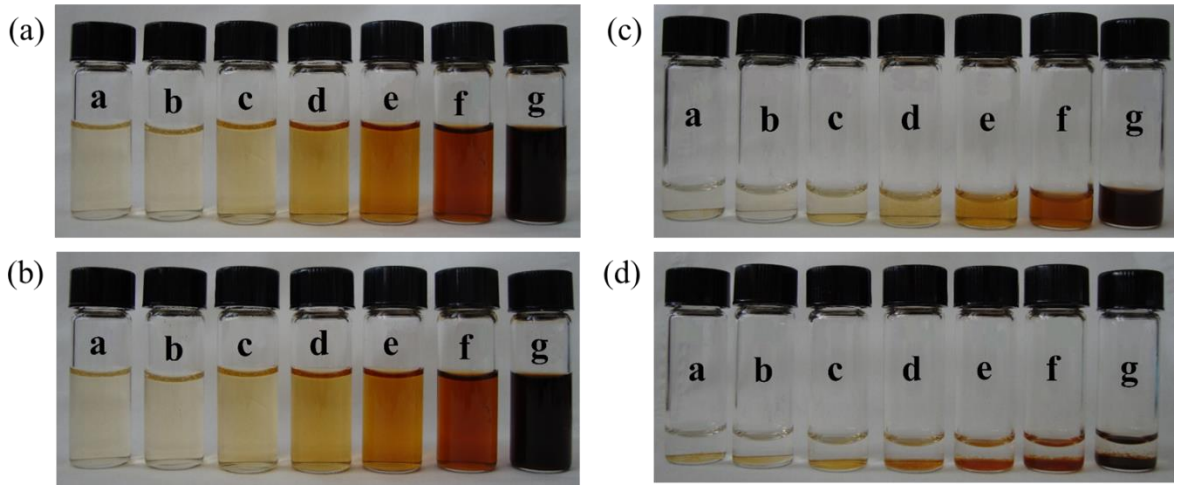
Trwałość otrzymanych nanohybryd zbadano w roztworach chlorku sodu o stężeniu 1 $mol \cdot dm^{-3}$. Na podstawie wykonanych zdjęć stwierdzono, że praktycznie wszystkie roztwory koloidalne nanohybryd zawierających blok PVPA okazały się stabilne w 1M roztworze chlorku sodu – sedymentację nanocząstek obserwowano jedynie w przypadku próbek **62f** i **62g** (Rysunki 43-45). W celu potwierdzenia trwałości otrzymanych nanocząstek wykorzystano technikę dynamicznego rozpraszania światła. Korelogramy wykonane dla

próbki **61c** przed dodaniem chlorku sodu i po dodaniu soli wskazują, że nanohybrydy są stabilne – krzywe praktycznie idealnie nakładają się na siebie (Rysunek 48a). Na Rysunku 48c przedstawiono wyniki pomiarów rozmiarów nanocząstek dla wybranych próbek (61, 62, 63) w wodzie, w 1M roztworze chlorku sodu bezpośrednio po zmieszaniu i po tygodniu. Analiza wyników prowadzi do wniosku, że średnie rozmiary cząstek otrzymanych w reakcjach z kopolimerami PEG-*b*-PVPA nie zmieniają się znacząco nawet po tygodniu od dodania soli. Poli(kwas winylofosfonowy) okazał się bardzo silną grupą wiążącą, nawet przy niewielkiej ilości jednostek powtarzalnych w bloku PVPA otrzymano bardzo stabilne koloidy.



Rysunek 48. Wyniki pomiarów stabilności koloidów: współczynnik korelacji przed i po dodaniu chlorku sodu próbek (a) **61d** i (b) **64d**; (c) porównanie rozmiarów nanocząstek: 61-Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$; 62-Fe_3O_4@PVPA$_{1k}$-*b*-PEG$_{2k}$; 63-Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{5k}$; 64- Fe_3O_4@PAA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$.

W celu podkreślenia i udowodnienia kluczowej roli bloku kompleksującego PVPA w tworzeniu materiałów hybrydowych o wysokiej stabilności koloidalnej przeprowadzono eksperymenty z użyciem kopolimeru zawierającego blok poli(kwasu akrylowego) zamiast poli(kwasu winylofosfonowego). Porównano zdolność kopolimerów PEG_{2k}-*b*-$PAA_{0.5k}$ (54) i PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ (48) do tworzenia stabilnych układów koloidalnych nanocząstek tlenków żelaza (Rysunki 43 i 49).



Rysunek 49. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (64a-g): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Na podstawie analizy trwałości stwierdzono, że wszystkie roztwory koloidalne nanohybryd zawierających kopolimer PEG_{2k}-*b*-$PAA_{0.5k}$ były niestabilne w roztworach o wysokiej sile jonowej (Rysunek 49d). Wizualne obserwacje zostały potwierdzone poprzez wyniki analiz DLS. Korelogramy wykonane dla próbki **64d** przed i po dodaniu chlorku sodu wskazują, że nanohybrydy nie są trwałe (Rysunek 48b), a rozmiary nanocząstek zmieniają się znacznie po dodaniu soli (Rysunek 48c). Ze względu na fakt, że porównywano kopolimery o podobnych długościach bloków można stwierdzić, że za wyjątkową stabilność nanohybryd Fe_3O_4@PVPA-*b*-PEG odpowiadają silne właściwości kompleksujące bloku PVPA.

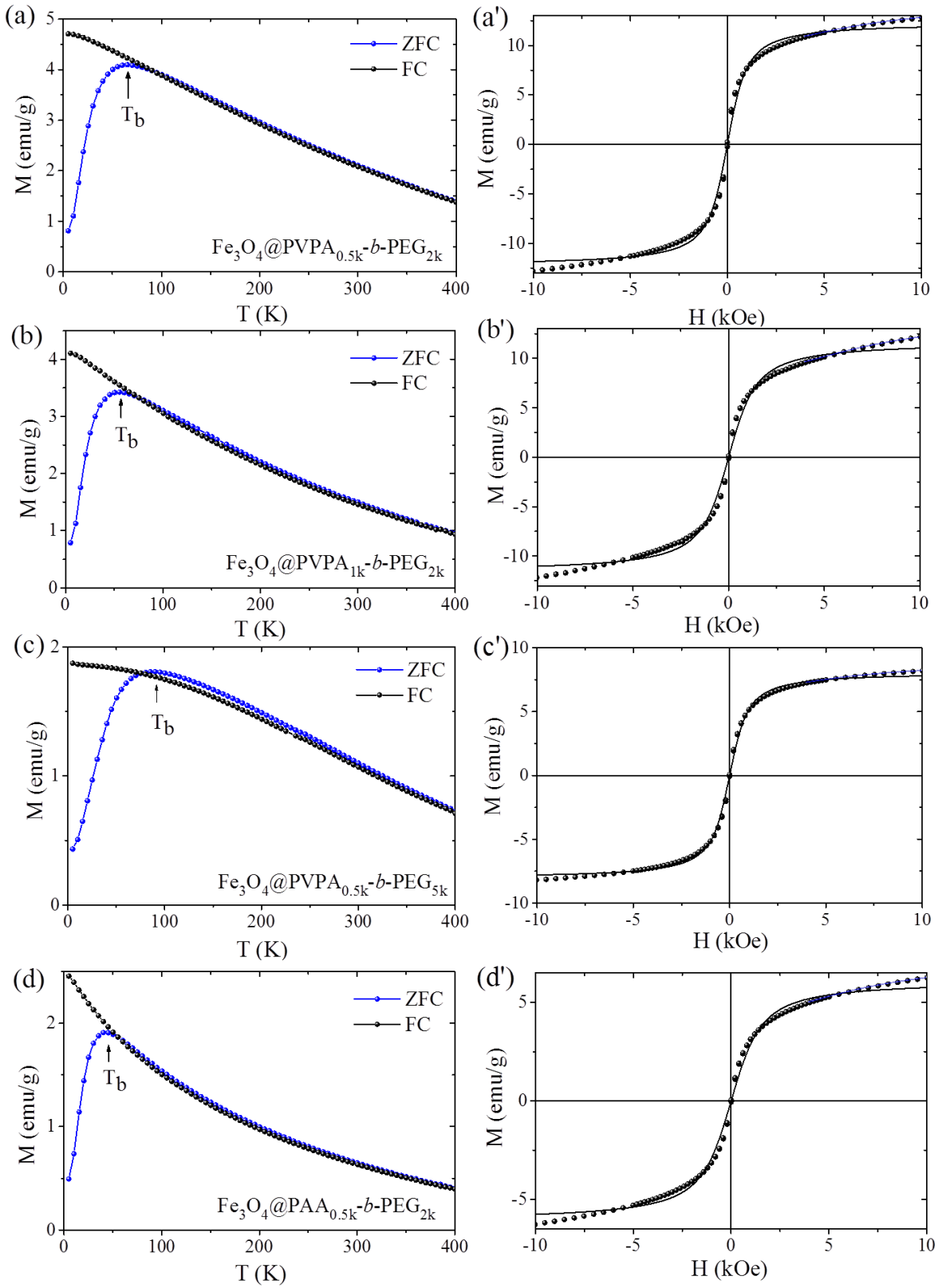
Rysunek 50 przedstawia temperaturowe zależności namagnesowania wybranych próbek (61d, 62d, 63d i 64d) w trybach ZFC i FC. Na krzywych ZFC można zaobserwować charakterystyczne szerokie piki z maksimami wyznaczającymi temperatury blokowania (T_B) o wartościach od 40K do 80K w zależności od zastosowanego kopolimeru (Tabela 17). Poniżej temperatury blokowania krzywe ZFC opadają, natomiast krzywe FC wznoszą się. Taki przebieg krzywych FC poniżej T_B jest charakterystyczny dla nanocząstek

magnetycznych niewykazujących silnych oddziaływań międzycząsteczkowych.[281,282] Temperatura, w której krzywe FC i ZFC zbiegają się (T_{irr}) jest to temperatura blokowania największych cząstek w próbce. Niewielkie różnice pomiędzy T_{irr} i T_B sugerują niewielką dystrybucję rozmiarów nanocząstek (Tabela 17).[283]

Tabela 17. Zestawienie wyników pomiarów magnetyzacji wybranych nanohybryd polimerowo-magnetycznych.

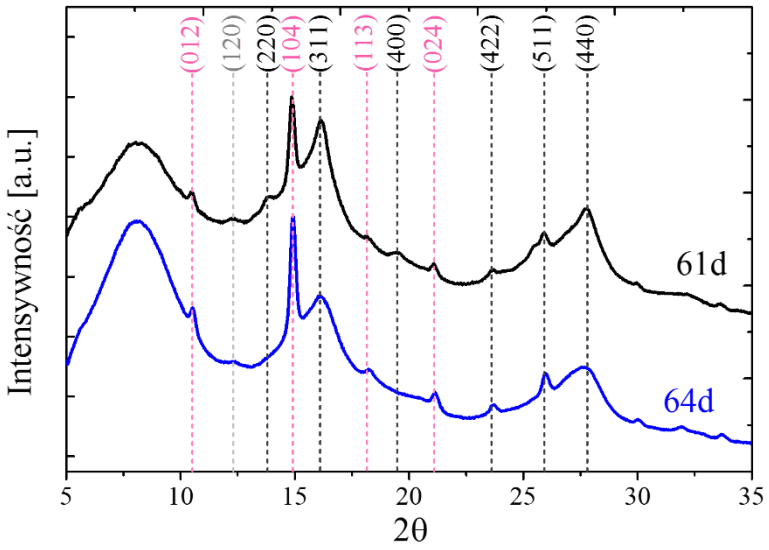
Nr próbki	T(K)	d (nm)	M_s (emu·g^{-1})	T_B (K)	T_{irr} (K)	ΔT
61d **Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$**	300	25	15,148	65	92	27
	330	26	14,294			
	400	28	12,373			
62d **Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{1k}$**	300	23	15,54	55	76	21
	330	24	14,48			
	400	25	13,31			
63d **Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{5k}$**	300	30	9,227	89	76	13
	330	30	8,978			
	400	32	8,440			
64d **Fe_3O_4@PAA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$**	300	28	7,769	44	57	13
	330	29	7,400			
	400	30	6,620			

Pomiary namagnesowania próbek w funkcji zewnętrznego pola magnetycznego (±10 kOe) wykonano w zakresie temperatur od 5 do 400K. Krzywe namagnesowania otrzymane w temperaturze 300K przedstawiono na Rysunku 50. Typowe zachowanie superparamagnetyczne (zamknięcie pętli histerezy, zerowa pozostałość magnetyczna i zerowe pole koercji) obserwowano w przypadku pomiarów wykonywanych powyżej temperatur blokowania. Na podstawie krzywych namagnesowania nanocząstek zarejestrowanych w temperaturach 300K, 330K i 400K wyznaczono średni rozmiar nanocząstek (d) poprzez dopasowanie funkcji Langevina[214,215] (Tabela 17). Wartości magnetyzacji nasycenia (M_s) nanocząstek w tych temperaturach (Tabela 17) wyznaczono korzystając z funkcji LA (*law of approach to saturation*).[284] Nanocząstki magnetyczne otrzymane drogą współstrącania w obecności kopolimerów blokowych wykazują niższe wartości temperatur blokowania oraz magnetyzacji nasycenia w porównaniu do nanocząstek otrzymywanych klasyczną metodą współstrąceniową (bez dodatku polimerów).



Rysunek 50. Magnetyzacja w funkcji temperatury w trybie FC i ZFC (H = 100 Oe) oraz krzywe namagnesowania (w temperaturze 300 K) nanohybryd: Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (a, a'), Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{1k}$ (b, b'), Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{5k}$ (c, c') i Fe_3O_4@PAA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (d, d').

Strukturę krystaliczną wybranych magnetycznych nanohybryd organiczno-nieorganicznych zbadano za pomocą rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej. Dyfraktogramy nanocząstek **61d** (Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$) i **64d** (Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$) przedstawiono na Rysunku 51. Ze względu na niewielki udział fazy krystalicznej, intensywność refleksów pochodzących od rdzenia magnetycznego jest niska. Mimo to, na dyfraktogramach obu próbek widoczne są sygnały charakterystyczne dla czystego magnetytu i/lub maghemitu (Fe_3O_4/γ-Fe_2O_3): (220), (311), (400), (422), (511), (440) oraz hematytu (α-Fe_2O_3) (012) (104) (113) (024).[282,285] Dodatkowy pik dyfrakcyjny (120) o stosunkowo niskiej intensywności można przypisać obecności lepidokrokitu (γ-FeO(OH)).[286] Rozmiary krystalitów nie zostały oszacowane ze względu na niemożność wyznaczenia szerokości połówkowej pików związaną z dużym udziałem polimerowej fazy amorficznej.



Rysunek 51. Widma dyfrakcyjne (PXRD) nanohybryd **61d** i **64d**.

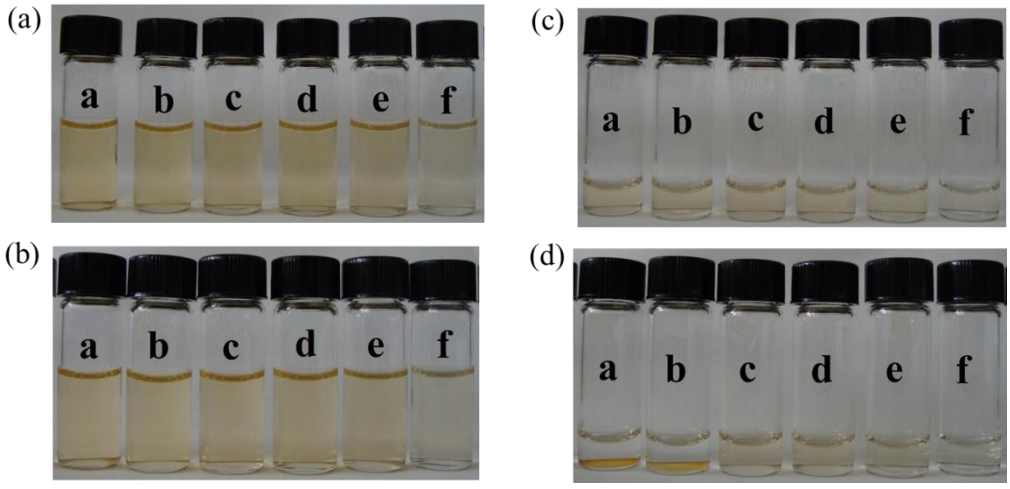
5.5. Badanie wpływu stężenia kopolimeru na wielkość nanocząstek magnetycznych

W kolejnym etapie pracy zbadano zależność wielkości cząstek od zastosowanego podczas reakcji syntezy stosunku ilościowego kopolimeru do jonów żelaza. W badaniach wykorzystano jeden z otrzymanych kopolimerów - PEG$_{2k}$-*b*-PVPA$_{0.5k}$. Nanohybrydy Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ otrzymano stosując niższy zakres stężeń prekursorów nanocząstek i kopolimeru niż w przypadku próbek **61**-**64**. Zastosowano roztwór soli żelaza o stałym stężeniu, a w celu uzyskania różnego stosunku masowego kopolimeru do jonów żelaza (KP : Fe) zmieniano stężenie wodnego roztworu kopolimeru (Tabela 18).

Tabela 18. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-b-PEG_{2k} (65a-65f).

Nr próbki	$m_{KP} : m_{Fe}$	$n_{VPA} : n_{Fe}$	Z-average [nm]	d [nm]
65a	1 : 10	0,01	105 ± 1	42 ± 7
65b	1 : 5	0,02	89 ± 1	36 ± 2
65c	1 : 1	0,1	60 ± 1	20 ± 3
65d	2 : 1	0,2	32 ± 2	12 ± 1
65e	10 : 1	1	35 ± 1	19 ± 1
65f	20 : 1	2	50 ± 1	32 ± 1

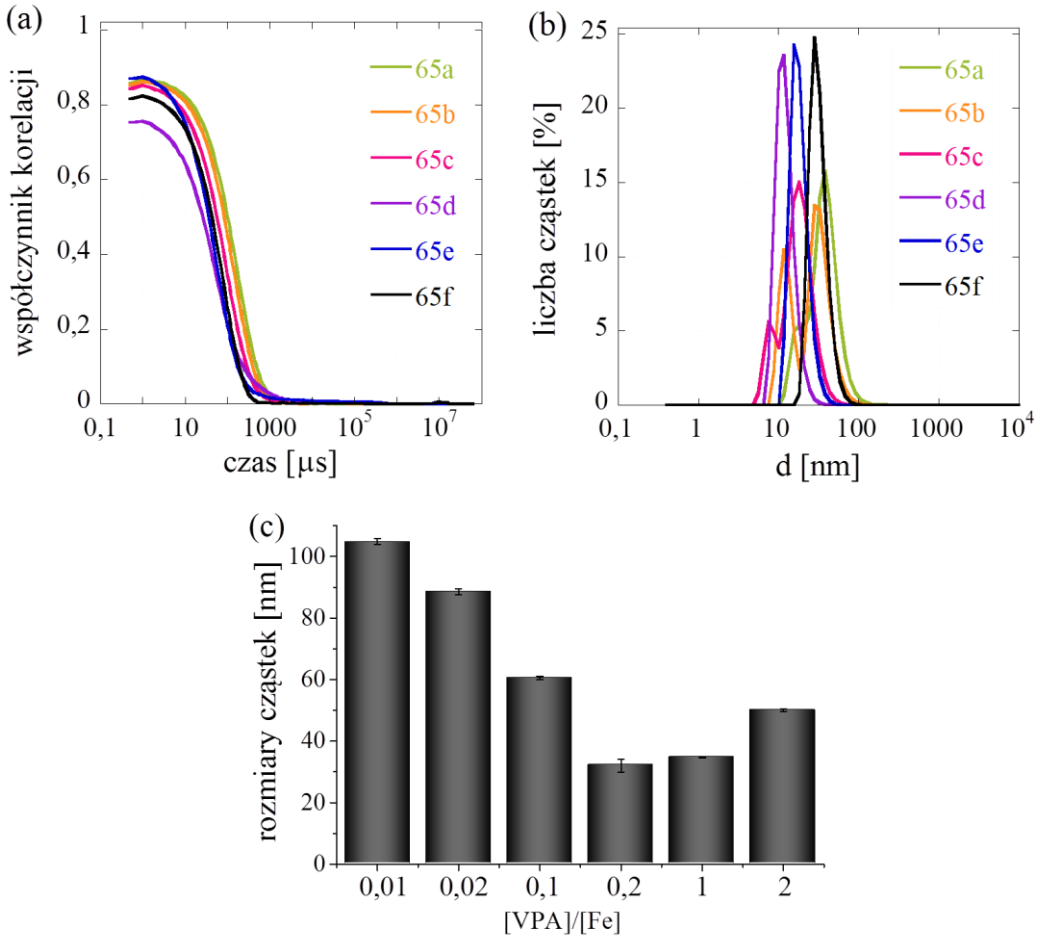
Zdjęcia otrzymanych roztworów koloidalnych nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} w wodzie przedstawiono na Rysunku 52. Zmiana stosunku wagowego kopolimeru do żelaza z 1/10 do 20/1 (odpowiadająca zmianie stosunku molowego jednostek powtarzalnych VPA bloku wiążącego kopolimeru do jonów żelaza z 0,01 do 2) skutkowała nieznacznymi zmianami barwy otrzymanych roztworów koloidalnych od żółtej do jasnożółtej. Zmiany barwy roztworów odzwierciedlają niewielkie zmiany rozmiarów nanocząstek tlenków żelaza.



Rysunek 52. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0,5k}$-*b*-PEG_{2k} **65a-f**: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Otrzymane roztwory koloidalne scharakteryzowano metodami dynamicznego rozpraszania światła (Rysunek 53) oraz transmisyjnej mikroskopii elektronowej (Rysunek 54). Analiza wyników zaprezentowanych na Rysunku 53 wskazuje, że początkowo wzrost

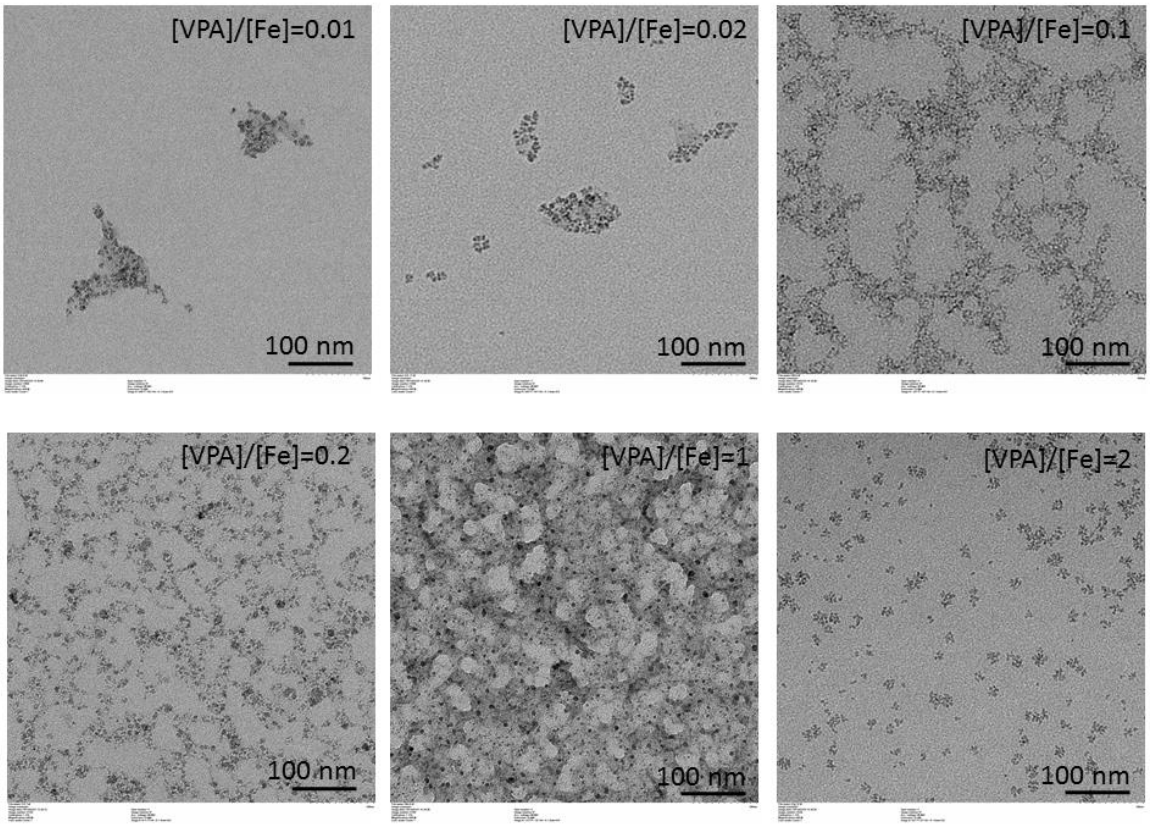
stężenia kopolimeru blokowego (a tym samym jednostek powtarzalnych VPA) prowadzi do zmniejszenia średnicy hydrodynamicznej cząstek. Następnie, powyżej stosunku molowego [VPA]/[Fe] = 0,2 rozmiary obserwowanych cząstek nieznacznie wzrastają. Kiedy w roztworze znajduje się niewystarczająca ilość polimeru, żeby stabilizować wszystkie wprowadzone jony żelaza (tj. przy niskim stosunku [VPA]/[Fe]), kontrola nad wzrostem cząstek nie jest możliwa, co prowadzi do zwiększenia średnich rozmiarów oraz dystrybucji rozmiarów formowanych nanohybryd.[287] Wówczas otrzymuje się cząstki, które są niestabilne w 1M roztworze chlorku sodu (Rysunek 52d – próbki 65a i 65b).



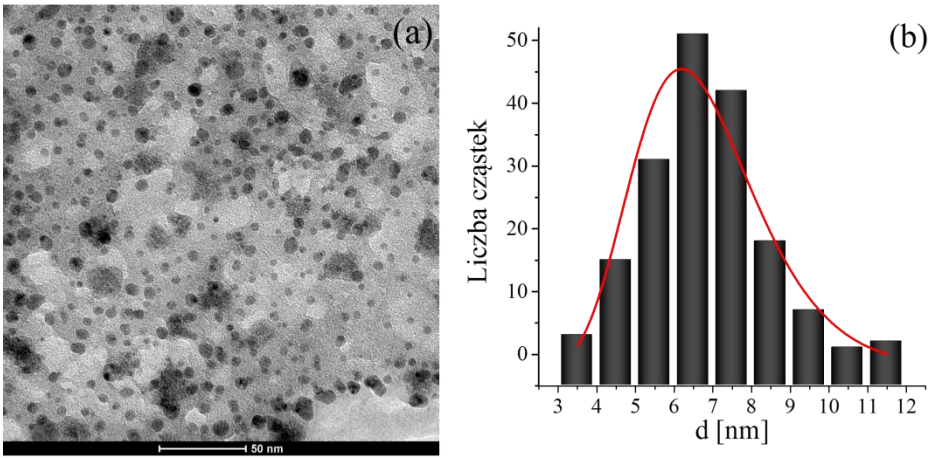
Rysunek 53. Wyniki pomiarów DLS nanohybryd **65a-f**: (a) korelogramy; (b) średnica cząstek ze względu na liczbę cząstek; (c) średnie rozmiary cząstek w funkcji [VPA]/[Fe].

Wyniki otrzymane metodą TEM są komplementarne z wynikami DLS dla nanocząstek **65a-f** (Rysunek 54). W próbkach o najmniejszej zawartości kopolimeru (65a i 65b) zaobserwowano nieregularne skupiska nanocząstek o różnych kształtach i wymiarach, których obecność wyjaśnia brak stabilności układu w roztworze soli NaCl (1M). Zdjęcia kolejnych próbek przedstawiają coraz mniejsze skupiska nanocząstek

otoczonych polimerem. Nanocząstki są jednak zbyt małe, aby precyzyjnie wyznaczyć ich rozmiary ze zdjęć. Pojedyncze, dobrze skontrastowane nanocząstki zaobserwowano jedynie w próbce 65e, dla której sporządzono histogram rozkładu rozmiarów cząstek i dopasowano funkcję rozkładu logarytmiczno-normalnego (Rysunek 55). Dla kolejnej próbki o zwiększonej zawartości kopolimeru (65f, [VPA]/[Fe] = 2) zaobserwowano ponowne grupowanie się nanocząstek (Rysunek 54).



Rysunek 54. Zdjęcia TEM nanocząstek **65a-f**.

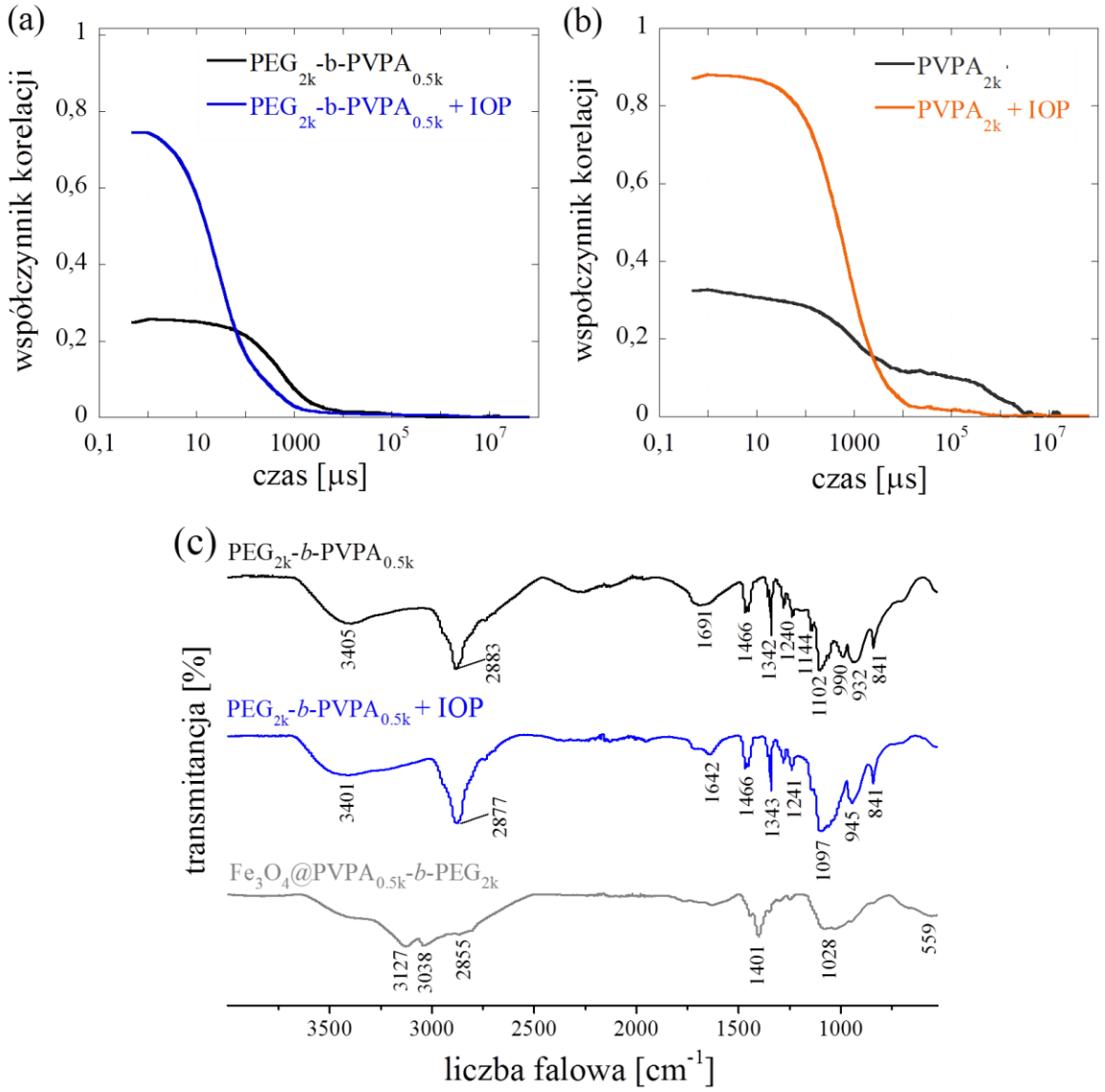


Rysunek 55. Zdjęcie TEM (a) i histogram rozkładu rozmiarów (b) nanohybryd **65e** (1).

Podsumowując, można stwierdzić, że zmiana stosunku masowego kopolimeru do soli żelaza podczas syntezy pozwoliła kontrolować wielkość nanohybryd. Nie zaobserwowano jednak prostej zależności pomiędzy średnicą pojedynczych nanocząstek a stężeniem zastosowanego kopolimeru. Na podstawie wyników analizy TEM można sądzić, że otrzymane rdzenie magnetyczne miały zbliżone rozmiary (< 10 nm), a wspominana wyżej kontrola polegała na otrzymaniu różnej wielkości agregatów cząstek otoczonych powłoką polimerową.

5.6. Badanie mechanizmu preorganizacji

Metoda formowania *in situ* opiera się na założeniu istnienia etapu preorganizacji łańcuchów polimerowych wokół prekursorów nanocząstek magnetycznych przed ich wytrąceniem. W celu potwierdzenia i zbadania etapu preorganizacji przeprowadzono eksperymenty, w których za pomocą technik FTIR i DLS studiowano interakcje występujące pomiędzy łańcuchami (ko)polimeru i jonami żelaza(II) i (III). Przed dodaniem soli żelaza, kopolimer PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ istnieje w roztworze w postaci pojedynczych łańcuchów, co potwierdza niski współczynnik korelacji obserwowany na Rysunku 56a. Dodatek chlorków żelaza wywołuje silne interakcje pomiędzy jednostkami kwasu fosfonowego i jonami żelaza, co skutkuje znaczną modyfikacją korelogramu. Analiza wykresu sugeruje powstanie koloidu o średnich średnicach hydrodynamicznych cząstek 27,4 ± 1,1 nm, a zatem znacznie większych niż pojedyncze makrocząsteczki polimeru. Prowadzi to do wniosku, że po dodaniu soli żelaza w roztworze na skutek samoorganizacji dochodzi do powstania cząstek typu rdzeń (kompleksy jonów żelaza z PVPA) – powłoka (blok PEG). Interesującym wydaje się fakt, że po dodaniu soli żelaza do homopolimeru PVPA powstały duże agregaty cząstek o niskiej stabilności koloidalnej (Rysunek 56b), co po raz kolejny udowodniło konieczność stosowania kopolimerów blokowych w celu zapewnienia trwałości koloidom. Obserwowane zachowanie tych układów potwierdza etap kompleksowania jonów żelaza przez łańcuchy polimerowe zawierające PVPA z wytworzeniem hybryd polijonowych kompleksów. Formowanie tego typu struktur poprzez dodanie jonów metali (np.: Cu^{2+}, Zn^{2+}, Ca^{2+}, Al^{3+}, La^{3+}, Ga^{3+}) do dihydrofilowych kopolimerów blokowych składających się z negatywnie naładowanego bloku kompleksującego i neutralnego bloku stabilizującego zostało opisane w literaturze.[288–291] Przypuszcza się, że interakcje występujące pomiędzy grupami fosfonowymi i jonami żelaza oraz powierzchnią tworzonych cząstek są odpowiedzialne za kontrolę rozmiarów nanohybryd.



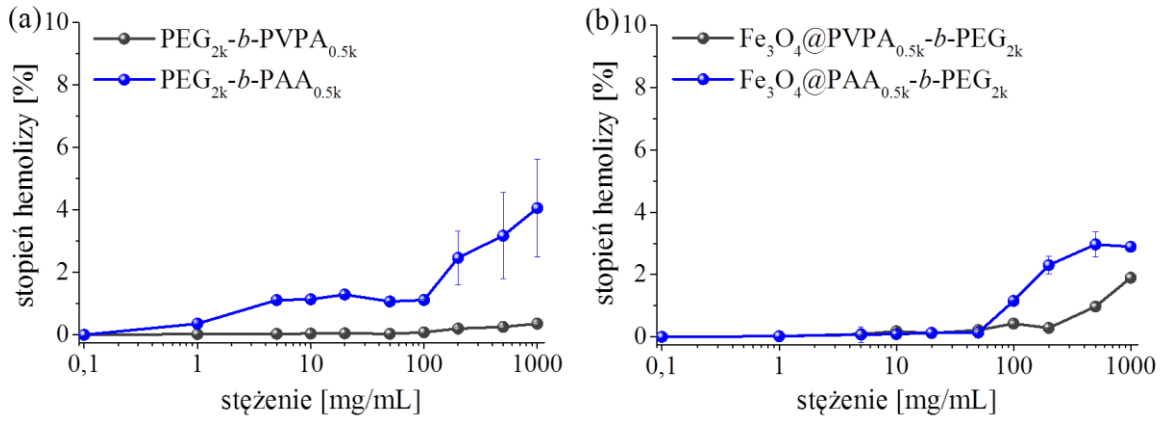
Rysunek 56. Korelogramy roztworów (a) kopolimeru PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ i (b) homopolimeru PVPA (0,1 wt.%) oraz ich mieszanin z prekursorami tlenków żelaza (IOP) ([VPA]/[Fe] = 1). (c) Widma FT IR: kopolimeru PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$, jego mieszaniny z solami żelaza i nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k}.

Rysunek 56c przedstawia zestawienie widm FT IR kopolimeru PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$, jego mieszaniny z solami żelaza (IOP) oraz nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k}. W widmie czystego kopolimeru występują pasma drgań rozciągających wiązań grup P=O (1240 cm^{-1}) i P–OH (2883 cm^{-1}, 932 cm^{-1}). Po dodaniu soli żelaza zaobserwowano przesunięcie pasm rozciągających wiązań grup P–OH do 2877 cm^{-1} i 945 cm^{-1} wskazujące na istnienie interakcji pomiędzy nimi i jonami żelaza.[292] Po wytrąceniu nanocząstek tlenków żelaza zaobserwowano praktycznie całkowity zanik pasm rozciągających wiązań grup P=O

i P-OH oraz pojawienie się szerokiego pasma przy 1028 cm^{-1}, którego istnienie jest związane z oddziaływaniami grup fosfonowych z nanocząstkami tlenków żelaza.[293] Po modyfikacji nie ma możliwości rozróżnienia pasm pochodzących od grup P=O i P-OH, co może być spowodowane tym, że wszystkie fosforylowe atomy tlenu wzięły udział w tworzeniu wiązań z powierzchnią nanocząstek tworząc trójkleszczowy układ wiążący.

5.7. Badanie aktywności hemolitycznej wybranych kopolimerów oraz magnetycznych nanohybryd polimerowo-nieorganicznych

Nanocząstki magnetyczne mogą wywoływać niepożądane efekty w komórkach żywych.[294–296] W celu potwierdzenia możliwości stosowania systemów zawierających blok poli(kwasu winylofosfonowego) w aplikacjach biomedycznych przeprowadzono badania hemokompatybilności otrzymanych kopolimerów blokowych (PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ i PEG_{2k}-*b*-$PAA_{0.5k}$) oraz ich hybryd z nanocząstkami magnetycznymi (Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} i Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k}). Aktywność hemolityczną zbadano z wykorzystaniem standardowych procedur z udziałem krwinek czerwonych człowieka.[296]



Rysunek 57. Krzywe aktywności hemolitycznej (a) kopolimerów blokowych oraz (b) nanohybryd polimerowo-magnetycznych.

Stwierdzono, że w badanym zakresie stężeń (od 1 to 1000 μg/mL), testowane kopolimery i nanohybrydy nie spowodowały destrukcji membran komórkowych erytrocytów - we wszystkich przypadkach stopień hemolizy wyniósł nie więcej niż 5% (Rysunek 57). Warto zauważyć, że kopolimer PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ i nanohybrydy zbudowane z tego kopolimeru wykazały niższą aktywność hemolityczną w porównaniu do ich odpowiedników zawierających poli(kwas akrylowy). Wyniki badań hemolitycznych sugerują biokompatybilność otrzymanych magnetycznych nanohybryd polimerowo-nieorganicznych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W wyniku przeprowadzonych w ramach realizacji pracy doktorskiej badań opracowano procedury otrzymywania trzech rodzajów magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych. W tym celu wykorzystano dwie strategie otrzymywania hybryd: „szczepienie od" oraz formowanie *in situ*. Do syntezy polimerów stosowano jedną z metod polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją – metodę RAFT/MADIX. Technika ta pozwala zsyntezować polimery o określonych właściwościach i strukturze, dlatego jest użytecznym narzędziem stosowanym do otrzymywania powłok polimerowych wokół cząstek nieorganicznych.

Za pomocą strategii „szczepienia od" otrzymano dwa rodzaje hybryd polimerowo-nieorganicznych. W pierwszym przypadku, rdzenie magnetytu pokryto powłoką siloksanową zawierającą terminalne grupy aminowe, które następnie wykorzystano w celu kowalencyjnego przyłączenia ditiowęglanu etylowego. W drugim przypadku, cząstki magnetytu pokryto warstwą złota, którą następnie zmodyfikowano ditiowęglanem wykorzystując zjawisko adsorpcji chemicznej disulfidów na złocie. W ten sposób otrzymano dwa rodzaje cząstek magnetycznych zawierających czynniki przeniesienia łańcucha RAFT/MADIX (ditiowęglany) na powierzchni: **4** (Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt) i **36** (Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt). Warstwy polimerowe wokół rdzeni magnetycznych syntezowano z dostępnych handlowo monomerów (styren, akrylan butylu, akrylan etylu) oraz zsyntezowanych monomerów o właściwościach kompleksujących i bakteriobójczych (17 i 18). Zastosowanie strategii „szczepienia od" doprowadziło do uzyskania aglomeratów cząstek magnetycznych otoczonych powłokami polimerowymi o wymiarach od 50 do 200 nm. Otrzymane hybrydy organiczno-nieorganiczne posiadają właściwości magnetyczne oraz kompleksujące jony metali (24a i 25) i bakteriobójcze (40 i 41). Aktywność bakteriobójcza zsyntezowanych monomerów bifunkcyjnych (17 i 18) oraz ich hybryd z cząstkami magnetycznymi (40 i 41) wobec bakterii *Pseudomonas aeruginosa* została potwierdzona badaniami wykonanymi na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku. Wyniki testów pozwoliły stwierdzić, że otrzymane hybrydy (40 i 41) w niewielkich dawkach efektywnie ograniczają aktywność metaboliczną komórek planktonicznych oraz inhibitują wzrost matrycy biofilmu tych bakterii. Dzięki właściwościom magnetycznym otrzymane systemy antybakteryjne mogą być łatwo odseparowane, oczyszczone i użyte ponownie.

Rozmiary magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych są istotne z punktu widzenia ich potencjalnych zastosowań, gdyż mają wpływ na (1) stabilność cząstek w roztworach wodnych i organicznych oraz na (2) ich właściwości magnetyczne. Stabilność w roztworach wodnych oraz posiadanie właściwości superparamagnetycznych ma kluczowe znaczenie w przypadku zastosowań medycznych (MRI, HT, DDS). W celu opracowania metody otrzymywania superparamagnetycznych, stabilnych w roztworach wodnych nanocząstek polimerowo-nieorganicznych o zdefiniowanych rozmiarach, wykorzystano strategię formowania *in situ*. Wykorzystując technikę RAFT/MADIX zsyntezowano szereg dihydrofilowych kopolimerów blokowych zawierających blok poli(glikolu etylenowego) i blok poli(kwasu winylofosfonowego) (48-53). Zewnętrzny łańcuch poli(glikolu etylenowego) zapewnia hybrydom dobrą rozpuszczalność w wodzie i poprawia ich biokompatybilność, a występowanie wielu grup fosfonowych w bloku wiążącym kopolimeru gwarantuje silne oddziaływanie z jonami Fe^{3+} i Fe^{2+}. Kopolimery PEG-*b*-PVPA wykorzystano do otrzymania nanohybryd polimerowo-nieorganicznych (61-63, 65). Potwierdzono możliwość sterowania rozmiarami nanohybryd poprzez kontrolę stosunku masowego kopolimeru do soli żelaza podczas procesu formowania nanocząstek. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że roztwory koloidalne nanohybryd Fe_3O_4@PVPA-*b*-PEG są stabilne w czasie w warunkach zbliżonych do fizjologicznych (w obecności 1M NaCl). Ponadto, stwierdzono, że nanohybrydy Fe_3O_4@PVPA-*b*-PEG są superparamagnetyczne w temperaturze pokojowej i hemokompatybilne. Zatem, otrzymane metodą formowania *in situ* materiały spełniają podstawowe kryteria wymagane w przypadku zastosowań biomedycznych.

ROZDZIAŁ 6 Aparatura naukowo-badawcza

W trakcie wykonywania opisanych badań do identyfikacji oraz scharakteryzowania właściwości fizykochemicznych zsyntezowanych związków i materiałów wykorzystywano aparaturę naukowo-badawczą i drobny sprzęt, który zestawiono w Tabeli 19. Zakup: mikroskopów elektronowych TEM i SEM, spektrofotometrów UV-Vis, FT IR, różnicowego kalorymetru skaningowego, termograwimetru, zetasizera oraz chromatografu żelowego został sfinansowany przez Unię Europejską w ramach Programu Operacyjnego Rozwój Polski Wschodniej 2007-2013, projekt nr POPW.01.03.00-20-034/09-00.

Tabela 19. Aparatura naukowo-badawcza wykorzystywana w trakcie realizacji badań.

Lp.	Aparatura
	Spektrometr NMR Bruker Avance II 400 (400 MHz)
1.	Widma ^{1}H i ^{13}C NMR były rejestrowane w rozpuszczalnikach deuterowanych ($CDCl_3$, CD_3OD lub DMSO), wobec tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Analizy zostały wykonane: w Instytucie Chemii UwB przez dr inż. Leszka Siergiejczyka lub dr Jolantę Magnuszewską.
	Spektrometr NMR Bruker Avance 300 (300 MHz)
2.	Widma ^{1}H i ^{31}P NMR były rejestrowane w wodzie deuterowanej (D_2O) wobec tetrametylosilanu (TMS) jako wzorca wewnętrznego. Analizy zostały wykonane na Uniwersytecie Paula Sabatier w Tuluzie przez autora rozprawy.
	Spektrofotometr FT IR Nicolet 6700 (Thermo Scientific) z przystawką ATR
3.	Widma FT IR wykonywano metodą osłabionego całkowitego wewnętrznego odbicia (ATR, ang. *attenuated total reflectance*). Niewielką ilość próbki umieszczano na diamentowym krysztale przystawki ATR. Widma rejestrowano w zakresie od 4000 do 500 cm^{-1} z rozdzielczością 4 cm^{-1} wykonując 32 skany. Do rejestracji i analizy widm wykorzystano oprogramowanie OMNIC.
	Spektrofotometr UV-Vis-NIR Jasco V-670
4.	Do rejestracji i analizy widm UV-Vis wykorzystano oprogramowanie Spectra Manager II.

Tabela 19. Aparatura naukowo-badawcza wykorzystywana w trakcie realizacji badań, cd.

Lp.	Aparatura
5.	**Spektrofluorymetr Hitachi F7000** Pomiary wykonywano przy długości fali wzbudzającej 254 nm. Do rejestracji i analizy widm wykorzystano oprogramowanie FL Solutions Programs.
6.	**Analizator elementarny VarioMICRO Cube z detektorem TCD (Elementar)** Próbki stałe o masie około 1 mg odważano na mikrowadze, umieszczano w folii cynkowej i prasowano. Pomiary dla każdej próbki powtórzono co najmniej trzykrotnie. Aparat kalibrowano wykorzystując sulfanilamid jako substancję wzorcową.
7.	**Chromatograf żelowy GPCmax VE-2001 z poczwórną detekcją (RI, RALS, LALS, UV)** Analizę chromatograficzną próbek PS oraz PEtA wykonano przy użyciu chromatografu żelowego wyposażonego w dwie kolumny TSKgel SuperH4000 oraz TSKgel SuperH5000 (Tosoh bioscience) termostatowane w 35°C. Pomiary wykonywano używając THF jako eluentu z szybkością przepływu 0,6 $mL \cdot min^{-1}$. Stosowano literaturowe współczynniki dn/dc (PS – 0,185 $mL \cdot g^{-1}$, PEtA – 0,084 $mL \cdot g^{-1}$).
8.	**Chromatograf żelowy Agilent 1100 HPLC system wyposażony w detektor MALS DAWN-Heleos-II (Wyatt Technology, Santa Barbara, CA, US) oraz refraktometr OptilaRex (Wyatt Technology, Santa Barbara, CA, US)** Analizę chromatograficzną próbek rozpuszczalnych w wodzie wykonano przy użyciu chromatografu żelowego wyposażonego w dwie kolumny (Shodex SB-806M i SB-802.5) termostatowane w 30°C. Jako eluent stosowano bufor fosforanowy o pH = 7 (NaCl - 100 $mmol \cdot L^{-1}$, NaH_2PO_4 - 25 $mmol \cdot L^{-1}$ i Na_2HPO_4 - 25 $mmol \cdot L^{-1}$) z szybkością przepływu 1,0 $mL \cdot min^{-1}$. Współczynnik dn/dc dla kwasu winylofosfonowego PVPA (0.144 $mL \cdot g^{-1}$) wyznaczono przy 620 nm używając refraktometru różnicowego DNDC-2010 (PSS). Analizy zostały wykonane na Uniwersytecie Paula Sabatier w Tuluzie przez autora rozprawy.

Tabela 19. Aparatura naukowo-badawcza wykorzystywana w trakcie realizacji badań, cd.

Lp.	Aparatura
	Różnicowy kalorymetr skaningowy (METTLER TOLEDO)
9.	Próbki o masie od 1 do 5 mg umieszczano w aluminiowych naczynkach. Rejestrację krzywych DSC wykonywano w zakresie temperatur od 50 do 450 °C, stosując szybkość nagrzewania 10 $K \cdot min^{-1}$. Eksperymenty prowadzono w atmosferze gazu obojętnego (Ar) o przepływie 200 $mL \cdot min^{-1}$.
	Termograwimetr (METTLER TOLEDO)
10.	Próbki o masie od 1 do 5 mg umieszczano w tyglach wykonanych z tlenku glinu. Krzywe TGA rejestrowano w zakresie temperatur od 50 do 1000 °C, stosując szybkość nagrzewania 10 $K \cdot min^{-1}$. Eksperymenty prowadzono w atmosferze gazu obojętnego (Ar) o przepływie 20 $mL \cdot min^{-1}$.
	Dyfraktometr SuperNova z detektorem CCD (Agilent Technologies)
11.	Pomiary wykonano używając dyfraktometru wyposażonego w mikroogniskujące źródło promieniowania rentgenowskiego Mo (Kα=0.7136 Å) w temperaturze 100K. Kryształy związków **17** i **18** otrzymano w wyniku powolnego odparowywania z metanolu w temperaturze pokojowej. Struktury krystaliczne rozwiązano przy użyciu programu olex2.solve i udokładniono za pomocą programów olex2.refine lub ShelXL. Pomiary zostały wykonane w Instytucie Chemii UwB przez dr Beatę Kalską-Szostko (PXRD) oraz dr Sławomira Wojtulewskiego (XRD).
	Transmisyjny mikroskop elektronowy Tecnai G2 X-TWIN lub Hitachi HT7700
12.	Próbki do pomiaru przygotowywano umieszczając kroplę wodnej lub organicznej zawiesiny cząstek na siatkach miedzianych lub siatkach miedzianych pokrytych folią węglową i pozostawiano do wyschnięcia na powietrzu lub w piecu o temperaturze 50°C. Analizy zostały wykonane: w Instytucie Chemii UwB przez mgr Iwonę Misztalewską-Turkowicz lub na Uniwersytecie w Tuluzie przez autora rozprawy.

Tabela 19. Aparatura naukowo-badawcza wykorzystywana w trakcie realizacji badań, cd.

Lp.	Aparatura
	Skaningowy mikroskop elektronowy FEI FP2017/12 Inspect z przystawką Ametek EDAX Octane Pro
13.	Cienką warstwę próbki umieszczano na taśmie węglowej i pokrywano 5 nm warstwą złota i pozostawiano do wyschnięcia na powietrzu lub w piecu o temperaturze 50°C. Analizy zostały wykonane w Instytucie Chemii UwB przez mgr Iwonę Misztalewską-Turkowicz.
	Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Ltd, UK)
14.	Pomiary wykonywano wykorzystując aparat wyposażony w laser He-Ne 4 mW (λ = 633 nm) i termoelektryczny kontroler temperatury. Pomiary wykonywano dla układów koloidalnych cząstek w wodzie dejonizowanej o stężeniu od 0,05 % do 0,1 %.
	Magnetometr Quantum Design MPMS 5XL SQUID
15.	Pomiary namagnesowania próbek w funkcji zewnętrznego pola magnetycznego (±10 kOe) wykonano w zakresie temperatur od 5 do 400K. Pomiary magnetyczne M(T) prowadzono w zakresie temperatur 5 - 400K w polu magnetycznym 100 Oe. Pomiary przeprowadzono w trybie chłodzenia próbki w zewnętrznym polu magnetycznym (FC) oraz bez udziału zewnętrznego pola magnetycznego (ZFC). Analizy zostały wykonane w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego przez dr Annę M. Majcher.
	Testy aktywności hemolitycznej
16.	Testy aktywności hemolitycznej przeprowadzono używając krwinek czerwonych (RBC) człowieka zawieszonych w buforze fosforanowym o hematokrycie ~5%. RBC inkubowano z badanymi związkami (o stężeniu od 0 do 1000 μg/ml) przez 1h w temp. 37°C, a następnie odwirowano (2500 rpm, 15 min). Stężenie hemoglobiny w supernatancie monitorowano wykonując pomiar absorbancji przy 540 nm. Analizy zostały wykonane w Samodzielnej Pracowni Technik Mikrobiologicznych i Nanobiomedycznych UMB przez dr Katarzynę Niemirowcz.

Tabela 19. Aparatura naukowo-badawcza wykorzystywana w trakcie realizacji badań, cd.

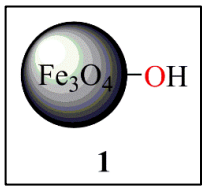
Lp.	Aparatura
17.	**Aparat do pomiaru temperatury topnienia MP70 (METTLER TOLEDO)**
18.	**Myjka ultradźwiękowa Sonic 3 (Polsonic)**
19.	**Dejonizator Simplicity Water Purification System (Miliphore)**

*Analizy, przy których nie podano wykonawcy, zostały przeprowadzone samodzielnie przez autorkę rozprawy doktorskiej.

Wszystkie odczynniki i rozpuszczalniki stosowane w trakcie wykonywania badań zawartych w niniejszej rozprawie doktorskiej zakupiono w Sigma-Aldrich lub Avantor Performance Materials Poland S.A. Rozpuszczalniki stosowane do przeprowadzenia reakcji chemicznych oraz rozdziałów chromatograficznych były destylowane lub, jeśli istniała taka potrzeba, suszone według standardowych procedur.[297] Do separacji magnetycznej stosowano magnes neodymowy NdFeB (NeoDeltaMagnet NE7550).

ROZDZIAŁ 7 Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych metodą „szczepienia od”

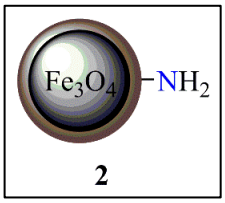
7.1. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych Fe_3O_4 (1)



1

Nanocząstki żelaza(II) i (III) otrzymano zgodnie z opisaną procedurą.[208] Przygotowano roztwory chlorku żelaza(III) (200 mL, 0,1 mol·dm^{-3}) i chlorku żelaza(II) (200 mL, 0,05 mol·dm^{-3}) w wodzie dejonizowanej, które odtleniono przepuszczając argon przez 30 minut. Roztwór chlorku żelaza(II) wkroplono do roztworu chlorku żelaza(III) i ogrzano w łaźni ultradźwiękowej do temperatury 70ºC. Następnie dodano wodny roztwór amoniaku (8 mL, 25%) uzyskując pH = 11 i mieszano przez 30 minut w temperaturze 75ºC. Po ochłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej, wytrącone nanocząstki odseparowano od roztworu za pomocą magnesu neodymowego. Cykl dyspergowania w wodzie i magnetycznej separacji zastosowano kilkukrotnie. Oczyszczone nanocząstki wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując brunatny proszek (2,2 g, 88%). **Fe_3O_4** (1) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3429 (O-H), 546 (Fe-O).

7.2. Otrzymywanie cząstek Fe_3O_4@SiO_2-NH_2 (2)



2

Nanocząstki magnetyczne **1** (1 g) zdyspergowano w etanolu (2 L) poprzez sonikację w łaźni ultradźwiękowej (2h). Następnie mieszaninę przeniesiono do reaktora wyposażonego w mieszadło mechaniczne, odtleniono, dodano wodny roztwór amoniaku (2 mL, 25%) i mieszano przez 1h. Do zawiesiny wkroplono APTMS (3-aminopropylotrimetoksysilan) (0,75 mL, 4,3 mmol) i mieszano w atmosferze argonu w temperaturze pokojowej. Parametrem, który optymalizowano był czas reakcji, dlatego po określonym czasie reakcji (2h, 4h, 6h i 24h) pobierano próbkę (250 mL) mieszaniny. Produkty **2a-2d** odseparowano magnetycznie, przemyto etanolem (3 x 100 mL) i wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC. **Fe_3O_4@SiO_2-NH_2** (2b) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3500-3200 (N-H), 2925 (C-H), 2870 (C-H), 1115 (Si-O), 1025 (Si-O-Si), 552 (Fe-O).

Miareczkowanie kwasowo-zasadowe

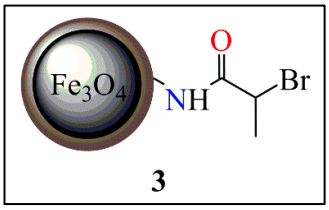
Ilość grup aminowych obecnych na powierzchni nanocząstek pokrytych powłoką aminosiloksanową została określona na podstawie wyników miareczkowania pH-metrycznego. Nanocząstki **2a-2d** (100 mg) zawieszono w mianowanym roztworze kwasu solnego (50 mL, 0,01mol·dm^{-1}) sonikując przez 15 minut w łaźni ultradźwiękowej.

Następnie pobrano 5 mL próbki i miareczkowano mianowanym roztworem wodorotlenku sodu (0,005mol/dm^3). Punkt końcowy miareczkowania wyznaczono z wykresu drugiej pochodnej funkcji $pH = f(V)$, czyli $\left(\frac{\delta^2 pH}{\delta V}\right) = f(V)$. Miareczkowanie każdej próbki powtórzono trzykrotnie, wyniki uśredniono i zestawiono w Tabeli 20.

Tabela 20. Wyniki miareczkowania pH-metrycznego cząstek magnetycznych pokrytych powłoką aminosiloksanową.

Numer próbki	Czas reakcji	V_{PK} [mL]	Ilość grup aminowych [mmol/g]
2a	2h	8,4	0,8
2b	4h	8,6	0,7
2c	6h	8,6	0,7
2d	24h	8,4	0,8

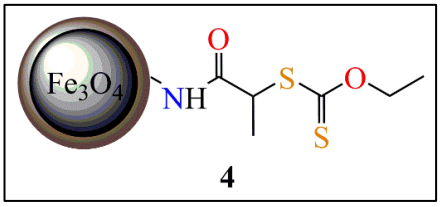
7.3. Otrzymywanie cząstek Fe_3O_4@SiO_2-Br (3)



3

Nanocząstki magnetyczne pokryte powłoką aminosiloksanową Fe_3O_4@SiO_2-NH_2 **2b** (0,53 g) zdyspergowano w bezwodnym THF (200 mL) sonikując przez 30 minut w łaźni ultradźwiękowej. Następnie w kolbie z zawiesiną umieszczono mieszadło mechaniczne, dodano trietyloaminę (2,6 mL, 18,8 mmol) i wkroplono roztwór bromku kwasu 2-bromopropionowego (2 mL, 18,8 mmol) w THF (50 mL). Reakcję prowadzono przez 24h w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego. Produkt odseparowano magnetycznie, przemyto metanolem (3 x 50 mL) i wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując 0,535 g brunatnego proszku. **Fe_3O_4@SiO_2-Br** (3) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3500-3200 (N-H), 2926 (C-H), 2867 (C-H), 1743 (C=O), 1646 (N-H), 1115 (Si-O), 1031 (Si-O-Si), 552 (Fe-O).

7.4. Otrzymywanie cząstek Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt (4)



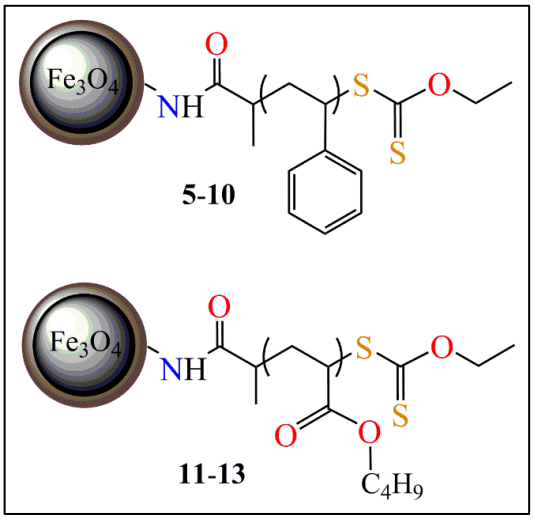
4

a. Synteza ditiowęglanu etylowo-potasowego. Wodorotlenek potasu (21 g, 0,375 mol) rozpuszczono w etanolu (60 g, 76 mL) i umieszczono wraz z elementem mieszającym w kolbie okrągłodennej (250 mL) pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 1h. Po ochłodzeniu w łaźni lodowej, powoli wkroplono disiarczek węgla (28,5g, 22,6 mL, 0,375 mol) obserwując wytrącenie żółtego osadu. Osad odsączono i przemyto trzema porcjami

eteru dietylowego (3 x 20 mL). Produkt oczyszczono przez krystalizację z etanolu. Uzyskano 41 g czystego ditiowęglanu etylowo-potasowego z wydajnością 68%.

b. Synteza cząstek **4**. Cząstki magnetyczne **3** (0,5 g) zdyspergowano w etanolu (50 mL) sonikując w łaźni ultradźwiękowej przez 15 minut. Następnie porcjami dodano ditiowęglan etylowo-potasowy (0,5 g, 3,1 mmol) i mieszano przez 18h w temperaturze pokojowej. Produkt reakcji odseparowano magnetycznie, przemyto etanolem (3 x 50 mL), a następnie wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując 0,48 g brunatnego proszku. **Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt** (4) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3500-3200 (N-H), 2927 (C-H), 2870 (C-H), 1742 (C=O), 1646 (N-H), 1214 (C-O-C), 1111 (Si-O), 1044 (S-C-S), 552 (Fe-O).

7.5. Polimeryzacja RAFT/MADIX handlowo dostępnych monomerów inicjowana na powierzchni cząstek Fe_3O_4@SiO_2-SC(S)OEt (5-13)

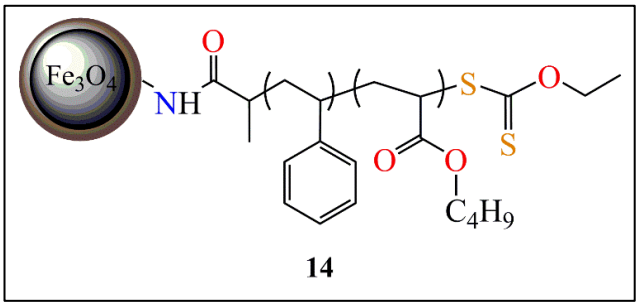


Cząstki magnetyczne **4**, monomer (styren lub akrylan butylu) oraz rozpuszczalnik umieszczono w kolbie okrągłodennej (10 mL), odtleniono, a następnie sonikowano w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Kolbę z mieszaniną przeniesiono do łaźni olejowej o odpowiedniej temperaturze i dodano porcjami inicjator polimeryzacji (AIBN). Po określonym czasie (od 2h do 24h) reakcje przerywano dodając rozpuszczalnik i magnetycznie separując produkt. Cykl dyspergowania w rozpuszczalniku i magnetycznego separowania powtórzono kilkukrotnie celem wymycia nieprzereagowanego monomeru oraz łańcuchów polimerowych niezwiązanych z powierzchnią nanocząstek. Produkty reakcji wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując osady o barwie od jasnobrunatnej do ciemnobrunatnej. W Tabeli 21 zestawiono dane eksperymentalne dotyczące przeprowadzonych reakcji polimeryzacji. **Fe_3O_4@Si-PS** (5-10) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3365 (N-H), 3058, 3024 (Ar-H), 2918, 2848 (C-H), 1600, 1491, 1450 (C=C), 1111 (Si-O), 1027 (Si-O-Si), 695 (C-H), 573 (Fe-O). **Fe_3O_4@Si-PBuA** (11-13) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3360 (N-H), 2928, 2869, (C-H), 1731 (C=O), 1115 (Si-O), 1034 (Si-O-Si), 557 (Fe-O).

Tabela 21. Zestawienie danych eksperymentalnych dotyczących reakcji polimeryzacji przeprowadzonych na cząstkach **4**.

Nazwa próbki	4 [mg]	Monomer	AIBN	R [mL]	T [ºC]	t [h]	Δm [%]
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(5)**	50	1,5 mL 13 mmol	5 mg 0,03 mmol	-	80	2	-
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(6)**	50	1,5 mL 13 mmol	5 mg 0,03 mmol	-	80	6	13
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(7)**	50	1,5 mL 13 mmol	5 mg 0,03 mmol	-	80	24	52
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(8)**	50	1,5 mL 13 mmol	5 mg 0,03 mmol	toluen 1 mL	80	2	-
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(9)**	50	1,5 mL 13 mmol	5 mg 0,03 mmol	toluen 1 mL	80	6	10
Fe_3O_4@SiO_2-PS **(10)**	50	1,5 mL 13 mmol	5 mg 0,03 mmol	toluen 1 mL	80	24	24
Fe_3O_4@SiO_2-PBuA **(11)**	50	1 mL 7 mmol	4 mg 0,01 mmol	THF 1 mL	60	1	-
Fe_3O_4@SiO_2-PBuA **(12)**	50	1 mL 7 mmol	4 mg 0,01 mmol	THF 1 mL	60	2	13
Fe_3O_4@SiO_2-PBuA **(13)**	50	1 mL 7 mmol	4 mg 0,01 mmol	THF 1 mL	60	4	20

7.6. Kopolimeryzacja blokowa akrylanu butylu (14)

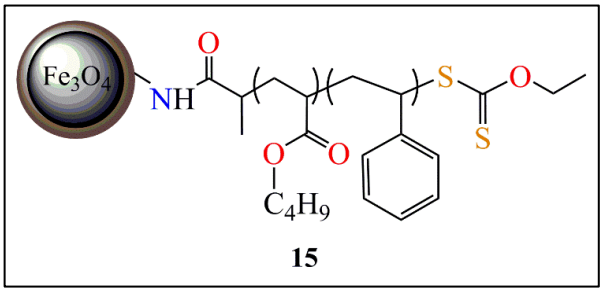


14

Cząstki magnetyczne **5** (25 mg), akrylan butylu (1 mL, 7 mmol) i THF (1 mL) umieszczono w kolbie okrągłodennej (10 mL), odtleniono i sonikowano w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Następnie kolbę z mieszaniną reakcyjną umieszczono w łaźni olejowej o temperaturze 60ºC i dodano porcjami AIBN (4 x 1 mg, 0,024 mmol). Po 24h reakcję przerwano poprzez dodanie rozpuszczalnika i magnetyczną separację produktu. Cykl dyspergowania w rozpuszczalniku i magnetycznego separowania powtórzono kilkukrotnie celem wymycia nieprzereagowanego monomeru oraz łańcuchów polimerowych niezwiązanych z powierzchnią nanocząstek. Produkt reakcji wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując osad o brunatnej barwie (22 mg, Δm = 10%). **Fe_3O_4@SiO_2-PS-*b*-PBuA** (14) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3362 (N-H), 3024 (Ar-H),

2916, 2850 (C-H), 1730 (C=O), 1450 (C=C), 1114 (Si-O), 1027 (Si-O-Si), 619 (C-H), 569 (Fe-O).

7.7. Kopolimeryzacja blokowa styrenu (15)



15

Cząstki **11** (25 mg) i styren (1 mL, 8,7 mmol) umieszczono w kolbie okrągłodennej (10 mL), odtleniono i sonikowano w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Następnie kolbę z mieszaniną reakcyjną umieszczono w łaźni olejowej o temperaturze 80ºC i dodano AIBN (4 x 1 mg, 0,024 mmol). Po 24h reakcję przerwano poprzez dodanie rozpuszczalnika a produkt separowano magnetycznie. Cykl dyspergowania w rozpuszczalniku i separowania za pomocą magnesu powtórzono kilkukrotnie celem wymycia nieprzereagowanego monomeru oraz łańcuchów polimerowych niezwiązanych z powierzchnią cząstek. Produkt reakcji wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując osad o brunatnej barwie (21,6 mg, Δm = 8%). **Fe_3O_4@SiO_2-PBuA-*b*-PS** (15) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3360 (N-H), 3030 (Ar-H), 2920, 2850 (C-H), 1730 (C=O), 1451 (C=C), 1113 (Si-O), 1025 (Si-O-Si), 619 (C-H), 569 (Fe-O).

7.8. Rozpuszczanie rdzeni magnetycznych (5a-7a, 11a-13a)

Do fiolek zawierających nanocząstki **5**, **6**, **7**, **11**, **12** i **13** dodano stężonego kwasu fluorowodorowego (2 mL) i wytrząsano przez 24h. Do każdej fiolki dodano wodę destylowaną (20 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 20 mL). Połączone fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4, przefiltrowano i odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej pod zredukowanym ciśnieniem. Masy cząstek poddanych procesowi oraz uzyskanych frakcji polimerowych umieszczono w Tabeli 22.

Tabela 22. Masy cząstek **5-7** i **11-13** poddanych procesowi rozpuszczania rdzeni oraz uzyskanych frakcji polimerowych.

Nazwa próbki	m^a [mg]	m^b [mg]
5a	41,0	2,5
6a	40,5	6,2
7a	43,5	12,1

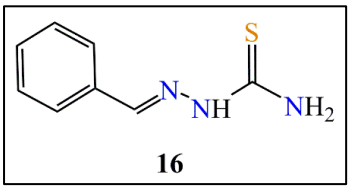
Tabela 22. Masy cząstek **5-7** i **11-13** poddanych procesowi rozpuszczania rdzeni oraz uzyskanych frakcji polimerowych, cd.

Nazwa próbki	m^a [mg]	m^b [mg]
11a	30,0	5
12a	30,0	29
13a	28,0	36

[a]Masa próbki poddanej działaniu kwasu fluorowodorowego.
[b]Masa próbki uzyskana po ekstrakcji.

7.9. Synteza monomerów (17, 18)

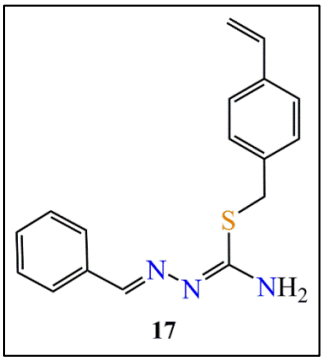
7.9.1. Synteza tiosemikarbazonu benzaldehydu (16)



16

Benzaldehyd (6,1 mL, 60 mmol, 1,1 ekw.) wkroplono do roztworu tiosemikarbazydu (5 g, 55 mmol, 1 ekw.) w bezwodnym etanolu (200 mL). Reakcję prowadzono przez 60h w temperaturze pokojowej. Następnie rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za stosując krystalizację z octanu etylu. Otrzymano 4,1 g żółtego proszku z wydajnością 82%. ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO, Me_4Si): 11,41 (s, 1H, =N-NH), 8,19 (d, J = 42 Hz, 2H, NH_2), 8,04 (s, 1H, -CH=N-), 7,82 (m, 2H, H_{Ar}), 7,38 (t, J = 3.29 Hz, 3H, H_{Ar}). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, DMSO, Me_4Si): 178,0 (C=S), 142,4 (CH), 134,2 (C), 129,8 (CH), 128,7 (2CH), 127,3 (2CH). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3399, 3229, 3140 (NH), 3017 (CH_{Ar}), 2975 (=CH), 1599, 1583 (NH), 1523, 1468 (SCN), 1446 ($C=C_{Ar}$), 1372 (CH), 1282, 1224, 1098 (CN), 1054 (C=S), 948, 868, 817 (CH_{Ar}), 759, 686, 611, 539 (CS). Analiza elementarna (CHNS) - wartości obliczone dla $C_8H_9N_3S$: 53,61 (C), 5,06 (H), 23,44 (N), 17,89 (S); wartości wyznaczone eksperymentalnie: 53,88 (C), 5,01 (H), 23,11 (N), 18,03 (S).

7.9.2. Synteza winylowej pochodnej tiosemikarbazonu benzaldehydu (17)

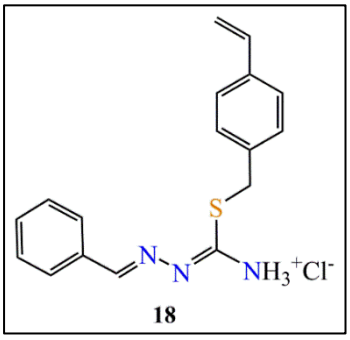


17

Tiosemikarbazon benzaldehydu (4 g, 22 mmol, 1 ekw.) rozpuszczono w bezwodnym etanolu (200 mL), po czym dodano 4-chlorometylostyren (6,3 mL, 45 mmol, 2 ekw.). Reakcję prowadzono w obecności trietyloaminy i hydrochinonu przez 24h w temperaturze pokojowej, chroniąc przed światłem. Rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą

chromatografii MPLC oraz krystalizacji z n-heksanu i dichlorometanu. Otrzymano żółtawy produkt **17** z wydajnością 83% (5,4 g). m_p = 78,4-79,5°C. ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 8,43 (s, 1H, HC=N), 7,77 (m, 2H, H-Ar), 7,42 (m, 7H, H-Ar), 6,78 (m, 1H, CH=), 5,79 (d, J = 10.87 Hz, 1H, CH_2=), 5,26 (d, J = 10,85 Hz, 1H, CH_2=), 4,36 (s, 2H, CH_2-S). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 161,2 (C-S), 154,6 (CH), 136,9 (C), 136,6 (C), 136,3 (C), 135,0 (C), 130,0 (CH), 129,2 (CH), 128,5 (CH), 127,6 (CH), 126,4 (CH), 113,9 (CH_2), 34,1 (CH_2). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3473, 3362 (N-H), 3079, 3057, 3025 (H-Ar), 2936, 2895 (C-H), 1966, 1917, 1813 (Ar), 1604 (C=N), 1577, 1523 (N-H), 1489, 1446 (C=C_{Ar}), 1355, 1305 (C-H), 1197, 1172 (C-N), 902, 825, 756, 698 (H-Ar), 643 (C-S). Analiza elementarna (CHNS) - wartości obliczone dla $C_{17}H_{17}N_3S$: 69,12 (C), 5,8 (H), 14,22 (N), 10,85 (S); wartości wyznaczone eksperymentalnie: 69,03 (C), 5,66 (H), 13,40 (N), 10,84 (S). LC MS/MS (ESI) m/z: znaleziono 296,1220 $[C_{17}H_{17}N_3S+H]^+$; obliczono 296,1216.

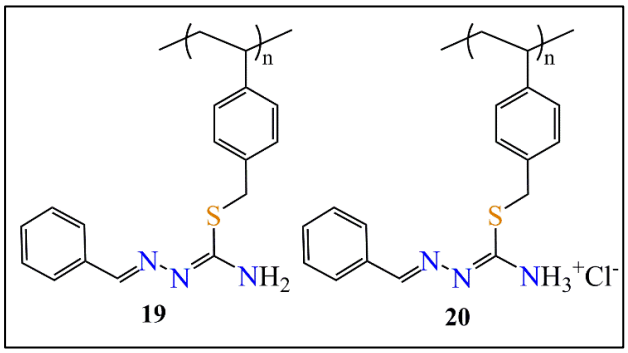
7.9.3. Synteza soli winylowej pochodnej tiosemikarbazonu benzaldehydu (18)



18

Roztwór HCl (1 M) wkroplono do roztworu BM w $CHCl_3$. Zaobserwowano wydzielenie się żółtego osadu. Produkt **18** krystalizowano z metanolu. m_p = 176,1-177,9°C. ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD, Me_4Si): 8,28 (s, 1H, HC=N), 7,78 (m, 2H, H-Ar), 7,38 (m, 7H, H_{Ar}), 6,78 (m, 1H, CH=), 5,77 (d, J = 17,65 Hz, 1H, CH_2=), 5,21 (d, J = 10,88 Hz, 1H, CH_2=), 4,29 (s, 2H, CH_2-S). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, CD_3OD, Me_4Si): 162,7 (C-S), 152,2 (CH), 136,6 (C), 136,1 (C), 133,4 (CH), 131,0 (CH), 129,3 (CH), 128,7 (CH), 126,4 (CH), 114,6 (CH_2), 34,1 (CH_2). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3362 (N-H), 3038 (H-Ar), 2971 (C-H), 1645 (C=N), 1581, 1511 (N-H), 1447, 1408 (C=C_{Ar}), 1135 (C-N), 1051, 758, 688 (H-Ar), 617 (C-S). Analiza CHNS - wartości obliczone dla $C_{18}H_{22}N_3SClO$: 59,41 (C), 6,09 (H), 11,55 (N), 8,81 (S); wartości wyznaczone eksperymentalnie: 59,48 (C), 5,57 (H), 11,50 (N), 9,06 (S).

7.10. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa monomerów **17** i **18** (19-20)



19 **20**

Roztwór monomeru w odpowiednim rozpuszczalniku umieszczono w kolbie okrągłodennej i odtleniano argonem przez 15 minut. Następnie kolbę umieszczono w łaźni olejowej i dodano porcjami AIBN. Reakcje prowadzono przez 24h w atmosferze gazu obojętnego.

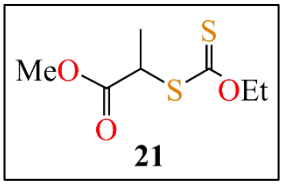
PM17 (19a, 19b, 19c) ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 8,10-7,90 (HC=N), 7,60-6,40 (H-Ar), 4,50-4,00 (-CH_2-S-), 2,00-1,00 (-CH-CH_2-). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3055 (H-Ar), 2922, 2852 (C-H), 1683 (C=N), 1605 (N-H), 1463 (C=C_{Ar}), 1280 (C-N), 726 (H-Ar), 694 (C-S). **PM18** (20a, 20b) ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD, Me_4Si): 8,20-8,00 (HC=N), 7,60-7,00 (H-Ar), 4,60-4,20 (-CH_2-S-), 1,8-0,80 (-CH-CH_2-). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3270 (N-H), 3055 (H-Ar), 2968, 2923, 2849 (C-H), 1635 (C=N), 1606, 1576 (N-H), 1449, 1373 (C=C_{Ar}), 1296 (C-N), 757 (C-Ar), 692 (C-S).

Tabela 23. Warunki polimeryzacji wolnorodnikowej monomerów **17** i **18**.

Nr próbki	Monomer	Rozpuszczalnik	AIBN	T [°C]	t [h]
19a	50 mg; 1,6 mmol	toluen 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	100	120
19b	50 mg; 1,6 mmol	THF 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	60	120
19c	50 mg; 1,6 mmol	etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	72
20a	50 mg; 1,6 mmol	metanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	60	120
20b	50 mg; 1,6 mmol	etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120

17 **18**

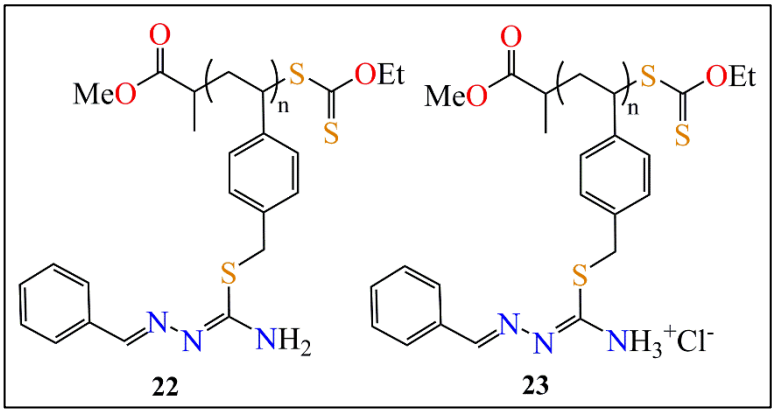
7.11. Synteza ditiowęglanu *O*-etylowo-*S*-(1-metoksykarbonylo)etylowego (21)



21

Ester metylowy kwasu 2-chloropropionowego (10 g, 82 mmol) rozpuszczono w bezwodnym acetonie (65 mL) i ochłodzono do temperatury 0°C. Następnie porcjami dodano ditiowęglan etylowo-potasowy (15 g, 93 mmol) w czasie 30 minut i mieszano przez 16h. Sól (KCl) wydzieloną w trakcie reakcji odsączono, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Związek oczyszczono za pomocą chromatografii DFC stosując układ rozwijający heksan : octan etylu (8 : 2). Otrzymano produkt **21** z wydajnością 78% (13,3 g). ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 4,65 - 4,59 (q, 2H, -O-CH_2-, J = 7,1 Hz), 4,41 - 4,35 (q, 1H, CH, J = 7,4 Hz), 3,74 (s, 3H, -O-CH_3), 1,55 (d, 3H, -CH_3, J = 7,4 Hz), 1,39 (t, 3H, -CH_3, J = 7,1 Hz). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 211,9 (C=S), 171,8 (C=O), 70,2 (CH_2), 52,6 (CH), 46,9 (CH_3), 16,8 (CH_3), 13,6 (CH_3). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 2932, 2860 (C-H), 1724 (C=O), 1265 (C–O), 1048 (C=S), 862 (C–S).

7.12. Polimeryzacja RAFT/MADIX monomerów **17** i **18** (22-23)



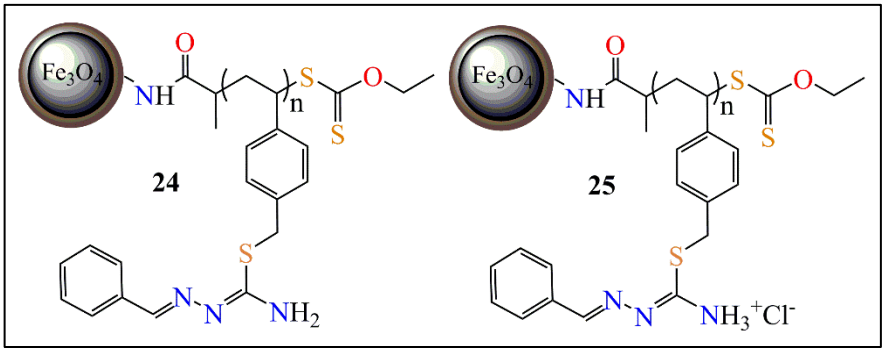
Ditiowęglan **21**, monomer i rozpuszczalnik umieszczono w kolbie i odtleniono przepuszczając argon przez 15 minut. Kolbę umieszczono w łaźni olejowej i dodano porcjami AIBN. Reakcję prowadzono przez 24h w atmosferze gazu obojętnego. **PM17-SC(S)OEt** (22a, 22b) ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, DMSO, Me_4Si): 8,10-7,90 (HC=N), 7,60-7,30 (H-Ar), 4,60-4,20 (-S-CH_2-), 3,77 (-O-CH_3), 1,55-0,86 (-CH_2-CH-). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3055, 3023 (H-Ar), 2924, 2853 (C-H), 1728 (C=O), 1682 (C=N), 1605 (N-H), 1445 (C=C_{Ar}), 1230 (C-N), 1172 (C=S), 727 (H-Ar), 694 (C-S). **PM18-SC(S)OEt** (23) ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, CD_3OD, Me_4Si): 8,10-7,80 (HC=N), 7,60-7,10 (H-Ar), 4,50-4,00 (-S-CH_2-), 3,76 (-O-CH_3), 1,50-0,90 (-CH_2-CH-). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3140 (N-H), 3043 (H-Ar), 2973, 2924, 2854 (C-H), 1732 (C=O), 1635 (C=N), 1606, 1576 (N-H), 1449, 1373 (C=C_{Ar}), 1285 (C-N), 1226 (C=S), 757, 726 (C-Ar), 692 (C-S).

Tabela 24. Warunki polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18**.

Numer próbki	Monomer		CTA 21	R*	AIBN	T [°C]	t [h]
22a	**17**	100 mg; 0,3 mmol	7 mg; 0,03 mmol	toluen 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,93 mmol	100	120
22b		100 mg; 0,3 mmol	7 mg; 0,03 mmol	etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120
23	**18**	100 mg; 0,3 mmol	7 mg; 0,03 mmol	etanol 1,5 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120

*R – rozpuszczalnik.

7.13. Polimeryzacja monomerów **17** i **18** na powierzchni cząstek **4** (24-25)



Mieszaninę cząstek **4**, monomeru **17** lub **18** oraz rozpuszczalnika sonikowano w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Następnie,

kolbę z mieszaniną przeniesiono do łaźni olejowej o odpowiedniej temperaturze i dodano inicjator (AIBN). Reakcje prowadzono przez 48h w atmosferze gazu obojętnego. Produkt oddzielono od roztworu i oczyszczono wykorzystując separację magnetyczną. Cykl dyspergowania w rozpuszczalniku i magnetycznego separowania powtórzono kilkukrotnie celem wymycia nieprzereagowanego monomeru oraz łańcuchów polimerowych niezwiązanych z powierzchnią nanocząstek. Produkty reakcji wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując osady o brunatnej barwie. **Fe_3O_4@SiO_2-PM17** (24a) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3323 (N-H), 3052, 3023 (H-Ar), 2982, 2929 (C-H), 1663 (C=N), 1605 (N-H), 1453 (C-H), 1110 (Si-O), 1018 (C=S), 726 (H-Ar), 693 (C-S), 565 (Fe-O). **Fe_3O_4@SiO_2-PM18** (25) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3332 (N-H), 3065 (H-Ar), 2921, 2850 (C-H), 1646 (C=N), 1534 (N-H), 1444 (C-H), 1113 (Si-O), 1042 (C=S), 567 (Fe-O).

Tabela 25. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18** na cząstkach magnetycznych **4**.

Próbka	**Monomer**		**4**	**R***	**AIBN**	**T [°C]**	**t [h]**	**Δm [%]**
24a	**17**	100 mg; 0,3 mmol	100 mg	toluen 2 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	35
24b		100 mg; 0,3 mmol	100 mg	etanol 2 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	-
25	**18**	100 mg; 0,3 mmol	100 mg	etanol 2 mL	5 x 3 mg; 0,09 mmol	80	120	-

*R – rozpuszczalnik; **Przyrost masy wyznaczony grawimetrycznie.

7.14. Kompleksowanie jonów palladu(II) przez monomery **17** i **18** (26, 27)

Roztwór octanu palladu w chlorku metylenu ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$ $mol \cdot dm^{-3}$) powoli wkroplono do roztworu monomeru **17** lub **18** w metanolu ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$ $mol \cdot dm^{-3}$). Otrzymane mieszaniny **26** i **27** poddano analizom UV-Vis oraz spektrofluorymetrii. Produkt **26** FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3432, 3287 (N-H), 30571 (H-Ar), 2977, 2831 (C-H), 1908, 1827, 1679 (H-Ar), 1597 (C=O), 1513 (N-H), 1442 ($C=C_{Ar}$), 1351 (C-H), 754 (H-Ar), 692 (C-S). Produkt **27** FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3278 (N-H), 3046 (H-Ar), 2947, 2878 (C-H), 1718 (C=O), 1601 (C=O), 1522 (N-H), 1441, 1407 ($C=C_{Ar}$), 1185 (C-N), 1032, 917, 847, 752 (H-Ar), 694 (C-S).

7.15. Kompleksowanie jonów palladu(II) przez cząstki 24a i 25 (28, 29)

Przygotowano zawiesiny cząstek Fe_3O_4@SiO_2-PM17 (24a) oraz Fe_3O_4@SiO_2-PBMS (25) w chlorku metylenu (1 $mg \cdot mL^{-1}$) poprzez sonikację w łaźni ultradźwiękowej. Następnie do

zawiesin wkroplono roztwór octanu palladu(II) w chlorku metylenu ($2{,}5 \cdot 10^{-5}$ mol·dm^{-3}) i wytrząsano przez 24h. Produkty **28** i **29** odseparowano magnetycznie i przepłukano kilkukrotnie rozpuszczalnikiem w celu usunięcia nieskompleksowanych jonów palladu i wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60°C. **Fe_3O_4@SiO_2-PM17-Pd** (28) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3435 (N-H), 3055, 3023 (H-Ar), 2976, 2935, 2861 (C-H), 1603 (C=O), 1533 (N-H), 1417 (C-O), 1116 (Si-O), 1036 (C=S), 691 (C-S), 557 (Fe-O). **Fe_3O_4@SiO_2-PM18-Pd** (29) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3440 (N-H), 2976, 2931 (C-H), 1624 (C=N), 1536 (N-H), 1443 (C-H), 1410 (C-O), 1118 (Si-O), 1039 (C=S), 691 (C-S), 551 (Fe-O).

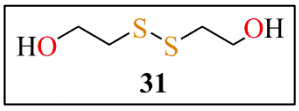
7.16. Otrzymywanie złotej powłoki wokół cząstek magnetycznych Fe_3O_4@Au (30)

30

Procedura pokrywania powierzchni nanocząstek złotem została zaadoptowania z opublikowanej pracy.[248] Nanocząstki magnetyczne **1** (0,6 g) zdyspergowano w wodzie dejonizowanej (300 mL) sonikując w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Do zawiesiny dodano wodny roztwór $HAuCl_4$ (180 mL, 0,01 mol·dm^{-3}) i sonikowano przez kolejnych 15 minut. Następnie wkroplono świeżo przygotowany wodny roztwór $NaBH_4$ (220 mL, 0,025 mol·dm^{-3}) i sonikowano przez 15 min. Nanocząstki Fe_3O_4@Au oddzielono od roztworu wykorzystując separację magnetyczną, przemyto wodą dejonizowaną i metanolem, a następnie wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC otrzymując brunatny proszek. **Fe_3O_4@Au** (30) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3405 (O-H), 553 (Fe-O).

7.17. Synteza mediatora polimeryzacji RAFT/MADIX (33)

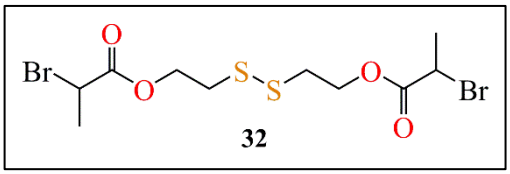
7.17.1. Synteza związku **31**



31

2-Merkaptoetanol (2,7 mL, 38,5 mmol) rozpuszczono w chlorku sulfurylu (1,6 mL, 19 mmol) i mieszano przez 10 minut w temperaturze pokojowej. Nadmiar chlorku sulfurylu odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono wykonując chromatografię kolumnową (heksan:octan etylu 6:4). Otrzymano żółty olej (1,57 g, 54%). ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 3,89 (4H, t, J = 5,9), 2,88 (4H, t, J = 5,9). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 60,3 (-CH_2-O-), 41,2 (-CH_2-S-). FT IR (ν_{max}, $CHCl_3$, cm^{-1}): 3412 (O-H), 2931, 2879 (C-H), 1465 (C-H), 1402 (O-H), 1056 (C-O).

7.17.2. Synteza związku **32**

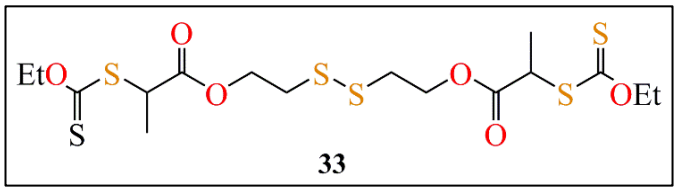


32

Kwas 2-bromopropionowy (2 mL, 18,8 mmol, 2 ekw.) wkroplono do roztworu związku 30 (1,45 g, 9,4 mmol, 1 ekw.) i trietyloaminy

(2,6 mL, 18,8 mmol, 2 ekw.) w suchym dichlorometanie (10 mL). Reakcję prowadzono przez 8h w temperaturze pokojowej w atmosferze gazu obojętnego. Następnie, do mieszaniny reakcyjnej dodano wody (30 mL) i ekstrahowano dichlorometanem (3 x 30 mL). Połączone fazy organiczne przemyto 5% roztworem węglanu potasu i wodą, a następnie wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Osad odsączono a rozpuszczalnik odparowano na wyparce próżniowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii żelowej (heksan:octan etylu 9:1) otrzymując żółty olej (1,92 g, 48%). ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 4,43 – 4,34 (6H, m, -CH-C(O)-, -CH_2-O-), 2,95 (4H, t, J = 7,0 Hz, -CH_2-S-), 1,81 (6H, d, J = 7,0 Hz). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 169,9 (-C(O)-), 63,4 (-CH_2-O), 39,7 (-CH-), 36,6 (-CH_2-S-), 21,5 (-CH_3). FT IR (ν_{max}, $CHCl_3$, cm^{-1}): 2930, 2890 (C-H), 1740 (C=O), 1157 (C-O), 1074 (C-O).

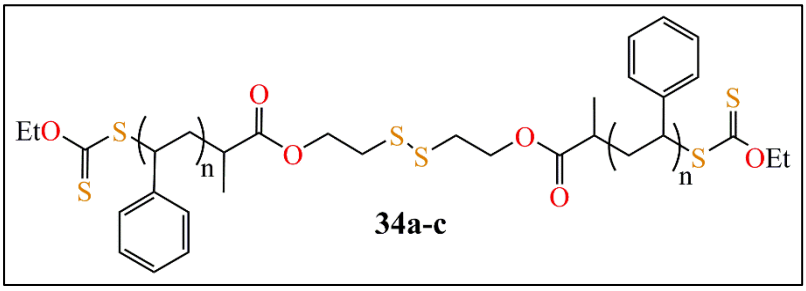
7.17.3. Synteza związku **33**



33

Ditiowęglan etylowo-potasowy (1,35 g, 8,6 mmol, 2 ekw.) dodano porcjami do roztworu związku **31** (1,8 g, 4,3 mmol, 1 ekw.) w acetonie (20 mL). Reakcję prowadzono przez 30 minut w temperaturze 0°C. Biały osad wytrącony w trakcie reakcji odfiltrowano, a pozostałość oczyszczono przez ekstrakcję w układzie woda-chlorek metylenu. Połączone fazy organiczne osuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, odfiltrowano i odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej pod zredukowanym ciśnieniem. Otrzymano 2,96 g (83%) czystego związku w postaci żółtego oleju. ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 4,65 – 4,59 (2H, k, J = 7,1 Hz, -CH_2-O-), 4,40 – 4,35 (6H, m, -CH-C(O)-, -CH_2-O-), 2,92 (2H, t, J = 6,5 Hz, -CH_2-S-), 1,56 (3H, d, J = 7,4 Hz, -CH_3), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz, -CH_3). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 211,8 (-C(S)-), 171,1 (-C(O)-), 70,2 (-CH_2-), 63,2 (-CH_2-O-), 46,7 (CH), 36,8 (-CH_2-S-), 16,7 (-CH_3), 13,6 (-CH_3). FT IR (ν_{max}, $CHCl_3$, cm^{-1}): 2961, 2939, 2874 (C-H), 1736 (C=O), 1047(C=S).

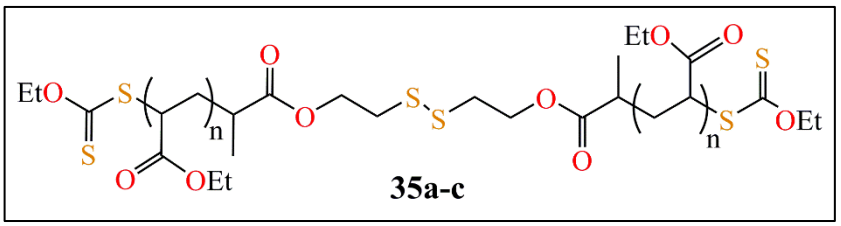
7.18. Polimeryzacja RAFT/MADIX styrenu z wykorzystaniem zsyntezowanego ditiowęglanu **33** (34a-c)



34a-c

W fiolkach umieszczono monomer, związek **33** oraz rozpuszczalnik (Tabela 26). Zawartość fiolek odtleniono przepuszczając argon przez 15 minut, a następnie umieszczono w łaźni olejowej o temperaturze 110°C i dodano AIBN. Reakcję prowadzono przez 48 godzin w atmosferze gazu obojętnego. Po zakończeniu reakcji produkty wytrącono w metanolu usuwając w ten sposób nieprzereagowany monomer oraz pozostałości inicjatora. Polimery poddano analizie ^{1}H NMR oraz chromatografii żelowej. **PS-SC(S)OEt** (34a-34c) ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 7,30-6,80 (H-Ar), 6,80-6,30 (H-Ar), 2,20-1,60 (-CH-), 1,60- 1,20 (-CH_2-). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3025 (H-Ar), 2929, 2854 (C-H), 1599, 1448 (C=C), 1023 (C=S).

7.19. Polimeryzacja RAFT/MADIX akrylanu etylu z wykorzystaniem zsyntezowanego ditiowęglanu **33** (35a-c)



35a-c

W fiolkach umieszczono monomer, związek **33** oraz rozpuszczalnik (Tabela 26). Zawartość fiolek odtleniono przepuszczając argon przez 15 minut, a następnie umieszczono w łaźni olejowej o temperaturze 60°C i dodano AIBN. Reakcję prowadzono przez 48 godziny w atmosferze gazu obojętnego. Po zakończeniu polimeryzacji rozpuszczalnik odparowano, a uzyskane produkty poddano analizom ^{1}H NMR i SEC. **PEtA-SC(S)OEt** (35a-35c) ^{1}H NMR δ_H (400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 3,90 - 4,10 (-CH_2-O-), 1,49 - 1,30 (-CH_2-), 0,99 - 0,90 (-CH_3). FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 2959, 2934, 2873 (C-H), 1730 (C=O), 1065 (C=S).

Tabela 26. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX z wykorzystaniem czynnika przeniesienia łańcucha **33**.

	Próbka	**CTA 33**	**Monomer**	**AIBN**	**Rozpuszczalnik**	**T [°C]**	**$M_{n,\,th}$* (g·mol^{-1})**	**$M_{n,\,SEC}$* (g·mol^{-1})**	**Đ**
34a	m [g]	0,02	0,21	0,008	-	110	5710	6050	1,8
	M [g/mol]	506	104	164	-				
	d [g/mL]	-	0,906	-	0,867				
	V [mL]	-	0,23	-	1,0				
	n [mmol]	0,04	2	0,05	-				
	ekw.	1	50	-	-				
34b	m [g]	0,02	0,42	0,008	-	110	10070	10920	1,9
	M [g/mol]	506	104	164	-				
	d [g/mL]	-	0,906	-	0,867				
	V [mL]	-	0,46	-	1,5				
	n [mmol]	0,04	4	0,05	-				
	ekw.	1	100	-	-				
34c	m [g]	0,02	0,83	0,008	-	110	18810	12810	1,9
	M [g/mol]	506	104	164	-				
	d [g/mL]	-	0,906	-	0,867				
	V [mL]	-	0,92	-	2,0				
	n [mmol]	0,04	8	0,05	-				
	ekw.	1	200	-	-				

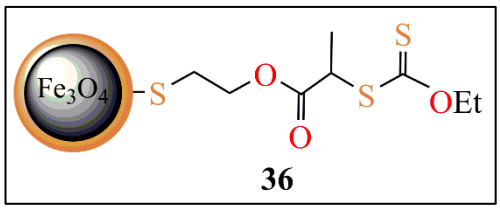
Tabela 26. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX z wykorzystaniem czynnika przeniesienia łańcucha **33**, cd.

	Próbka	**CTA 33**	**Monomer**	**AIBN**	**Rozpuszczalnik**	**T [°C]**	**$M_{n,\,th}$* (g·mol^{-1})**	**$M_{n,\,SEC}$* (g·mol^{-1})**	**Đ**
35a	m [g]	0,02	0,2	0,008	-	60	5510	6050	1,9
	M [g/mol]	506	100	164	-				
	d [g/mL]	-	1,09	-	0,883				
	V [mL]	-	0,18	-	1,0				
	n [mmol]	0,04	2	0,05	-				
	ekw.	1	50	-	-				
35b	m [g]	0,02	0,4	0,008	-	60	10510	10920	1,3
	M [g/mol]	506	100	164	-				
	d [g/mL]	-	1,09	-	0,883				
	V [mL]	-	0,37	-	1,5				
	n [mmol]	0,04	4	0,05	-				
	ekw.	1	100	-	-				
35c	m [g]	0,02	0,8	0,008	-	60	20510	12810	1,4
	M [g/mol]	506	100	164	-				
	d [g/mL]	-	1,09	-	0,883				
	V [mL]	-	0,73	-	2,0				
	n [mmol]	0,04	8	0,05	-				
	ekw.	1	200	-	-				

*$M_{n,\,th} = ([monomer]_0/[CTA]_0)\cdot K\cdot M(monomer) + M(CTA)$, K = 1, M_{CTA} = 506 g·mol^{-1}; M_{EtA} = 100 g·mol^{-1}; M_S = 104 g·mol^{-1}.

**Wartość wyznaczona na podstawie analizy SEC.

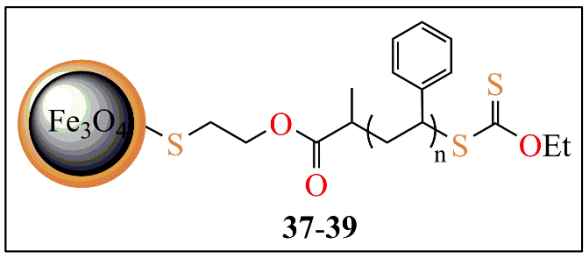
7.20. Immobilizacja ditiowęglanu **33** na cząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au (36)



36

Cząstki Fe_3O_4@Au **30** (0,4 g) zawieszono w metanolu (25 mL) sonikując w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Następnie do zawiesiny wkroplono roztwór ditiowęglanu **33** (0,21 g) w DCM (10 mL). Mieszaninę wytrząsano przez 24h w temperaturze pokojowej. Nanocząstki MNP@Au-SC(S)OEt oddzielono od roztworu wykorzystując separację magnetyczną, przemyto metanolem (2 x 30 mL) i dichlorometanem (2 x 30 mL), po czym wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC. Otrzymano 218 mg brązowego proszku. FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3343 (O-H), 2920 (C-H), 1728 (C=O), 1367 (C-N), 1218 (C-H), 1044 (C=S), 546 (Fe-O).

7.21. Polimeryzacja styrenu na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt (37-39)



37-39

Cząstki magnetyczne **36**, monomer oraz rozpuszczalnik (Tabela 27) umieszczono w kolbie okrągłodennej (10 mL), odtleniono, a następnie sonikowano w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Kolbę z mieszaniną przeniesiono do łaźni olejowej o odpowiedniej temperaturze (Tabela 27) i dodano porcjami inicjator polimeryzacji (AIBN). Po określonym czasie (od 2h do 24h) reakcje przerywano dodając rozpuszczalnik i magnetycznie separując produkt. Cykl dyspergowania w rozpuszczalniku i magnetycznego separowania powtórzono kilkukrotnie celem wymycia nieprzereagowanego monomeru oraz łańcuchów polimerowych niezwiązanych z powierzchnią nanocząstek. Produkty reakcji wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC uzyskując osady o barwie od jasnobrunatnej do ciemnobrunatnej.

Tabela 27. Zestawienie danych eksperymentalnych dotyczących reakcji polimeryzacji styrenu przeprowadzonych na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt (36).

Próbka	CTA 36	monomer	AIBN	toluen	T [°C]	czas [h]	m [mg]
37 Fe_3O_4@Au-PS	50 mg	0,5 mL 0,004 mmol	4 mg 0,024 mmol	1 mL	110	2	59
38 Fe_3O_4@Au-PS	51 mg	0,5 mL 0,004 mmol	4 mg 0,024 mmol	1 mL	80	6	75
39 Fe_3O_4@Au-PS	51 mg	0,5 mL 0,004 mmol	4 mg 0,024 mmol	1 mL	80	24	116

Fe_3O_4@Au-PS (37-39) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3058, 3024 (C_{Ar}-H), 2916, 2847 (C-H), 1599, 1490, 1448 (C=C), 1067 (C=S), 693 (C–H), 546 (Fe-O).

7.22. Rozpuszczanie rdzeni magnetycznych (37a-39a)

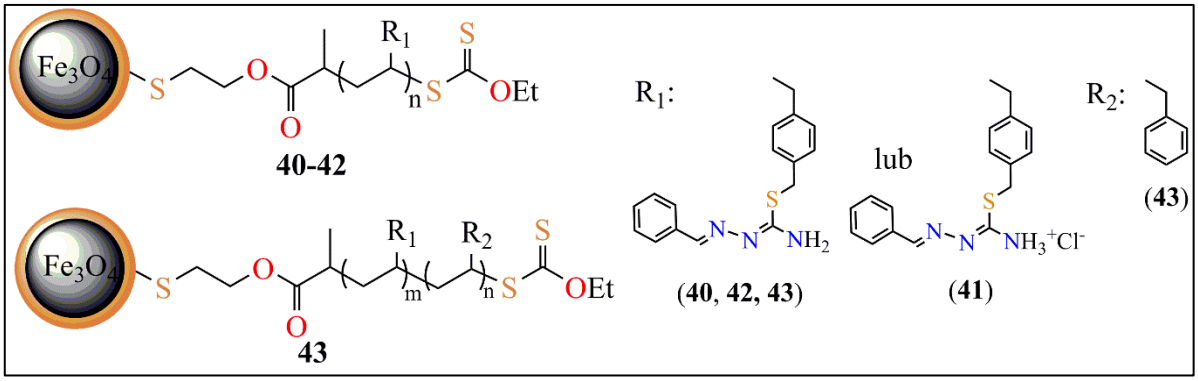
Do fiolek zawierających cząstki magnetyczne **37-39** dodano stężonego kwasu solnego (2 mL) i wytrząsano przez 24h. Do każdej fiolki dodano wodę destylowaną (20 mL) i ekstrahowano chlorkiem metylenu (3 x 20 mL). Połączone fazy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4, przefiltrowano i odparowano rozpuszczalnik na wyparce obrotowej pod zredukowanym ciśnieniem. Masy cząstek magnetycznych poddanych procesowi rozpuszczania oraz uzyskanych frakcji polimerowych umieszczono w Tabeli 28.

Tabela 28. Masy cząstek magnetycznych **37-39** poddanych procesowi rozpuszczania rdzeni oraz uzyskanych frakcji polimerowych **37a-39a**.

Nazwa próbki	m^a [mg]	m^b [mg]
37a	50	3,3
38a	51	7,1
39a	50	8,5

[a]Masa próbki poddana działaniu kwasu solnego.
[b]Masa próbki uzyskana po ekstrakcji.

7.23. Polimeryzacje zsyntezowanych monomerów **17** i **18** na cząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt (40-43)



Monomer oraz CTA **36** (Tabela 29) umieszczono w kolbie okrągłodennej, odtleniono przepuszczając Ar przez 15 minut, a następnie sonikowano w łaźni ultradźwiękowej przez 30 minut. Kolbę z mieszaniną przeniesiono do łaźni olejowej o odpowiedniej temperaturze i dodano porcjami inicjator polimeryzacji (AIBN). Po 144h reakcje przerwano dodając rozpuszczalnik i magnetycznie separując produkt. Cykl dyspergowania w rozpuszczalniku i magnetycznego separowania powtórzono kilkukrotnie celem wymycia

nieprzereagowanego monomeru oraz łańcuchów polimerowych niezwiązanych z powierzchnią nanocząstek. Produkty reakcji wysuszono w piecu próżniowym w temperaturze 60ºC. W Tabeli 29 zestawiono dane eksperymentalne dotyczące przeprowadzonych reakcji.

Tabela 29. Zestawienie danych eksperymentalnych dotyczących reakcji polimeryzacji styrenu przeprowadzonych na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt.

Próbka	CTA 36	monomer	AIBN	R [mL]	T [°C]	czas [h]	m [mg]
40 Fe_3O_4@ Au-PM17	51 mg	150 mg 0,5 mmol	15 mg 0,1 mmol	toluen 2 mL	80	144	63
41 Fe_3O_4@Au-PM18	56 mg	200 mg 0,6 mmol	15 mg 0,1 mmol	etanol 2 mL	80	144	110
42 Fe_3O_4@Au-PM17_2	50 mg	104 mg CMS 0,7 mmol 122 mg TSKB 0,7 mmol 0,1 mL Et_3N 0,7 mmol	15 mg 0,1 mmol	toluen 2 mL	80	144	56
43 Fe_3O_4@Au-PM17-s-PS	53 mg	100 mg BM 0,34 mmol 35 mg S 0,34 mmol	15 mg 0,1 mmol	toluen 2 mL	80	144	64

*R – rozpuszczalnik

Fe_3O_4@Au-PM17 (40) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3024 (C_{Ar}-H), 2921 (C-H), 1603 (NH), 1410 (CH), 1327 (C-N), 839 (N-H), 726 (C-S), 692 (CAr-H), 559 (Fe-O). **Fe_3O_4@Au-PM18** (41) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3019 (C_{Ar}-H), 2911 (C-H), 1666, 1605, 1507 (N-H), 1418 (C-H), 1325 (C-N), 828 (N-H), 691 (C_{Ar}-H), 559 (Fe-O). **Fe_3O_4@Au-PM17_2** (42) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3054 (C_{Ar}-H), 2918 (C-H), 1603, 1544 (N-H), 1404 (C-H), 1326 (C-N), 1235, 1017 (C-H), 843 (N-H), 725 (C-S), 691 (C_{Ar}-H), 554 (Fe-O). **Fe_3O_4@Au-PM17-s-PS** (43) FT IR (ν_{max}, cm^{-1}): 3056 (C_{Ar}-H), 2908 (C-H), 1605, 1549 (N-H), 1445 (C=C), 1397 (C-N), 1205, 1015 (C-H), 840 (N-H), 720 (C-S), 689 (C_{Ar}-H), 547 (Fe-O).

ROZDZIAŁ 8 Otrzymywanie nanohybryd polimerowo-nieorganicznych metodą formowania *in situ*

8.1. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych stabilizowanych kopolimerami blokowymi $PNIPAM_{24k}$-*b*-PAA_{10k} (44a-44f) oraz PEG_{6k}-*b*-PAA_{3k} (45a-45f)

Nanocząstki tlenków żelaza stabilizowane kopolimerami otrzymano metodą formowania *in situ*, czyli współstrącania jonów Fe^{2+} i Fe^{3+} w obecności kopolimerów blokowych. Przygotowano roztwór kopolimeru blokowego w wodzie dejonizowanej (0,1%). Sporządzono roztwór podstawowy heksahydratu chlorku żelaza(III) i tetrahydratu chlorku żelaza(II) w wodzie dejonizowanej (w stosunku molowym Fe(II) : Fe(III) = 1 : 2), a następnie metodą rozcieńczeń przygotowano roztwory soli żelaza o różnym stężeniu. Do 2 mL wodnego roztworu kopolimeru blokowego dodano 2 mL wodnego roztworu soli żelaza (o odpowiednim stężeniu) i mieszano w temperaturze 70°C w atmosferze gazu obojętnego. Po 10 minutach kroplami dodano wodny roztwór amoniaku (25%) do osiągnięcia pH = 11. Uzyskane roztwory koloidalne mieszano przez 30 minut w temperaturze 70°C, po czym schłodzono do temperatury pokojowej i analizowano.

Tabela 30. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@ PAA_{10k}-*b*-$PNIPAM_{24k}$ (44a-44f).

Nr próbki	C_{KP}* [mol·dm^{-3}]	C_{AA}** [mol·dm^{-3}]	C_{Fe} [mol·dm^{-3}]	$n_{AA} : n_{Fe}$	$m_{KP} : m_{Fe}$
44a	$2{,}9\cdot10^{-5}$	$4{,}1\cdot10^{-3}$	$1{,}02\cdot10^{-3}$	4 : 1	18 : 1
44b	$2{,}9\cdot10^{-5}$	$4{,}1\cdot10^{-3}$	$1{,}36\cdot10^{-3}$	3 : 1	13 : 1
44c	$2{,}9\cdot10^{-5}$	$4{,}1\cdot10^{-3}$	$2{,}04\cdot10^{-3}$	2 : 1	9 : 1
44d	$2{,}9\cdot10^{-5}$	$4{,}1\cdot10^{-3}$	$4{,}08\cdot10^{-3}$	1 : 1	4 : 1
44e	$2{,}9\cdot10^{-5}$	$4{,}1\cdot10^{-3}$	$8{,}16\cdot10^{-3}$	1: 2	2 : 1
44f	$2{,}9\cdot10^{-5}$	$4{,}1\cdot10^{-3}$	$1{,}63\cdot10^{-2}$	1 : 4	1 : 1

*C_{KP} = 0,1%; M = 34000 g·mol^{-1}

**$C_{AA} = C_{KP}\cdot DP_n(AA) = 4{,}01\cdot10^{-3}$ mol·dm^{-3}

Tabela 31. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@ PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k} (45a-45f).

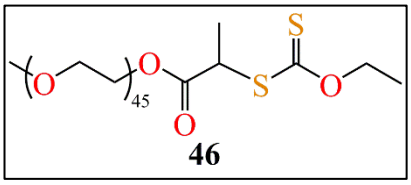
Nr próbki	C_{KP}* [mol·dm^{-3}]	C_{AA}** [mol·dm^{-3}]	C_{Fe} [mol·dm^{-3}]	$n_{AA} : n_{Fe}$	$m_{KP} : m_{Fe}$
45a	$1{,}1 \cdot 10^{-4}$	$4{,}6 \cdot 10^{-3}$	$1{,}15 \cdot 10^{-3}$	4 : 1	16 : 1
45b	$1{,}1 \cdot 10^{-4}$	$4{,}6 \cdot 10^{-3}$	$1{,}5 \cdot 10^{-3}$	3 : 1	12 : 1
45c	$1{,}1 \cdot 10^{-4}$	$4{,}6 \cdot 10^{-3}$	$2{,}3 \cdot 10^{-3}$	2 : 1	8 : 1
45d	$1{,}1 \cdot 10^{-4}$	$4{,}6 \cdot 10^{-3}$	$4{,}6 \cdot 10^{-3}$	1 : 1	4 : 1
45e	$1{,}1 \cdot 10^{-4}$	$4{,}6 \cdot 10^{-3}$	$9{,}2 \cdot 10^{-3}$	1: 2	2 : 1
45f	$1{,}1 \cdot 10^{-4}$	$4{,}6 \cdot 10^{-3}$	$1{,}8 \cdot 10^{-2}$	1 : 4	1 : 1

*C_{KP} = 0,1%; M = 9000 g·mol^{-1}

**$C_{AA} = C_{KP} \cdot DP_n(AA) = 4{,}6 \cdot 10^{-3}$ mol·dm^{-3}

8.2. Synteza makroczynników przeniesienia łańcucha PEG_{2k}-SC(S)OEt (46) oraz PEG_{5k}-SC(S)OEt (47)

8.2.1. Synteza makroczynnika PEG_{2k}-SC(S)OEt (46)

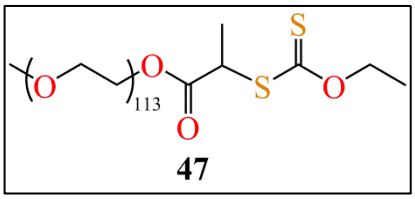


46

Substratem w syntezie makroczynnika PEG_{2k}-SC(S)OEt był handlowo dostępny polimer - α-metoksy-ω-hydroksy poli(glikol etylenowy) (PEG_{2k}-OH, $CH_3(OCH_2CH_2)_{45}OH$, M=2012 g·mol^{-1}). W kolbie umieszczono PEG_{2k}-OH (20 g, 0,01 mol), Et_3N (1,77 g, 0,03 mol) i CH_2Cl_2 (50 mL). Mieszaninę odgazowywano przez 10 minut przepuszczając argon i schłodzono do temperatury 0°C. Następnie kroplami dodano bromek kwasu 2-bromopropionowego (5,03 g, 2,44 mL, 0,023 mol). Reakcję prowadzono prze 20 h w temperaturze pokojowej. Biały osad, który powstał w trakcie reakcji (sól) odfiltrowano, a pozostałą mieszaninę przemyto nasyconym roztworem chlorku amonu (2 x 30 mL), nasyconym roztworem węglanu sodu (4 x 40 mL) i wodą (5 x 50 mL). Fazę organiczną osuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano i odparowano rozpuszczalnik. Otrzymano 17,2 g (80%) białego proszku PEG_{2k}-Br. Produkt (16,7 g, 7,64 mmol) umieszczono w kolbie okrągłodennej i rozpuszczono w chlorku metylenu. Następnie dodano ditiowęglan etylowo-potasowy (3,75 g, 23,4 mmol). Reakcje prowadzono przez 16h w temperaturze pokojowej. Połowę rozpuszczalnika odparowano na wyparce obrotowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Wytrącony biały osad (KBr) odfiltrowano i otrzymano lepka żółtą ciecz. Produkt wytrącono z pentanu (3 x 200 mL) i osuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 12,93 g beżowego proszku z wydajnością 77%. ^{1}H NMR δ_H (D_2O, 300.13 MHz): 1,33 (t, 3H, CH_2-CH_3), 1,49 (d, 3H,

CH-CH_3), 3,32 (s, 3H, -O-CH_3), 3,50-3,70 (m, -O-CH_2-CH_2-O-), 4,32-4,42 (m, 1H, CH-CH_3), 4,55-4,65 (m, 2H, CH_2-CH_3).

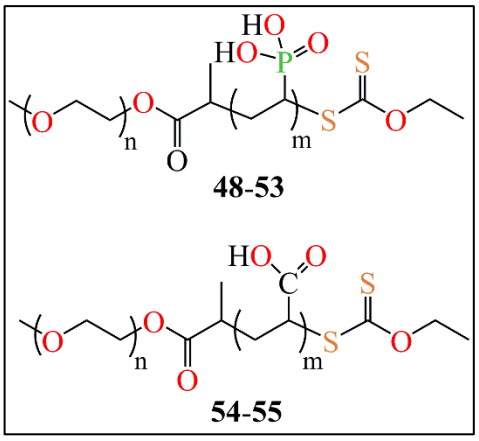
8.2.2. Synteza PEG_{5k}-SC(S)OEt (47)



47

Makroczynnik przeniesienia łańcucha PEG_{5k}-SC(S)OEt otrzymano w sposób analogiczny, wykorzystując komercyjnie dostępny α-metoksy-ω-hydroksy poli(glikol etylenowy) o masie cząsteczkowej M = 5000 g·mol^{-1} ($CH_3(OCH_2CH_2)_{114}OH$, PEG_{5k}-OH). ^{1}H NMR δ_H (D_2O, 300,13 MHz): 1,33 (t, 3H, CH_2-CH_3), 1,49 (d, 3H, CH-CH_3), 3,32 (s, 3H, -O-CH_3), 3,50-3,70 (m, -O-CH_2-CH_2-O-), 4,32-4,42 (m, 1H, CH-CH_3), 4,55-4,65 (m, 2H, CH_2-CH_3).

8.3. Synteza kopolimerów blokowych PEG-*b*-PVPA i PEG-*b*-PAA (48-55)



48-53

54-55

PEG-SC(S)OEt, monomer (VPA lub AA) rozpuszczono w wodzie i umieszczono wraz z elementem mieszającym w kolbie Schlenka. Mieszaninę odtleniono przepuszczając argon przez 30 minut. Następnie kolbę przeniesiono do łaźni olejowej o temperaturze 65°C. Po kilku minutach dodano inicjator polimeryzacji – AIBA. Reakcję prowadzono przez 8h w atmosferze gazu obojętnego. Nieprzereagowany monomer usunięto poprzez dializę mieszaniny reakcyjnej (MWCO = 2000 g·mol^{-1}). W celu uzyskania produktu w postaci stałej przeprowadzono liofilizację. Sporządzono wodne roztwory oczyszczonych polimerów o stężeniu od 2 do 5%, które wymrożono ciekłym azotem, a następnie umieszczono w liofilizatorze. Otrzymano kopolimery blokowe w postaci białych proszków. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji kopolimeryzacji oraz wyników analiz kopolimerów blokowych znajduje się w Tabeli 32. **PEG-*b*-PVPA** (48 - 53) ^{1}H NMR δ_H(D_2O, 300,13 MHz): 1,33-1,49 (m, 6H, -CH_2-CH_3, CH-CH_3), 1,50-3,00 (m, -CH_2-CH-), 3,32 (s, 3H, -O-CH_3), 3,50-3,80 (m, -O-CH-CH_2-O-), 4,20 (-CH-S-). ^{31}P NMR δ_P(D_2O, 121,50 MHz): 15,5 (P-CH=CH_2), 19,0 (P-CH_2-S-), 29,0-33,0 (-P-CH-CH_2-). FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3405 (–OH), 2883 (P-OH), 1466 (O–H), 1240 (P=O), 1144 (C=S), 1102 (C-O-C), 932 (P-OH).

Tabela 32. Podsumowanie warunków reakcji kopolimeryzacji oraz wyników analiz SEC, ^{31}P i ^{1}H NMR kopolimerów blokowych.

Próbka		PEG-X	VPA	AIBA	H_2O	m [g]	K[a] [%]	$M_{n,th}$[b] (g·mol^{-1})	$M_{n,NMR}$[c] (g·mol^{-1})	dn/dc	$M_{n,SEC}$[d] (g·mol^{-1})	Đ	DP_n
48 PEG_{2k}-$PVPA_{0.5k}$	m [g]	0,75	0,77	0,014	1	0,50	~ 50	3190	2890	0,134	2780	1,11	4,2 (VPA)
	M [g/mol]	2000	108	271	18								
	d [g/mL]	-	1,37	-	1								
	V [mL]	-	0,55	-	1								
	n [mmol]	0,38	6,95	0,052	-								
49 PEG_{2k}-$PVPA_{0.5k}$	m [g]	1	0,46	0,014	0,6	0,71	> 50	2630	2670	0,134	2920	1,21	5,5 (VPA)
	M [g/mol]	2000	108	271	18								
	d [g/mL]	-	1,37	-	1								
	V [mL]	-	0,33	-	0,6								
	n [mol]	0,5	4,20	0,052	-								
50 PEG_{2k}-$PVPA_{0.5k}$	m [g]	0,51	0,23	0,006	0,3	0,37	~ 46	2600	2690	0,134	2850	1,46	4,8 (VPA)
	M [g/mol]	2000	108	271	18								
	d [g/mL]	-	1,37	-	1								
	V [mL]	-	0,17	-	0,3								
	n [mmol]	0,25	2,1	0,023	-								
51 PEG_{2k}-$PVPA_{1k}$	m [g]	0,51	0,83	0,014	1	0,44	~ 50	3820	3530	1,135	3480	1.17	10,6 (VPA)
	M [g/mol]	2000	108	271	18								
	d [g/mL]	-	1,37	-	1								
	V [mL]	-	0,6	-	1								
	n [mol]	0,25	7,69	0,052	-								

[a]Stopień konwersji wyznaczony na podstawie analizy ^{1}H NMR. [b]$M_{n,th} = ([monomer]_0/[PEG\text{-}X]_0)\cdot K\cdot M(monomer) + M(PEG\text{-}X)$. $M_{VPA} = 108$ g·mol^{-1}; $M_{AA} = 72$ g·mol^{-1}; $M_{PEG2k\text{-}X} = 2188$ g·mol^{-1}; $M_{PEG5k\text{-}X} = 5180$ g·mol^{-1}. [c]Wartość wyliczona na podstawie analizy ^{1}H NMR (z uwzględnieniem masy molowej bloku poli(glikolu etylenowego)). [d]Wartość wyznaczona na podstawie analizy SEC-RI-MALS.

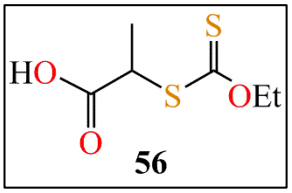
Tabela 32. Podsumowanie warunków reakcji kopolimeryzacji oraz wyników analiz SEC, ^{31}P i ^{1}H NMR kopolimerów blokowych, cd.

Próbka		PEG-X	VPA	AIBA	H_2O	m [g]	K[a] [%]	$M_{n,\,th}$[b] (g·mol^{-1})	$M_{n,\,NMR}$[c] (g·mol^{-1})	dn/dc	$M_{n,\,SEC}$[d] (g·mol^{-1})	Đ	DP_n
52 PEG_{5k}-$PVPA_{0.5k}$	m [g]	0,529	0,257	0,008	0,35	0,35	~ 35	5610	5540	0,132	6360	1.09	5,7 (VPA)
	M [g/mol]	5000	108	271	18								
	d [g/mL]	-	1,37	-	1								
	V [mL]	-	0,19	-	0,35								
	n [mmol]	0,105	2,4	0,029	-								
53 PEG_{5k}-$PVPA_{0.5k}$	m [g]	0,51	0,128	0,008	0,35	0,41	~ 36	6060	5610	0,133	6080	1,05	3,1 (VPA)
	M [g/mol]	5000	108	271	18								
	d [g/mL]	-	1,37	-	1								
	V [mL]	-	0,09	-	0,35								
	n [mol]	0,10	1,19	0,029	-								
54 PEG_{2k}-$PAA_{0.5k}$	m [g]	0,5	0,13	0,004	1	0,51	> 95	2690	2770	0,141	2860	1.03	7,4 (AA)
	M [g/mol]	2000	72	271	18								
	d [g/mL]	-	1,05	-	1								
	V [mL]	-	0,12	-	1								
	n [mmol]	0,25	1,74	0,013	-								
55 PEG_{2k}-$PAA_{0.5k}$	m [g]	1	0,50	0,014	1	1,00	> 95	3170	3100	0,147	2950	1,3	8,6 (AA)
	M [g/mol]	2000	72	271	18								
	d [g/mL]	-	1,05	-	1								
	V [mL]	-	0,48	-	1								
	n [mmol]	0,5	6,94	0,052	-								

[a]Stopień konwersji wyznaczony na podstawie analizy ^{1}H NMR. [b]$M_{n,\,th} = ([monomer]_0/[PEG\text{-}X]_0)\cdot K\cdot M(monomer) + M(PEG\text{-}X)$. $M_{VPA} = 108$ g·mol^{-1}; $M_{AA} = 72$ g·mol^{-1}; $M_{PEG2k\text{-}X} = 2188$ g·mol^{-1}; $M_{PEG5k\text{-}X} = 5180$ g·mol^{-1}. [c]Wartość wyliczona na podstawie analizy ^{1}H NMR (z uwzględnieniem masy molowej bloku poli(glikolu etylenowego)). [d]Wartość wyznaczona na podstawie analizy SEC-RI-MALS.

PEG-*b*-PAA (54 - 55) ^{1}H NMR δ_H (D_2O, 300,13 MHz): 1,10-1,35 (m, 6H, -CH_2-CH_3, CH-CH_3), 1,40-2,70 (m, -CH_2-CH-), 3,32 (s, 3H, -O-CH_3), 3,50-3,80 (m, -O-CH_2-), 4,20 (-CH-S-). FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3467 (–OH), 2884 (P-OH), 1727 (C=O), 1240 (P=O), 1148 (C=S), 1106 (C-O-C), 959 (P-OH).

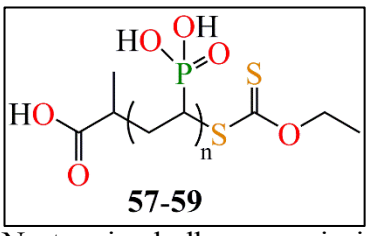
8.4. Synteza kwasu 2-((etoksytiokarbonylo)tio)propionowego (56)



56

Ditiowęglan etylowo-potasowy (3.14 g, 0,0196 mol) rozpuszczono w etanolu i umieszczono w kolbie okrągłodennej (100 mL). Do mieszaniny reakcyjnej dodano kwas 2-bromopropionowy (3 g, 1,76 mL, 0,0196 mol), który uprzednio zneutralizowano węglanem sodu (1,039 g, 0,0098 mol). Po 16 h mieszaninę zakwaszono 1 M kwasem solnym (pH = 3) i ekstrahowano eterem dietylowym (50 mL). Warstwę eterową przemyto wodą destylowaną (20 mL), osuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano i odparowano rozpuszczalnik. Produkt oczyszczono przez krystalizację z heksanu. Otrzymano biały osad **56** (2,286 g, 60%). ^{1}H NMR δ_H(400 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 1,43 (t, 3H, -CH_3, J = 7,1 Hz), 1,61 (d, 3H, -CH_3, J = 7,4 Hz), 4,46 - 4,41 (q, 1H, CH, J = 7,4 Hz), 4,70 - 4,62 (q, 2H, -O-CH_2–, J = 7,1 Hz). ^{13}C NMR δ_C (100 MHz, $CDCl_3$, Me_4Si): 211,3 (C=S), 178,0 (C=O), 70,4 (CH_2), 46,7 (CH), 16,4 (CH_3), 13,5 (CH_3). FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 2979, 2932 (C–H), 1699 (C=O), 1627 1257 (C–O), 1040 (C=S), 855 (C–S).

8.5. Polimeryzacja RAFT/MADIX kwasu winylofosfonowego (57-59)



57-59

Kwas 2-((etoksytiokarbonylo)tio)propionowy, kwas winylofosfonowy, wodorotlenek sodu ([NaOH]/[VPA] = 0,5) oraz wodę destylowaną umieszczono w kolbie Schlenka. Mieszaninę odtleniono przepuszczając argon przez 15 minut. Następnie kolbę przeniesiono do łaźni olejowej (65°C) i dodano AIBA. Reakcje prowadzono przez 8h stale mieszając. Stopień konwersji VPA szacowano na podstawie widm ^{31}P NMR. Produkt oczyszczono przez strącanie w metanolu.

Tabela 33. Podsumowanie warunków reakcji polimeryzacji oraz wyników analiz SEC-RI-MALS, ^{31}P i ^{1}H NMR polimerów PVPA-X.

	Próbka	X	VPA	NaOH	AIBA	H_2O	m [g]	K[a] [%]	$M_{n,\,th}$[b] (g·mol^{-1})	$M_{n,\,NMR}$[c] (g·mol^{-1})	$M_{n,\,SEC}$[d] (g·mol^{-1})	Đ
57 $PVPA_{0.5k}$-X	m [g]	0,388	1,03	0,19	0,018	0,5	0,50	90	500	560	1140	1,20
	M [g/mol]	194,2	108	40	271	18						
	d [g/mL]	-	1,37	-	-	1						
	V [mL]	-	0,73	-	-	0,5						
	n [mmol]	2	9,26	4,63	0,068	-						
58 $PVPA_{1k}$-X	m [g]	0,156	1,03	0,19	0,018	0,5	0,59	85	990	980	2930	1,19
	M [g/mol]	194,2	108	40	271	18						
	d [g/mL]	-	1,37	-	-	1						
	V [mL]	-	0,73	-	-	0,5						
	n [mol]	0,8	9,26	4,46	0,068	-						
59 $PVPA_{2k}$-X	m [g]	0,078	1,05	0,19	0,018	0,5	0,83	88	2000	1800	4860	1,09
	M [g/mol]	194,2	108	40	271	18						
	d [g/mL]	-	1,37	-	-	1						
	V [mL]	-	0,73	-	-	0,5						
	n [mol]	0,4	9,26	4,63	0,068	-						

[a]Stopień konwersji wyznaczony na podstawie analizy ^{1}H NMR. [b]$M_{n,\,th} = ([VPA]_0/[X]_0) \cdot K \cdot M(VPA) + M(X)$; $M_{VPA} = 108$ g·mol^{-1}; $M_X = 194$ g·mol^{-1}. [c]Wartość oszacowana na podstawie analizy ^{31}P NMR. [d]Wartość wyznaczona na podstawie analiz SEC-RI-MALS. Wartość dn/dc ($0.1447 \pm 6.4 \cdot 10^{-4}$ mL/g) wyznaczono eksperymentalnie z zastosowaniem różnicowego detektora refraktometrycznego (dRI).

.

PVPA-SC(S)OEt (57 - 59) ^{1}H NMR δ_H(D_2O, 300,13 MHz): 1,40-1,69 (m, 6H, -CH_2-CH_3, CH-CH_3), 1,70-3,00 (m, -CH_2-CH-), 5,5 - 6,5 (m, P-CH=CH_2, < 5 % mol). ^{31}P NMR δ_P (D_2O, 121,50 MHz): 15,5 (P-CH=CH_2, <5 mol%), 19,0 (–P–CH–S–), 29-33 (–P–CH–CH_2–). FTIR (ν_{max}, cm^{-1}): 3379 (–OH), 2883 (P-OH), 1466 (OH), 1240 (P=O), 1144 (C=S), 931 (P-OH).

8.6. Formowanie nanocząstek magnetycznych stabilizowanych zsyntezowanymi polimerami i kopolimerami blokowymi (60-64)

Nanocząstki tlenków żelaza stabilizowane (ko)polimerami otrzymano w sposób opisany w punkcie 8.1.

Tabela 34. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@PEG oraz Fe_3O_4@PVPA (60a-60d).

Nr próbki	M_P* [g·mol^{-1}]	C_P [%]	C_{Fe} [mol·dm^{-3}]	$m_P : m_{Fe}$
60a	1140	0,1	$4{,}6\cdot10^{-4}$	4 : 1
60b	2930	0,1	$4{,}6\cdot10^{-4}$	4 : 1
60c	4860	0,1	$4{,}6\cdot10^{-4}$	4 : 1
60d	2330	0,1	$4{,}6\cdot10^{-4}$	4 : 1

*M_P-masa polimeru; wartości wyznaczone na podstawie analiz SEC-RI.

Tabela 35. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (61a-61g).

Nr próbki	C_{KP}* [mol·dm^{-3}]	C_{VPA}** [mol·dm^{-3}]	C_{Fe} [mol·dm^{-3}]	$C_{VPA} : C_{Fe}$	$m_{KP} : m_{Fe}$
61a	$4\cdot10^{-4}$	$1{,}85\cdot10^{-3}$	$5\cdot10^{-4}$	4 : 1	36 : 1
61b	$4\cdot10^{-4}$	$1{,}85\cdot10^{-3}$	$7{,}5\cdot10^{-4}$	3 : 1	24 : 1
61c	$4\cdot10^{-4}$	$1{,}85\cdot10^{-3}$	10^{-3}	2 : 1	18 : 1
61d	$4\cdot10^{-4}$	$1{,}85\cdot10^{-3}$	$2\cdot10^{-3}$	1 : 1	9 : 1
61e	$4\cdot10^{-4}$	$1{,}85\cdot10^{-3}$	$4\cdot10^{-3}$	1 : 2	4,5 : 1
61f	$4\cdot10^{-4}$	$1{,}85\cdot10^{-3}$	$8\cdot10^{-3}$	1 : 4	2,3 : 1
61g	$4\cdot10^{-4}$	$1{,}85\cdot10^{-3}$	$1{,}6\cdot10^{-2}$	1 : 10	1,1 : 1

*C_{KP} = 0,1%; M = 2500 g·mol^{-1}

**C_{VPA} = Cp·DP_n(VPA)

Tabela 36. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@PVPA$_{1k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (62a-62g).

Nr próbki	C_{KP}* [mol·dm^{-3}]	C_{VPA}** [mol·dm^{-3}]	C_{Fe} [mol·dm^{-3}]	C_{VPA} : C_{Fe}	m_{KP} : m_{Fe}
62a	$3{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	$7{,}75\cdot10^{-4}$	4 : 1	23 : 1
62b	$3{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	$1{,}03\cdot10^{-3}$	3 : 1	17 : 1
62c	$3{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	$1{,}55\cdot10^{-3}$	2 : 1	12 : 1
62d	$3{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	1 : 1	6 : 1
62e	$3{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	$6{,}2\cdot10^{-3}$	1 : 2	3 : 1
62f	$3{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	$1{,}24\cdot10^{-2}$	1 : 4	1 : 1
62g	$3{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}1\cdot10^{-3}$	$3{,}1\cdot10^{-2}$	1 : 10	1 : 2

*C_{KP} = 0,1%; M = 3000 g·mol^{-1}
**C_{VPA} = Cp·DP_n(VPA)

Tabela 37. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{5k}$ (63a-63g).

Nr próbki	C_{KP}* [mol·dm^{-3}]	C_{VPA}** [mol·dm^{-3}]	C_{Fe} [mol·dm^{-3}]	C_{VPA} : C_{Fe}	m_{KP} : m_{Fe}
63a	$1{,}8\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	$2{,}08\cdot10^{-4}$	4 : 1	86 : 1
63b	$1{,}8\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	$2{,}77\cdot10^{-4}$	3 : 1	65 : 1
63c	$1{,}8\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	$4{,}15\cdot10^{-4}$	2 : 1	43 : 1
63d	$1{,}8\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	1 : 1	22 : 1
63e	$1{,}8\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	$1{,}66\cdot10^{-3}$	1 : 2	11 : 1
63f	$1{,}8\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	$3{,}32\cdot10^{-3}$	1 : 4	5,5 : 1
63g	$1{,}8\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-4}$	$8{,}3\cdot10^{-3}$	1 : 10	2,3 : 1

*C_{KP} = 0,1%; M = 5500 g·mol^{-1}
**C_{VPA} = Cp·DP_n(VPA)

Tabela 38. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (64a-64g).

Nr próbki	C_{KP}* [mol·dm^{-3}]	C_{AA}** [mol·dm^{-3}]	C_{Fe} [mol·dm^{-3}]	C_{VPA} : C_{Fe}	m_{KP} : m_{Fe}
64a	$4\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-4}$	$7\cdot10^{-4}$	4 : 1	26 : 1
64b	$4\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-4}$	$9{,}3\cdot10^{-4}$	3 : 1	19 : 1
64c	$4\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-4}$	$1{,}4\cdot10^{-3}$	2 : 1	13 : 1
64d	$4\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-3}$	1 : 1	6,4 : 1
64e	$4\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-4}$	$5{,}6\cdot10^{-3}$	1 : 2	3,2 : 1
64f	$4\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-4}$	$1{,}1\cdot10^{-2}$	1 : 4	1,6 : 1
64g	$4\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-4}$	$2{,}8\cdot10^{-2}$	1 : 10	1 : 1,6

*C_{KP} = 0,1%; M = 2500 g·mol^{-1}
**C_{AA} = Cp·DP_n(AA)

8.7. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych stabilizowanych kopolimerem PEG_{2k}-*b*-$PVPA_{0.5k}$ (65a-65f)

Przygotowano roztwór podstawowy soli żelaza(II) i (III) poprzez rozpuszczenie 0,065 g heksahydratu chlorku żelaza(III) i 0,024 g tetrahydratu chlorku żelaza(II) w 20 mL wody dejonizowanej. Następnie 2 mL tego roztworu dodano do 2 mL wodnego roztworu kopolimeru (10 minut w temperaturze 70°C w atmosferze gazu obojętnego). Stężenie wodnego roztworu kopolimeru zmieniano w celu uzyskania różnego stosunku masowego kopolimeru do żelaza (P:Fe). Następnie, kroplami dodawano wodny roztwór amoniaku (25%) do osiągnięcia pH = 11. Uzyskany roztwór koloidalny mieszano przez 30 minut w temperaturze 70°C, po czym schłodzono do temperatury pokojowej i analizowano.

Tabela 39. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (65a-89f).

Nr próbki	C_{KP} [mol·dm^{-3}]	C_{VPA}* [mol·dm^{-3}]	C_{Fe}** [mol·dm^{-3}]	C_{VPA} : C_{Fe}	m_{KP} : m_{Fe}
65a	$5\cdot10^{-4}$	$9{,}25\cdot10^{-6}$	$9\cdot10^{-4}$	0,01	1 : 10
65b	10^{-3}	$1{,}85\cdot10^{-5}$	$9\cdot10^{-4}$	0,02	1 : 5
65c	$5\cdot10^{-3}$	$9{,}25\cdot10^{-5}$	$9\cdot10^{-4}$	0,1	1 : 1
65d	10^{-2}	$1{,}85\cdot10^{-4}$	$9\cdot10^{-4}$	0,2	2 : 1
65e	$5\cdot10^{-2}$	$9{,}25\cdot10^{-4}$	$9\cdot10^{-4}$	1	10 : 1
65f	0.1	$1{,}85\cdot10^{-3}$	$9\cdot10^{-4}$	2	20 : 1

*C_{VPA} = Cp·DP_n(VPA)
**C_{Fe} = 0,005%; M_{Fe} = 56 g·mol^{-1}

STRESZCZENIE

Tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy otrzymywania magnetycznych materiałów polimerowo-nieorganicznych zbudowanych na bazie cząstek tlenków żelaza z wykorzystaniem metody polimeryzacji rodnikowej RAFT/MADIX oraz dwóch strategii: „szczepienia od" oraz formowania *in situ*.

W Rozdziale 1 części literaturowej rozprawy przedstawiono podstawowe założenia metod polimeryzacji z odwracalną dezaktywacją oraz szczegółowo omówiono metodę polimeryzacji RAFT. W Rozdziale 2 opisano strategie stosowane do formowania hybryd organiczno-nieorganicznych oraz przykłady zastosowania tych strategii w odniesieniu do materiałów zbudowanych z tlenków żelaza i polimerów zsyntezowanych metodą RAFT.

W części badawczej omówiono procedury opracowanych metod otrzymywania trzech rodzajów magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych. Za pomocą strategii „szczepienia od" otrzymano dwa rodzaje hybryd polimerowo-nieorganicznych (Rozdziały 3 i 4). W pierwszym przypadku, rdzenie magnetytu pokryto powłoką siloksanową zawierającą terminalne grupy aminowe, które następnie wykorzystano w celu kowalencyjnego przyłączenia ditiowęglanu etylowego (Rozdział 3). W drugim przypadku, cząstki magnetytu pokryto warstwą złota, którą następnie zmodyfikowano ditiowęglanem wykorzystując zjawisko adsorpcji chemicznej disulfidów na złocie (Rozdział 4). W ten sposób otrzymano dwa rodzaje cząstek magnetycznych zawierających czynniki przeniesienia łańcucha RAFT/MADIX (ditiowęglany) na powierzchni. Warstwy polimerowe wokół rdzeni magnetycznych syntezowano metodą SIP z handlowo dostępnych (styren, akrylan etylu, akrylan butylu) oraz zsyntezowanych monomerów winylowych. Zastosowanie strategii „szczepienia od" doprowadziło do uzyskania aglomeratów cząstek magnetycznych otoczonych powłokami polimerowymi o właściwościach magnetycznych, kompleksujących i bakteriobójczych o wymiarach od 50 do 200 nm.

W Rozdziale 5 opisano wyniki badań dotyczących opracowania metody otrzymywania superparamagnetycznych, stabilnych w roztworach wodnych nanocząstek polimerowo-nieorganicznych o zdefiniowanych rozmiarach. Wykorzystując technikę RAFT/MADIX zsyntezowano szereg dihydrofilowych kopolimerów blokowych zawierających blok poli(glikolu etylenowego) i blok poli(kwasu winylofosfonowego). Zewnętrzny łańcuch poli(glikolu etylenowego)

zapewnia nanohybrydom dobrą rozpuszczalność w wodzie i poprawia ich biokompatybilność, a występowanie wielu grup fosfonowych w bloku wiążącym kopolimeru gwarantuje silne oddziaływanie z jonami Fe^{3+} i Fe^{2+}. Kopolimery PEG-*b*-PVPA wykorzystano do otrzymania nanohybryd polimerowo-nieorganicznych. Przeprowadzone badania potwierdziły, że otrzymane materiały tworzą stabilne roztwory koloidalne w wodzie, są superparamagnetyczne w temperaturze pokojowej oraz hemokompatybilne.

W części eksperymentalnej przedstawiono metody, które stosowano w celu identyfikacji i charakterystyki otrzymanych związków i materiałów (Rozdział 6) oraz szczegółowe procedury otrzymywania nanohybryd polimerowo-nieorganicznych metodami „szczepienia od" (Rozdział 7) i formowania *in situ* (Rozdział 8).

WYKAZ SKRÓTÓW

SKRÓT	ZNACZENIE
AAm	akrylamid
AIBA	dichlorek 2,2'-azobis-(2-metylopropionamidyny)
AIBN	2,2'-azobis-(2-metylopropionitryl)
AMRP	polimeryzacja z udziałem rodników aminoksylowych (ang. *aminoxyl-mediated radical polymerization*)
AN	akrylonitryl
APTMS	(3-aminopropylo)trimetoksysilan
ATRP	polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (ang. *atom transfer radical polymerization*)
BIRP	polimeryzacja rodnikowa z udziałem mediatorów bizmutoorganicznych (ang. *organobismuthine-mediated radical polymerization*)
BuA	akrylan butylu
CHNS	analiza elementarna
$CDCl_3$	chloroform deuterowany
CLRP	kontrolowana/żyjąca polimeryzacja rodnikowa (ang. *controlled/living radical polymerization*)
CMRP	polimeryzacja rodnikowa z udziałem związków kobaltoorganicznych (ang. *cobalt-mediated radical polymerization*)
CTA	czynnik przeniesienia łańcucha (ang. *chain transfer agent*)
C_{tr}, C_{-tr}	współczynniki przeniesienia CTA
C_{18}TMS	oktadecylotrimetoksysilan
DADMAC	chlorek diallilodimetyloamoniowy
DDS	systemy dostarczania leków (ang. *drug delivery systems*)
DEX	dekstran
DFC	sucha chromatografia typu flash (ang. *dry flash chromatography*)
DHBC	dihydrofilowe kopolimery blokowe (ang. *double hydrophilic block copolymers*)
DLS	dynamiczne rozpraszanie światła (ang. *dynamic light scattering*)
DMAP	4-dimetyloaminopirydyna
DMAEA	akrylan *N*,*N'*-dimetyloaminoetylu
DMAEAm	*N*,*N*-dimetyloaminoetyloakrylamid
DMF	dimetyloformamid
DP, DP_n	stopień polimeryzacji

DTG	krzywa różniczkowa TG
DTRP	polimeryzacja poprzez degeneratywny transfer rodnika (ang. *degenerate-transfer radical polymerization*)
EDC	1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimid
EDX	analiza dyspersji energii rentgenowskiej (ang. *energy-dispersive X-ray analysis*)
EGDMA	dimetakrylan glikolu etylenowego
EtA	akrylan etylu
f	sprawność inicjatora
FC	temperaturowa zależność magnetyzacji mierzona w trybie chłodzenia próbki w polu magnetycznym
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
FITC	izotiocyjaninian fluoresceiny
FT IR	spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (ang. *Fourier transform infrared spectroscopy*)
FuMA	akrylowa pochodna maleimidu
GF	„szczepienie od” (ang. *grafting from*)
GF-CTA	polimeryzacja inicjowana na powierzchni cząstek sfunkcjonalizowanych czynnikiem przeniesienia łańcucha
GF-I	polimeryzacja inicjowana na powierzchni cząstek sfunkcjonalizowanych inicjatorem polimeryzacji
GF-R	polimeryzacja inicjowana na powierzchni cząstek sfunkcjonalizowanych czynnikiem przeniesienia łańcucha przez grupę R
GF-Z	polimeryzacja inicjowana na powierzchni cząstek sfunkcjonalizowanych czynnikiem przeniesienia łańcucha przez grupę Z
GT	„szczepienie do” (ang. *grafting to*)
HC	kopolimery hydrofilowe (ang. *hydrophilic copolymers*)
HEMA	metakrylanu 2-hydroksyetylu
HPMAM	*N*-(2-hydroksypropylo)metakrylamid
HT	hipertermia (ang. *hyperthermia)*
IONP	nanocząstki tlenków żelaza, (ang. *iron oxides nanoparticles*)
IUPAC	Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. *International Union of Pure and Applied Chemistry*)
ITRP	polimeryzacja z udziałem jodków alkilowych (ang. *iodine transfer radical polymerization*)
J	stała sprzężenia
k	kwartet
K	Kelvin, jednostka temperatury

k_{add}	stała szybkości addycji
k_d	stała szybkości tworzenia rodnika inicjatora
k_{iR}	stała szybkości reinicjowania procesu
k_p	stała szybkości propagacji
k_t	stała szybkości terminacji
k_{tr}	stała szybkości wymiany
$k_{-\beta}$	stała szybkości fragmentacji
LAM	słabiej aktywowane monomery (ang. *less activated monomers*)
LC MS/MS	chromatografia cieczowa z tandemową spektrometrią mas
LCST	dolna krytyczna temperatura rozpuszczania (ang. *lower critical solution temperature*)
lit.	literatura
LRP	„żyjąca" polimeryzacja rodnikowa (ang. *living radical polymerization*)
MA	kwas metakrylowy
MAM	bardziej aktywowane monomery (ang. *more activated monomers*)
MADIX	polimeryzacja z udziałem ksantogenianów/ditiowęglanów (ang. *macromolecular design by interchange of xanthates*)
MAEP	fosforan monoakryloilooksyetylu
MAmEP	*N*-(2-fosfonyloetylo)akrylamid
MAG	2-(metakrylamido)glukopiranoza
MAGal	metakrylan 6-*O*-galaktopiranozy
MAPA	metakrylan kwasu metylofosfonowego
MBA	metylenobisakrylamid
Me_4Si	tetrametylosilan
MHz	megaherc, jednostka miary częstotliwości
MIP	polimery odwzorowywane molekularnie (ang. *molecularly imprinted polymers*)
MMA	metakrylan metylu
M_n	liczbowo średnia masa cząsteczkowa
MPC	metakrylan 2-etylofosforylocholiny
MPS	3-metakryloksypropylotrimetoksysilan
MRI	obrazowanie za pomocą magnetycznego rezonansu jądrowego (ang. *magnetic resonance imaging*)
MSA	kwas merkaptobursztynowy
M_w	wagowo średnia masa cząsteczkowa
MW	masa cząsteczkowa (ang. *molecular weight*)

MWCO	punkt odcięcia masy cząsteczkowej (ang. *molecular weight cut-off*)
MWD	rozkład masy cząsteczkowej (ang. *molecular weight distribution*)
NIPAM	*N*-izopropyloakrylamid
NIR	bliska podczerwień (ang. *near infrared*)
NMR	magnetyczny rezonans jądrowy (ang. *nuclear magnetic resonance*)
NVC	*N*-winylokarbazol
NVP	*N*-winylopirrolidon
OA	kwas oleinowy (ang. *oleic acid*)
Oe	Oersted, jednostka natężenia pola magnetycznego
OEGA	akrylan ω-metoksy-(oligo(glikolu etylenowego))
OMRP	polimeryzacja rodnikowa z udziałem związków metaloorganicznych (ang. *organometallic-mediated radical polymerization*)
PAA	poli(kwas akrylowy)
PAAm	Poliakrylamid
PBuA	poli(akrylan butylu)
PCL	polikaprolakton
PEG	poli(glikol etylenowy)
PEGA	akrylan poli(glikolu etylenowego)
PFPA	azydek perfluorofenylu
PGA	poli(akrylan glicerolu)
PMA	metakrylan propargilu
PMAc	poli(kwas maleinowy)
PMAn	poli(bezwodnik maleinowy)
PMAPBA	poli(kwas 3-(metakryloamidofenyloboronowy)
PNBOC	poli(2-(2-nitrobenzylokarbaminian)etyloakrylan metylu)
PRE	efekt trwałego rodnika (ang. *persisent radical efect*)
PVA	poli(alkohol winylowy)
PVBE	poli(eter winylowo-butylowy)
PVIm	poli(1-winyloimidazol)
PVP	poliwinylopirrolidon
PQDMAEMA	poli(metakrylan 2-hydroksyetylotrimetyloamoniowy)
PTEA	poli(akrylan etylotrimetyloamoniowy)
PyMA	metakrylan 4-(pirenylo)butylu
RAFT	polimeryzacja z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (ang. *reversible addition-fragmentation chain transfer*)

RDRP	polimeryzacja rodnikowa z odwracalną dezaktywacją (ang. *reversible-deactivation radical polymerization*)
R_p	szybkość reakcji polimeryzacji
RP	polimeryzacja rodnikowa
s	singlet
S	styren
SBRP	polimeryzacja rodnikowa z udziałem mediatorów antymonoorganicznych (ang. *organostibine-mediated radical polymerization*)
SEC	chromatografia żelowa (ang. *size exclusion chromatography*)
SEM	skaningowa mikroskopia elektronowa (ang. *scanning electron microscopy*)
SIP	polimeryzacja inicjowana na powierzchni (ang. *surface-initiated polymerization*)
SI-RAFT	polimeryzacja RAFT inicjowana na powierzchni
SPE	ekstrakcja do fazy stałej (ang. *solid phase extraction*)
SPR	powierzchniowy rezonans plazmonowy (ang. *surface plasmon resonance*)
SRMP	polimeryzacja z udziałem trwałych rodników (ang. *stable radical-mediated polymerization*)
t	triplet
T_B	temperatura blokowania
*t*BMA	metakrylan *tert*-butylu
TEGDME	eter dimetylowy tetra(glikolu etylenowego)
TEOS	tetraetoksysilan
TEM	transmisyjna mikroskopia elektronowa (ang. *transmission electron microscopy*)
TERP	polimeryzacja rodnikowa z udziałem mediatorów telluroorganicznych (ang. *organotellurium-mediated radical polymerization*)
T_g	temperatura zeszklenia
TGA	analiza termograwimetryczna (ang. *thermogravimetric analysis*)
THF	tetrahydrofuran
TKMP	polimeryzacja rodnikowa z udziałem tioketonów (ang. *thioketone-mediated polymerization*)
UV-Vis	spektroskopia w ultrafiolecie i świetle widzialnym
VAc	octan winylu
VP	winylopirydyna
VPA	kwas winylofosfonowy
XRD	dyfraktometria rentgenowska (ang. *X-ray diffraction*)

ZFC	temperaturowa zależność magnetyzacji mierzona w trybie chłodzenia próbki bez pola magnetycznego (ang. *zero field cooling*)
*γ*MPS	γ-metakryloksypropylotrimetoksysilan
δ	przesunięcie chemiczne
φ	współczynnik podziału
Đ	indeks/współczynnik dyspersyjności

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Metody polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją.

Rysunek 2. Przykłady struktur polimerowych otrzymywanych metodami polimeryzacji rodnikowej z odwracalną dezaktywacją.

Rysunek 3. Budowa czynnika przeniesienia łańcucha (CTA) i przykłady związków wykorzystywanych jako CTA w polimeryzacjach RAFT i MADIX.[41,50,42,51,52]

Rysunek 4. Ogólne reguły dotyczące wyboru grupy Z.[49] Linią przerywaną oznaczono częściową kontrolę nad procesem (tzn. dobrą kontrolę MW, ale słabą kontrolę nad MWD lub znaczące zmniejszenie szybkości procesu polimeryzacji w przypadku VAc i NVP).

Rysunek 5. Ogólne reguły dotyczące wyboru grupy R.[49] Linią przerywaną oznaczono częściową kontrolę nad procesem (tzn. dobrą kontrolę MW, ale słabą kontrolę nad MWD lub znaczące zmniejszenie szybkości procesu polimeryzacji w przypadku VAc, NVC i NVP).

Rysunek 6. Przykłady dostępnych handlowo czynników RAFT.

Rysunek 7. Strategie formowania hybryd polimerowo-nieorganicznych.

Rysunek 8. Zdjęcie TEM (a) i histogram rozkładu rozmiarów (b) nanocząstek magnetycznych **1**.

Rysunek 9. Widmo dyfrakcyjne (XRD) nanocząstek magnetycznych **1**.

Rysunek 10. Magnetyzacja nanocząstek **1** w funkcji temperatury w trybie FC i ZFC (H = 100 Oe) i krzywa namagnesowania nanocząstek **1** w temperaturze 300 K.

Rysunek 11. Widma FT IR nanocząstek magnetycznych **1** i **2b**.

Rysunek 12. Widma FT IR nanocząstek magnetycznych **3** i **4**.

Rysunek 13. Widma FT IR nanocząstek pokrytych powłoką polistyrenową **5**, **6** i **7**.

Rysunek 14. Widma FT IR nanocząstek **5**, **11** i **14**.

Rysunek 15. Termogramy TGA/DTG nanohybryd polimerowo-magnetycznych.

Rysunek 16. Krzywe DSC nanocząstek **1**, **2b**, **5**, **11**, **14** (a) oraz **5**, **6** i **7** (b).

Rysunek 17. Zestawienie widm dyfrakcyjnych (XRD) hybryd **2b**, **5**, **11** i **14**.

Rysunek 18. Struktury molekularne monomerów **17** i **18** (wiązania wodorowe oznaczono liniami przerywanymi).

Rysunek 19. Widma FT IR monomerów **17** i **18** oraz magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25**.

Rysunek 20. Krzywe kalorymetryczne (a) TG i (b) DTG hybryd **4**, **24a** i **25**.

Rysunek 21. Zdjęcia TEM nanocząstek **24a** (a) i **25** (b).

Rysunek 22. Widma UV-Vis monomerów **17** i **18** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **26** i **27** (znormalizowane do 1).

Rysunek 23. Widma fluorescencji monomerów **17** i **18** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **26** i **27**.

Rysunek 24. Widma fluorescencji magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **28** i **29** (znormalizowane do 1).

Rysunek 25. Krzywe TG/DTG magnetycznych hybryd polimerowych **24a** i **25** oraz ich kompleksów z jonami palladu(II) **28** i **29.**

Rysunek 26. Zdjęcie TEM (a) i histogram rozkładu rozmiarów (b) nanocząstek **30**.

Rysunek 27. Dyfraktogram nanocząstek Fe_3O_4@Au (30).

Rysunek 28. Chromatogramy SEC-RI próbek 34a-c (a) i 35a-c (b).

Rysunek 29. Widma FT IR (a) i termogramy TG (b) nanocząstek Fe_3O_4, Fe_3O_4@Au i Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt.

Rysunek 30. Zdjęcia TEM magnetycznych hybryd polimerowych **37** (a), **38** (b) i **39** (c).

Rysunek 31. Widma FT IR magnetycznych hybryd polistyrenowych.

Rysunek 32. Termogramy TG (a) i DTG (b) magnetycznych hybryd polistyrenowych **37**-**39**.

Rysunek 33. Chromatogramy SEC-RI próbek **37a**, **38a** i **39a**.

Rysunek 34. Zdjęcia TEM magnetycznych hybryd polimerowych **40** (a), **41** (b), **42** (c) i **43** (d).

Rysunek 35. Widma FT IR magnetycznych hybryd polimerowych **40**-**43**.

Rysunek 36. Termogramy TG (a) i DTG (b) hybryd **40**-**43**.

Rysunek 37. Krzywe namagnesowania hybryd **37**-**39** (a) i **40**-**43** (b).

Rysunek 38. Aktywność bakteriobójcza monomerów i hybryd polimerowo-nieorganicznych wobec *Pseudomonas aeruginosa* (a), chemiluminescencja bakterii *P. aeruginosa* po dodaniu monomerów i hybryd (b), wpływ monomerów i hybryd na tworzenie biofilmu (c), aktywność hemolityczna monomerów i hybryd (d); CT – próbka kontrolna – komórki *P. aeruginosa*.

Rysunek 39. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PAA_{10k}-*b*-$PNIPAM_{24k}$: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po syntezie, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 40. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k}: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po syntezie, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 41. Chromatogramy SEC-RI wybranych homopolimerów i kopolimerów blokowych.

Rysunek 42. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd **60a-60d**: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 43. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (61a-g): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu i (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 44. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{1k}$-*b*-PEG_{2k} (**62a-g**): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu i (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 45. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{5k} (63a-g): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 46. Zestawienie wyników DLS nanocząstek (współczynnika korelacji i rozmiaru cząstek w zależności od ich liczby): 61-Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (a, a'), 62-Fe_3O_4@$PVPA_{1k}$-*b*-PEG_{2k} (b, b'), 63-Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{5k} (c, c') i 64-Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (d, d').

Rysunek 47. Wyniki pomiarów DLS nanocząstek: Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (61g) bezpośrednio po syntezie i 2 tygodnie po syntezie (a) współczynnik korelacji, (b) rozmiar cząstek ze względu na liczbę cząstek.

Rysunek 48. Wyniki pomiarów stabilności koloidów: współczynnik korelacji przed i po dodaniu chlorku sodu próbek (a) **61d** i (b) **64d**; (c) porównanie rozmiarów nanocząstek: 61-Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k}; 62-Fe_3O_4@$PVPA_{1k}$-*b*-PEG_{2k}; 63-Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{5k}; 64- Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k}.

Rysunek 49. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (64a-g): (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 50. Magnetyzacja w funkcji temperatury w trybie FC i ZFC (H = 100 Oe) oraz krzywe namagnesowania (w temperaturze 300 K) nanohybryd:

Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (a, a'), Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{1k}$ (b, b'), Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{5k}$ (c, c') i Fe_3O_4@PAA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ (d, d').

Rysunek 51. Widma dyfrakcyjne (PXRD) nanohybryd magnetycznych **61d** i **64d**.

Rysunek 52. Zdjęcia wodnych roztworów nanohybryd Fe_3O_4@PVPA$_{0,5k}$-*b*-PEG$_{2k}$ **65a-f**: (a) bezpośrednio po syntezie, (b) 24h po syntezie, (c) w 1M NaCl bezpośrednio po zmieszaniu, (d) w 1M NaCl 24h po zmieszaniu.

Rysunek 53. Wyniki pomiarów DLS nanohybryd **65a-f**: (a) korelogramy; (b) średnica cząstek ze względu na liczbę cząstek; (c) średnie rozmiary cząstek w funkcji [VPA]/[Fe].

Rysunek 54. Zdjęcia TEM nanocząstek **65a-f**.

Rysunek 55. Zdjęcie TEM (a) i histogram rozkładu rozmiarów (b) nanohybryd 65e (1).

Rysunek 56. Korelogramy roztworów (a) kopolimeru PEG$_{2k}$-*b*-PVPA$_{0.5k}$ i (b) homopolimeru PVPA (0,1 wt.%) oraz ich mieszanin z prekursorami tlenków żelaza (IOP) ([VPA]/[Fe] = 1). (c) Widma FT IR: kopolimeru PEG$_{2k}$-*b*-PVPA$_{0.5k}$, jego mieszaniny z solami żelaza i nanohybryd Fe_3O_4@PVPA$_{0.5k}$-*b*-PEG$_{2k}$.

Rysunek 57. Krzywe aktywności hemolitycznej (a) kopolimerów blokowych oraz (b) nanohybryd polimerowo-magnetycznych.

SPIS SCHEMATÓW

Schemat 1. Równowagi dynamiczne, na których opierają się różne metody RDRP.[3]

Schemat 2. Mechanizm polimeryzacji rodnikowej RAFT/MADIX.[42]

Schemat 3. Sposoby modyfikacji grup terminalnych RAFT (R'$^{\bullet}$ = rodnik; [H] = donor wodoru; M = monomer).[66]

Schemat 4. Przykłady grup funkcyjnych wykorzystywanych do zaczepienia polimeru na nanocząstkach magnetycznych tlenków żelaza.[99]

Schemat 5. Sposoby realizacji polimeryzacji SI-RAFT z udziałem materiałów sfunkcjonalizowanych: (a) inicjatorem polimeryzacji, (b) czynnikiem przeniesienia łańcucha przez grupę R oraz (c) czynnikiem przeniesienia łańcucha przez grupę Z.

Schemat 6. Przykład realizacji polimeryzacji GF-R RAFT: (A) zaczepienie czynnika RAFT zawierającego grupę karboksylową, (B) polimeryzacja NIPAM.[128]

Schemat 7. Przykład realizacji strategii GF-R RAFT.[139]

Schemat 8. Przykład realizacji podejścia GT RAFT z wykorzystaniem polimerów zawierających terminalną grupę dopaminową.[163]

Schemat 9. Przykład zastosowania strategii GT RAFT z wykorzystaniem terminalnych grup fosfonowych.[168]

Schemat 10. Przykład zastosowania strategii GT RAFT z wykorzystaniem zmodyfikowanych grupami winylowymi cząstek magnetycznych.[184]

Schemat 11. Przykład zastosowania strategii „szczepienia przez" z wykorzystaniem nanocząstek magnetycznych modyfikowanych grupami winylowymi.[190]

Schemat 12. Przykład zastosowania formowania *in situ* z wykorzystaniem kopolimeru szczepionego PAA-*g*-PNIPAM.[198]

Schemat 13. Otrzymywanie nanohybryd γ-Fe_2O_3@Au@PNIPAM-*b*-P(NIPAM-*co*-DMAEAm).[206]

Schemat 14. Otrzymywanie nanocząstek magnetycznych **1** metodą Massart'a.

Schemat 15. Otrzymywanie powłoki aminosiloksanowej wokół nanocząstek **1**.

Schemat 16. Immobilizacja ditiowęglanu na powierzchni Fe_3O_4@SiO_2-NH_2.

Schemat 17. Polimeryzacja i kopolimeryzacja blokowa RAFT/MADIX na nanocząstkach magnetycznych zmodyfikowanych ditiowęglanem *O*-etylowym.

Schemat 18. Polimeryzacja styrenu na nanocząstkach magnetycznych zmodyfikowanych ditiowęglanem *O*-etylowym.

Schemat 19. Kopolimeryzacja akrylanu butylu na cząstkach Fe_3O_4@SiO_2-PS (5).

Schemat 20. Synteza tiosemikarbazonu benzaldehydu **16**.

Schemat 21. Synteza winylowej pochodnej tiosemikarbazonu benzaldehydu **17**.

Schemat 22. Konwencjonalna polimeryzacja rodnikowa monomerów **17** i **18** w roztworze.

Schemat 23. Polimeryzacja RAFT/MADIX monomerów **17** i **18.**

Schemat 24. Polimeryzacja RAFT/MADIX monomeru **17** na nanocząstkach magnetycznych.

Schemat 25. Otrzymywanie powłoki ze złota wokół nanocząstek magnetycznych **1**.

Schemat 26. Synteza ditiowęglanu **33**.

Schemat 27. Immobilizacja ditiowęglanu **33** na powierzchni cząstek Fe_3O_4@Au (30).

Schemat 28. Synteza powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt **36** (rodzaj monomeru przedstawiono w Tabeli 12).

Schemat 29. Strategia formowania *in situ* stosowana w celu otrzymania magnetycznych hybryd polimerowo-nieorganicznych.

Schemat 30. Synteza makroczynników przeniesienia łańcucha PEG-X (46-47) oraz kopolimerów blokowych PEG-*b*-PVPA (48-53) i PEG-*b*-PAA (54-55).

Schemat 31. Synteza czynnika przeniesienia łańcucha **56** i polimerów PVPA **57-59**.

SPIS TABEL

Tabela 1. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne otrzymane metodą SI-RAFT.

Tabela 2. Magnetyczne materiały polimerowo-nieorganiczne oparte na nanocząstkach tlenków żelaza otrzymane metodą GT.

Tabela 3. Hybrydy polimerowo-nieorganiczne oparte na cząstkach magnetycznych tlenków żelaza otrzymane metodą GT.

Tabela 4. Przykłady kopolimerów RAFT wykorzystywanych do otrzymywania magnetycznych nanohybryd polimerowych metodą formowania *in situ*.

Tabela 5. Zestawienie wyników analizy cząstek Fe_3O_4@SiO_2-NH_2 (2a-2d).

Tabela 6. Podsumowanie reakcji polimeryzacji przeprowadzonych na cząstkach magnetycznych **4**.

Tabela 7. Podsumowanie wyników rozpuszczania rdzeni magnetycznych i analizy otrzymanych związków.

Tabela 8. Zestawienie warunków reakcji polimeryzacji rodnikowych monomerów **17** i **18**.

Tabela 9. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18**.

Tabela 10. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18** na cząstkach magnetycznych **4**.

Tabela 11. Wyniki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX z użyciem ditiowęglanu **33**.

Tabela 12. Podsumowanie reakcji polimeryzacji prowadzonych na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)Et (36).

Tabela 13. Podsumowanie wyników rozpuszczania rdzeni magnetycznych i analizy otrzymanych związków.

Tabela 14. Stosunek wagowy kopolimerów (KP) do jonów żelaza (Fe) stosowany podczas syntez nanohybryd Fe_3O_4@PAA_{10k}-*b*-$PNIPAM_{24k}$ (44a-f) oraz Fe_3O_4@PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k} (45a-f).

Tabela 15. Podsumowanie wyników analiz SEC-RI-MALS, ^{31}P i ^{1}H NMR polimerów i kopolimerów blokowych.

Tabela 16. Wybrane parametry syntez i wyniki analizy DLS nanohybryd Fe_3O_4@PVPA-*b*-PEG (61-63) oraz Fe_3O_4@PAA-*b*-PEG (64).

Tabela 17. Zestawienie wyników pomiarów magnetyzacji wybranych nanohybryd polimerowo-magnetycznych.

Tabela 18. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania nanohybryd Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-b-PEG_{2k} (65a-65f).

Tabela 19. Aparatura naukowo-badawcza wykorzystywana w trakcie realizacji badań.

Tabela 20. Wyniki miareczkowania pH-metrycznego cząstek magnetycznych pokrytych powłoką aminosiloksanową.

Tabela 21. Zestawienie danych eksperymentalnych dotyczących reakcji polimeryzacji przeprowadzonych na cząstkach **4**.

Tabela 22. Masy cząstek **5-7** i **11-13** poddanych procesowi rozpuszczania rdzeni oraz uzyskanych frakcji polimerowych.

Tabela 23. Warunki polimeryzacji wolnorodnikowej monomerów **17** i **18**.

Tabela 24. Warunki polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18**.

Tabela 25. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX monomerów **17** i **18** na cząstkach magnetycznych **4**.

Tabela 26. Warunki reakcji polimeryzacji RAFT/MADIX z wykorzystaniem czynnika przeniesienia łańcucha **33**.

Tabela 27. Zestawienie danych eksperymentalnych dotyczących reakcji polimeryzacji styrenu przeprowadzonych na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt (36).

Tabela 28. Masy cząstek magnetycznych **37-39** poddanych procesowi rozpuszczania rdzeni oraz uzyskanych frakcji polimerowych **37a-39a**.

Tabela 29. Zestawienie danych eksperymentalnych dotyczących reakcji polimeryzacji styrenu przeprowadzonych na cząstkach Fe_3O_4@Au-SC(S)OEt.

Tabela 30. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@ PAA_{10k}-*b*-$PNIPAM_{24k}$ (44a-44f).

Tabela 31. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@ PAA_{3k}-*b*-PEG_{6k} (45a-45f).

Tabela 32. Podsumowanie warunków reakcji kopolimeryzacji oraz wyników analiz SEC, ^{31}P i ^{1}H NMR kopolimerów blokowych.

Tabela 33. Podsumowanie warunków reakcji polimeryzacji oraz wyników analiz SEC-RI-MALS, ^{31}P i ^{1}H NMR polimerów PVPA-X.

Tabela 34. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@PEG oraz Fe_3O_4@PVPA (60a-60d).

Tabela 35. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (61a-61g).

Tabela 36. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PVPA_{1k}$-*b*-PEG_{2k} (62a-62g).

Tabela 37. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PVPA_{0.5k}$-*b*-PEG_{5k} (63a-63g).

Tabela 38. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (64a-64g).

Tabela 39. Podsumowanie danych eksperymentalnych reakcji otrzymywania Fe_3O_4@$PAA_{0.5k}$-*b*-PEG_{2k} (65a-89f).

DOROBEK NAUKOWY AUTORA

Prace opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej, w których zawarta jest część materiału przedstawionego w niniejszej rozprawie doktorskiej

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	IF_{2016} [IF_{5lat}]*	MNISW**	Liczba cytowań*
1.	**Markiewicz KH**,* Misztalewska I, Niemirowicz K, Bucki R, Majcher AM, Wilczewska AZ, Carbamohydrazonothioate-based polymer-magnetic nanohybrids: fabrication, characterization and bactericidal properties, Arabian Journal of Chemistry, 2017, DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.12. 014.	4,553 [5,388]	35	0
2.	**Markiewicz KH**, Seiler L, Misztalewska I, Wilczewska AZ, Winkler K, Destarac M, Harrisson S, Marty JD, Advantages of poly(vinyl phosphonic acid)-based double hydrophilic block copolymers for the stabilization of iron oxide nanoparticles, Polymer Chemistry, 2016, 7, 6391-6399.	5,375 [5,123]	45	3
3.	**Markiewicz KH**,* Zembko P, Półtorak K, Misztalewska I, Wojtulewski S, Majcher AM, Fornal E, Wilczewska AZ, Magnetic nanoparticles with chelating shells prepared by RAFT/MADIX polymerization, New Journal of Chemistry, 2016, 40, 9223-9231.	3,269 [3,103]	30	1
4.	Wilczewska AZ, **Markiewicz KH**, Surface-Initiated RAFT/MADIX Polymerization on Xanthate-Coated Iron Oxide Nanoparticles, Macromolecular Chemistry and Physics, 2014, 215, 190-197.	2,500 [2,419]	35	10

Prace opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej, które nie wchodzą w zakres niniejszej rozprawy doktorskiej

Lp.	Autorzy, Tytuł, Czasopismo	IF_{2016} [IF_{5lat}]*	MNISW**	Liczba cytowań*
1.	Bankiewicz B, Wojtulewski S, **Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Carbamohydrazonothioate derivative-experimental and theoretical explorations of the crystal and molecular structure, Structural Chemistry, 2017, 28, 3, 801-812.	1,582 [1,372]	25	0

2.	Nawrocka A, Szymańska-Chargot M, Miś A, Wilczewska AZ, **Markiewicz KH**, Aggregation of gluten proteins in model dough after fibre polysaccharide addition, Food Chemistry, 2017, 231, 51–60.	4,529 [4,498]	40	1
3.	Nawrocka A, Szymańska-Chargot M, Miś A, Wilczewska AZ, **Markiewicz KH**, Effect of dietary fibre polysaccharides on structure and thermal properties of gluten proteins – A study on gluten dough with application of FT-Raman spectroscopy, TGA and DSC, Food Hydrocolloids, 2017, 69, 410-421.	4,747 [5,459]	45	2
4.	Niemirowicz K, Piktel E, Wilczewska AZ, **Markiewicz KH**, Durnaś B, Wątek M, Puszkarz I, Wróblewska M, Niklińska W, Savage PB, Bucki R, Core–shell magnetic nanoparticles display synergistic antibacterial effects against Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus when combined with cathelicidin LL-37 or selected ceragenins, International Journal of Nanomedicine, 2016, 11, 5443-5455.	4,300 [5,008]	35	3
5.	Nawrocka A, Szymańska-Chargot M, Miś A, Wilczewska AZ, **Markiewicz KH**, Dietary fibre-induced changes in the structure and thermal properties of gluten proteins studied by FT-Raman spectroscopy and thermogravimetry, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 10, 2094-2104.	3,154 [3,504]	45	3
6.	Misztalewska I, Wilczewska AZ, Wojtasik O, **Markiewicz KH**, Kuchlewski P, and Majcher A, New acetylacetone-polymer modified nanoparticles as magnetically separable complexing agents, RSC Advances, 2015, 5, 100281-100289.	3,108 [3,257]	35	2
7.	Niemirowicz K, Swiecicka I, Wilczewska AZ, **Markiewicz KH**, Surel U, Kułakowska A, Namiot Z, Szynaka B, Bucki R, Car H, Growth arrest and rapid capture of select pathogens following magnetic nanoparticle treatment, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, 131, 29-38.	3,887 [4,295]	35	12
8.	**Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Chernyayeva O, Winkler K, Ring-opening reactions of epoxidized SWCNT: a convinient way for functionalization, New Journal of Chemistry, 2014, 38, 2670-2678.	3,269 [3,103]	30	3

9.	Wilczewska AZ, Niemirowicz K, **Markiewicz KH**, Car H, Nanoparticles as drug delivery systems (reviev), Pharmacological Reports 2012, 64, 1020-1037.	2,536 [2,536]	25	180
10.	Niemirowicz K, **Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Car H, Magnetic nanoparticles as new diagnostic tools in medicine, Advances in Medical Sciences, 2012, 57(2), 196-207.	1,364 [1,358]	15	37
	Razem:	48,224 [50,423]	475	257

*Dane z Web of Science z dn.07.09.2017r.

**Punktacja z listy opublikowanej 26.01.2017r.

Prace opublikowane w monografiach pokonferencyjnych

1.	**Markiewicz KH**, Niemirowicz K, Rynkiewicz J, Wilczewska AZ, Synthesis and characterization of aminosilica-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs), 2nd International Academic Conference of Young Scientists 'Chemistry and Chemical Technology 2011' Proceedings, Lviv Polytechnic, Ukraine, ISBN: 978-617-607-160-0, 2011, 270-273.
2.	Półtorak K, Osuch K, **Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Zastosowanie kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej RAFT/MADIX do syntezy wybranych polimerów, Zagadnienia teoretyczne i aplikacyjne w inżynierii materiałowej. Monografie - Politechnika Lubelska, ISBN: 978-83-7947-017-4, 2014, 15-26.
3.	Hryniewicka E, **Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Metody modyfikacji nanorurek polimerami, Wiele tematów, jedna dziedzina – Chemia, Białystok 2015, ISBN: 978-83-93-94-79-1-1, 91-104.

Konferencje krajowe i zagraniczne, na których przedstawiono część materiału zawartego w niniejszej rozprawie doktorskiej

Lp.	Autorzy, Tytuł, Konferencja	Forma prezentacji
1.	**Markiewicz KH**, Misztalewska I, Wilczewska AZ, Destarac M, Harrisson S, Marty J-D, Poly(vinyl phosphonic acid)-based double hydrophilic block copolymers for stabilization of iron oxide nanoparticles, 59 Zjazd Naukowy PTChem, Poznań, 19-23.09.2016r.	komunikat
2.	**Markiewicz KH**, Misztalewska I, Wilczewska AZ, Winkler K, Formation of new functional nanohybrids by RAFT/MADIX polymerization, Open Readings 2016, 59th Conference for Students of Physics and Natural Science, Vilnius, Lithuania, 15-18.03.2016r.	komunikat

3.	**Markiewicz KH**, Misztalewska I, Wilczewska AZ, Winkler K, New polymeric nanohybrids synthesized via controlled radical polymerization, Sri Lanka, Colombo, September 2-4, 2015, Paper ID: ICNSNT2015-165.	poster
4.	**Markiewicz KH**, Misztalewska I, Wilczewska AZ, Destarac M, Harrisson S, Marty J-D, PEG-*b*-PVPA-stabilized magnetic nanoparticles for biomedical applications, Sri Lanka, Colombo, September 2-4, 2015, Paper ID: ICNSNT2015-179.	komunikat
5.	**Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Polymer-magnetite nanohybrids prepared via RAFT/MADIX 'grafting from' polymerization, 12th Chemistry Conference for Young Scientists, Blankenberge, Belgia, 27-28.02.2014r.	poster
6.	**Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Synthesis and characterization of polymers grafted onto silica-coated magnetic nanoparticles via MADIX/RAFT polymerization, VII National conference on chemistry and nanomaterials of young scientists, PhD and students with the international participation 'Mendeleev-2013', Saint Petersburg, Rosja, 02-05.04.2013r.	komunikat
7.	**Markiewicz KH**, Wilczewska AZ, Tworzenie powłok polimerowych na nanocząstkach magnetycznych z wykorzystaniem kontrolowanej polimeryzacji MADIX, 55 Zjazd PTChem i SITPCh, Białystok, 16-20.09.2012r.	poster
8.	**Markiewicz KH**, Rynkiewicz J, Niemirowicz K, Wilczewska AZ, Synthesis and characterization of aminosilane-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs), 2nd International conference of young scientist "CHEMISTRY AND CHEMICAL TECHNOLOGY", Lwów, Ukraina, 24-26.11.2011r.	komunikat

LITERATURA

(1) *Handbook of Radical Polymerization*; Matyjaszewski, K., Davis, T. P., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2002.

(2) Rabek, J. F.; Wydawnictwo Naukowe PWN. *Współczesna wiedza o polimerach: wybrane zagadnienia*; Wydawnictwo Naukowe PWN: Warszawa, 2013.

(3) Destarac, M. Controlled Radical Polymerization: Industrial Stakes, Obstacles and Achievements. *Macromol. React. Eng.* **2010**, *4* (3-4), 165–179.

(4) *Controlled and Living Polymerizations: Methods and Materials*; Müller, A. H. E., Matyjaszewski, K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

(5) Szwarc, M. "Living" Polymers. *Nature* **1956**, *178* (4543), 1168–1169.

(6) Szwarc, M.; Levy, M.; Milkovich, R. Polymerization Initiated by Electron Transfer to Monomer. A New Method of Formation of Block Polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (11), 2656–2657.

(7) Patterson, G. In Retrospect: Sixty Years of Living Polymers. *Nature* **2016**, *536* (7616), 276–277.

(8) Król, P.; Chmielarz, P. Przegląd Najważniejszych Metod Kontrolowanej Polimeryzacji Rodnikowej (CRP): Cz. I. Charakterystyka Ogólna Procesu Oraz CRP Z Przeniesieniem Lancucha. *Polimery* **2011**, *56* (5), 349–359.

(9) Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (12), 3661–3688.

(10) Hawker, C. J. "Living" Free Radical Polymerization: A Unique Technique for the Preparation of Controlled Macromolecular Architectures. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30* (9), 373–382.

(11) Jenkins, A. D.; Jones, R. G.; Moad, G. Terminology for Reversible-Deactivation Radical Polymerization Previously Called "Controlled" Radical or "Living" Radical Polymerization (IUPAC Recommendations 2010). *Pure Appl. Chem.* **2009**, *82* (2), 483-491.

(12) Penczek, S.; Moad, G. Glossary of Terms Related to Kinetics, Thermodynamics, and Mechanisms of Polymerization (IUPAC Recommendations 2008). *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80* (10), 2163-2193.

(13) Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Living Radical Polymerization by the RAFT Process – A Second Update. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62* (11), 1402-1472.

(14) Georges, M. K.; Veregin, R. P. N.; Kazmaier, P. M.; Hamer, G. K. Narrow Molecular Weight Resins by a Free-Radical Polymerization Process. *Macromolecules* **1993**, *26* (11), 2987–2988.

(15) Grubbs, R. B. Nitroxide-Mediated Radical Polymerization: Limitations and Versatility. *Polym. Rev.* **2011**, *51* (2), 104–137.

(16) Wang, J.-S.; Matyjaszewski, K. Controlled/"living" Radical Polymerization. Atom Transfer Radical Polymerization in the Presence of Transition-Metal Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (20), 5614–5615.

(17) Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. Polymerization of Methyl Methacrylate with the Carbon Tetrachloride/Dichlorotris- (triphenylphosphine)ruthenium(II)/Methylaluminum Bis(2,6-Di-Tert-Butylphenoxide) Initiating System: Possibility of Living Radical Polymerization. *Macromolecules* **1995**, *28* (5), 1721–1723.

(18) Charmot, D.; Corpart, P.; Adam, H.; Zard, S. Z.; Biadatti, T.; Bouhadir, G. Controlled Radical Polymerization in Dispersed Media. *Macromol. Symp.* **2000**, *150* (1), 23–32.

(19) Chiefari, J.; Chong, Y. K. (Bill); Ercole, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Meijs, G. F.; Moad, C. L.; Moad, G.; et al. Living Free-Radical Polymerization by Reversible Addition−Fragmentation Chain Transfer: The RAFT Process. *Macromolecules* **1998**, *31* (16), 5559–5562.

(20) De Clercq, B.; Laperre, J.; Ruys, L. The Controlled Radical Polymerisation Process as an Instrument for Tailor-Made Coating Applications. *Prog. Org. Coat.* **2005**, *53* (3), 195–206.

(21) Krys, P.; Matyjaszewski, K. Kinetics of Atom Transfer Radical Polymerization. *Eur. Polym. J.* **2017**, *89*, 482–523.

(22) Braunecker, W. A.; Matyjaszewski, K. Controlled/living Radical Polymerization: Features, Developments, and Perspectives. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32* (1), 93–146.

(23) Pietrasik, J. Szczotki Polimerowe Jako Materiały Funkcjonalne. *Zesz. Nauk. Nr 1171 Rozpr. Nauk. Z 471* **2013**, 1–92.

(24) Matyjaszewski, K. Atom Transfer Radical Polymerization: From Mechanisms to Applications. *Isr. J. Chem.* **2012**, *52* (3-4), 206–220.

(25) Lacroix-Desmazes, P.; Severac, R.; Boutevin, B. Reverse Iodine Transfer Polymerization of Methyl Acrylate and *n* -Butyl Acrylate. *Macromolecules* **2005**, *38* (15), 6299–6309.

(26) Tonnar, J.; Lacroix-Desmazes, P.; Boutevin, B. Controlled RadicalAb Initio Emulsion Polymerization Ofn-Butyl Acrylate by Reverse Iodine Transfer Polymerization (RITP): Effect of the Hydrolytic Disproportionation of Iodine. *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27* (20), 1733–1738.

(27) Wolpers, A.; Vana, P. UV Light as External Switch and Boost of Molar-Mass Control in Iodine-Mediated Polymerization. *Macromolecules* **2014**, *47* (3), 954–963.

(28) Yamago, S.; Iida, K.; Yoshida, J. Organotellurium Compounds as Novel Initiators for Controlled/Living Radical Polymerizations. Synthesis of Functionalized Polystyrenes and End-Group Modifications. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (12), 2874–2875.

(29) Nakamura, Y.; Arima, T.; Tomita, S.; Yamago, S. Photoinduced Switching from Living Radical Polymerization to a Radical Coupling Reaction Mediated by Organotellurium Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (12), 5536–5539.

(30) Yamago, S.; Ray, B.; Iida, K.; Yoshida, J.; Tada, T.; Yoshizawa, K.; Kwak, Y.; Goto, A.; Fukuda, T. Highly Versatile Organostibine Mediators for Living Radical Polymerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (43), 13908–13909.

(31) Ray, B.; Kotani, M.; Yamago, S. Highly Controlled Synthesis of Poly(*N* -Vinylpyrrolidone) and Its Block Copolymers by Organostibine-Mediated Living Radical Polymerization. *Macromolecules* **2006**, *39* (16), 5259–5265.

(32) Yamago, S. Precision Polymer Synthesis by Degenerative Transfer Controlled/Living Radical Polymerization Using Organotellurium, Organostibine, and Organobismuthine Chain-Transfer Agents. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5051–5068.

(33) Kayahara, E.; Yamago, S. Development of an Arylthiobismuthine Cocatalyst in Organobismuthine-Mediated Living Radical Polymerization: Applications for Synthesis of Ultrahigh Molecular Weight Polystyrenes and Polyacrylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (7), 2508–2513.

(34) Krstina, J.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Winzor, C. L.; Berge, C. T.; Fryd, M. Narrow Polydispersity Block Copolymers by Free-Radical Polymerization in the Presence of Macromonomers. *Macromolecules* **1995**, *28* (15), 5381–5385.

(35) Hansen, N. M. L.; Jankova, K.; Hvilsted, S. Fluoropolymer Materials and Architectures Prepared by Controlled Radical Polymerizations. *Eur. Polym. J.* **2007**, *43* (2), 255–293.

(36) Lewis, S. N.; Miller, J. J.; Winstein, S. 1,2-Migrations in Alkyl Radicals. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (10), 1478–1485.

(37) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols. *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **1975**, No. 16, 1574-1585.

(38) Zard, S. Z. The Genesis of the Reversible Radical Addition–Fragmentation–Transfer of Thiocarbonylthio Derivatives from the Barton–McCombie Deoxygenation: A Brief Account and Some Mechanistic Observations. *Aust. J. Chem.* **2006**, *59* (10), 663-668.

(39) Le, T. P.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Int. Pat. 9801478 1998 [Chem. Abstr. 1998, 128, 115390], 1998.

(40) Corpart, P.; Charmot, D.; Biadatti, T.; Zard, S. Z. WO 9858974, 1998.

(41) Taton, D.; Wilczewska, A.-Z.; Destarac, M. Direct Synthesis of Double Hydrophilic Statistical Di- and Triblock Copolymers Comprised of Acrylamide and Acrylic Acid Units via the MADIX Process. *Macromol. Rapid Commun.* **2001**, *22* (18), 1497–1503.

(42) Moad, G.; Chiefari, J.; Chong, (Bill) Y?K; Krstina, J.; Mayadunne, R. T.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Living Free Radical Polymerization with Reversible Addition - Fragmentation Chain Transfer (the Life of RAFT). *Polym. Int.* **2000**, *49* (9), 993–1001.

(43) Quinn, J. F.; Davis, T. P.; Rizzardo, E. Ambient Temperature Reversible Addition–fragmentation Chain Transfer Polymerisation. *Chem. Commun.* **2001**, No. 11, 1044–1045.

(44) Favier, A.; Charreyre, M.-T. Experimental Requirements for an Efficient Control of Free-Radical Polymerizations via the Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Process. *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27* (9), 653–692.

(45) Quinn, J. F.; Barner, L.; Barner-Kowollik, C.; Rizzardo, E.; Davis, T. P. Reversible Addition−Fragmentation Chain Transfer Polymerization Initiated with Ultraviolet Radiation. *Macromolecules* **2002**, *35* (20), 7620–7627.

(46) Quinn, J. F.; Barner, L.; Rizzardo, E.; Davis, T. P. Living Free-Radical Polymerization of Styrene under a Constant Source of ? Radiation. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2002**, *40* (1), 19–25.

(47) Segura, T.; Menes-Arzate, M.; León, F.; Ortega, A.; Burillo, G.; Peralta, R. D. Synthesis of Narrow Molecular Weight Distribution Polyvinyl Acetate by Gamma–rays Initiated RAFT/MADIX Miniemulsion Polymerization. *Polymer* **2016**, *102*, 183–191.

(48) Hansen, N. M. L.; Jankova, K.; Hvilsted, S. Fluoropolymer Materials and Architectures Prepared by Controlled Radical Polymerizations. *Eur. Polym. J.* **2007**, *43* (2), 255–293.

(49) Keddie, D. J.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. RAFT Agent Design and Synthesis. *Macromolecules* **2012**, *45* (13), 5321–5342.
(50) Rizzardo, E.; Moad, G.; Thang, S. H. Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization. In *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*; John Wiley & Sons, Inc., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2009.
(51) Tamami, B.; Kiasat, A. R. Synthesis of Symmetrical Dialkyl Trithiocarbonates Using a Polymer Supported System. *J. Chem. Res.* **1998**, No. 8, 454–455.
(52) Ladavière, C.; Dörr, N.; Claverie, J. P. Controlled Radical Polymerization of Acrylic Acid in Protic Media. *Macromolecules* **2001**, *34* (16), 5370–5372.
(53) Rizzardo, E.; Solomon, D. H. On the Origins of Nitroxide Mediated Polymerization (NMP) and Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT). *Aust. J. Chem.* **2012**, *65* (8), 945-969.
(54) Moad, G.; Chiefari, J.; Mayadunne, R. T. A.; Moad, C. L.; Postma, A.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Initiating Free Radical Polymerization. *Macromol. Symp.* **2002**, *182* (1), 65–80.
(55) Chefari, J.; Mayadunne; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Postma, A.; Skidmore, M.; Thang, S. H. Thiocarbonylthio Compounds (SC(Z)S−R) in Free Radical Polymerization with Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT Polymerization). Effect of the Activating Group Z. *Macromolecules* **2003**, *36* (7), 2273–2283.
(56) Coote, M. L.; Krenske, E. H.; Izgorodina, E. I. Quantum-Chemical Studies of RAFT Polymerization: Methodology, Structure-Reactivity Correlations and Kinetic Implications. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 5–49.
(57) Bussels, R. *(Multi)block Copolymer Synthesis via Controlled Radical Polymerization in Aqueous Dispersions*; Technische Universiteit Eindhoven, 2004.
(58) Destarac, M.; Charmot, D.; Franck, X.; Zard, S. Z. Dithiocarbamates as Universal Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Agents. *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21* (15), 1035–1039.
(59) Stenzel, M. H.; Cummins, L.; Roberts, G. E.; Davis, T. P.; Vana, P.; Barner-Kowollik, C. Xanthate Mediated Living Polymerization of Vinyl Acetate: A Systematic Variation in MADIX/RAFT Agent Structure. *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204* (9), 1160–1168.
(60) Coote, M. L.; Radom, L. Substituent Effects in Xanthate-Mediated Polymerization of Vinyl Acetate: Ab Initio Evidence for an Alternative Fragmentation Pathway. *Macromolecules* **2004**, *37* (2), 590–596.
(61) Bicciocchi, E.; Chong, Y. K.; Giorgini, L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Substituent Effects on RAFT Polymerization with Benzyl Aryl Trithiocarbonates. *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211* (5), 529–538.
(62) Benaglia, M.; Chen, M.; Chong, Y. K.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Polystyrene- *block* -Poly(vinyl Acetate) through the Use of a Switchable RAFT Agent. *Macromolecules* **2009**, *42* (24), 9384–9386.
(63) Wood, M. R.; Duncalf, D. J.; Rannard, S. P.; Perrier, S. Selective One-Pot Synthesis of Trithiocarbonates, Xanthates, and Dithiocarbamates for Use in RAFT/MADIX Living Radical Polymerizations. *Org. Lett.* **2006**, *8* (4), 553–556.
(64) Fleet, R.; McLeary, J. B.; Grumel, V.; Weber, W. G.; Matahwa, H.; Sanderson, R. D. Preparation of New Multiarmed RAFT Agents for the Mediation of Vinyl Acetate Polymerization. *Macromol. Symp.* **2007**, *255* (1), 8–19.
(65) *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008.
(66) Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. End-Functional Polymers, Thiocarbonylthio Group Removal/transformation and Reversible Addition-Fragmentation-Chain Transfer (RAFT) Polymerization. *Polym. Int.* **2011**, *60* (1), 9–25.
(67) Postma, A.; Davis, T. P.; Evans, R. A.; Li, G.; Moad, G.; O'Shea, M. S. Synthesis of Well-Defined Polystyrene with Primary Amine End Groups through the Use of Phthalimido-Functional RAFT Agents. *Macromolecules* **2006**, *39* (16), 5293–5306.
(68) Chong, Y. K.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Thiocarbonylthio End Group Removal from RAFT-Synthesized Polymers by Radical-Induced Reduction. *Macromolecules* **2007**, *40* (13), 4446–4455.
(69) Barner, L.; Perrier, S. Polymers with Well-Defined End Groups via RAFT– Synthesis, Applications andPostmodifications. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 455–482.
(70) Willcock, H.; O'Reilly, R. K. End Group Removal and Modification of RAFT Polymers. *Polym Chem* **2010**, *1* (2), 149–157.

(71) Chen, M.; Moad, G.; Rizzardo, E. Thiocarbonylthio End Group Removal from RAFT-Synthesized Polymers by a Radical-Induced Process. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2009**, *47* (23), 6704–6714.

(72) Quiclet-Sire, B.; Wilczewska, A.; Zard, S. Z. A Practical Process for Polymer-Supported Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (30), 5673–5677.

(73) Destarac, M.; Kalai, C.; Wilczewska, A.; Petit, L.; Van Gramberen, E.; Zard, S. Z. Various Strategies for the Chemical Transformation of Xanthate-Functional Chain Termini in MADIX Copolymers. In *Controlled/Living Radical Polymerization*; Matyjaszewski, K., Ed.; American Chemical Society: Washington, D C, 2006; Vol. 944, pp 564–577.

(74) Taton, D.; Destarac, M.; Zard, S. Z. Macromolecular Design by Interchange of Xanthates: Background, Design, Scope and Applications. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 373–421.

(75) Rizzardo, E.; Moad, G.; Thang, S. H. RAFT Polymerization in Bulk Monomer or in (Organic) Solution. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 189–234.

(76) Monteiro, M. J.; Adamy, M. M.; Leeuwen, B. J.; van Herk, A. M.; Destarac, M. A "Living" Radical Ab Initio Emulsion Polymerization of Styrene Using a Fluorinated Xanthate Agent. *Macromolecules* **2005**, *38* (5), 1538–1541.

(77) Oliveira, M.; Barbosa, B. S.; Nele, M.; Pinto, J. C. Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization of Vinyl Acetate in Bulk and Suspension Systems: RAFT Polymerization of Vinyl Acetate in Bulk and Suspension Systems. *Macromol. React. Eng.* **2014**, *8* (6), 493–502.

(78) Rzayev, J.; Penelle, J. Controlled/Living Free-Radical Polymerization under Very High Pressure. *Macromolecules* **2002**, *35* (5), 1489–1490.

(79) Chen, J.; Zhao, X.; Zhang, L.; Cheng, Z.; Zhu, X. Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization of Vinyl Acetate under High Pressure. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2015**, *53* (12), 1430–1436.

(80) Lowe, A. B.; McCormick, C. L. Reversible Addition–fragmentation Chain Transfer (RAFT) Radical Polymerization and the Synthesis of Water-Soluble (co)polymers under Homogeneous Conditions in Organic and Aqueous Media. *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32* (3), 283–351.

(81) Perrier, S.; Takolpuckdee, P. Macromolecular Design via Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT)/xanthates (MADIX) Polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2005**, *43* (22), 5347–5393.

(82) Destarac, M.; Guinaudeau, A.; Geagea, R.; Mazieres, S.; Van Gramberen, E.; Boutin, C.; Chadel, S.; Wilson, J. Aqueous MADIX/RAFT Polymerization of Diallyldimethylammonium Chloride: Extension to the Synthesis of poly(DADMAC)-Based Double Hydrophilic Block Copolymers. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2010**, *48* (22), 5163–5171.

(83) Lowe, A. B.; McCormick, C. L. RAFT Polymerization in Homogeneous Aqueous Media: Initiation Systems, RAFT Agent Stability, Monomers and Polymer Structures. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 235–284.

(84) Johnston-Hall, G.; Harjani, J. R.; Scammells, P. J.; Monteiro, M. J. RAFT-Mediated Polymerization of Styrene in Readily Biodegradable Ionic Liquids. *Macromolecules* **2009**, *42* (5), 1604–1609.

(85) Zhou, H.; Liu, C.; Gao, C.; Qu, Y.; Shi, K.; Zhang, W. Polymerization-Induced Self-Assembly of Block Copolymer through Dispersion RAFT Polymerization in Ionic Liquid. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2016**, *54* (11), 1517–1525.

(86) Zhang, S.; Chen, K.; Liang, L.; Tan, B. Synthesis of Oligomer Vinyl Acetate with Different Topologies by RAFT/MADIX Method and Their Phase Behaviour in Supercritical Carbon Dioxide. *Polymer* **2013**, *54* (20), 5303–5309.

(87) Gregory, A. M.; Thurecht, K. J.; Howdle, S. M. Controlled Dispersion Polymerization of Methyl Methacrylate in Supercritical Carbon Dioxide via RAFT. *Macromolecules* **2008**, *41* (4), 1215–1222.

(88) Jennings, J.; Beija, M.; Kennon, J. T.; Willcock, H.; O'Reilly, R. K.; Rimmer, S.; Howdle, S. M. Advantages of Block Copolymer Synthesis by RAFT-Controlled Dispersion Polymerization in Supercritical Carbon Dioxide. *Macromolecules* **2013**, *46* (17), 6843–6851.

(89) Rizzardo, E.; Chen, M.; Chong, B.; Moad, G.; Skidmore, M.; Thang, S. H. RAFT Polymerization: Adding to the Picture. *Macromol. Symp.* **2007**, *248* (1), 104–116.

(90) Chong, Y. K.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Skidmore, M. A.; Thang, S. H. Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization of Methyl Methacrylate in the Presence of Lewis Acids: An Approach to Stereocontrolled Living Radical Polymerization. *Macromolecules* **2007**, *40* (26), 9262–9271.

(91) Barner-Kowollik, C.; Blinco, J. P.; Destarac, M.; Thurecht, K. J.; Perrier, S. Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization: Mechanism, Process and Applications. In *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*; Chatgilialoglu, C., Studer, A., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012.

(92) Destarac, M.; Blidi, I.; Coutelier, O.; Guinaudeau, A.; Mazières, S.; Van Gramberen, E.; Wilson, J. Aqueous RAFT/MADIX Polymerization: Same Monomers, New Polymers? In *Progress in Controlled Radical Polymerization: Mechanisms and Techniques*; Matyjaszewski, K., Sumerlin, B. S., Tsarevsky, N. V., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 2012; Vol. 1100, pp 259–275.

(93) Urbani, C. N.; Monteiro, M. J. RAFT-Mediated Polymerization in Heterogeneous Systems. In *Handbook of RAFT Polymerization*; Barner-Kowollik, C., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2008; pp 285–314.

(94) Cunningham, M. F. Controlled/living Radical Polymerization in Aqueous Dispersed Systems. *Prog. Polym. Sci.* **2008**, *33* (4), 365–398.

(95) Leslie-Pelecky, D. L.; Rieke, R. D. Magnetic Properties of Nanostructured Materials. *Chem. Mater.* **1996**, *8* (8), 1770–1783.

(96) Wilczewska, A. Z.; Misztalewska, I. Direct Synthesis of Imidazolinium Salt on Magnetic Nanoparticles and Its Palladium Complex Application in the Heck Reaction. *Organometallics* **2014**, *33* (19), 5203–5208.

(97) Ge, F.; Ye, H.; Li, M.-M.; Zhao, B.-X. Efficient Removal of Cationic Dyes from Aqueous Solution by Polymer-Modified Magnetic Nanoparticles. *Chem. Eng. J.* **2012**, *198-199*, 11–17.

(98) Badruddoza, A. Z. M.; Shawon, Z. B. Z.; Tay, W. J. D.; Hidajat, K.; Uddin, M. S. Fe3O4/cyclodextrin Polymer Nanocomposites for Selective Heavy Metals Removal from Industrial Wastewater. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *91* (1), 322–332.

(99) Boyer, C.; Whittaker, M. R.; Bulmus, V.; Liu, J.; Davis, T. P. The Design and Utility of Polymer-Stabilized Iron-Oxide Nanoparticles for Nanomedicine Applications. *NPG Asia Mater.* **2010**, *2* (1), 23–30.

(100) Nemati, Z.; Salili, S. M.; Alonso, J.; Ataie, A.; Das, R.; Phan, M. H.; Srikanth, H. Superparamagnetic Iron Oxide Nanodiscs for Hyperthermia Therapy: Does Size Matter? *J. Alloys Compd.* **2017**, *714*, 709–714.

(101) Saeedi, M.; Vahidi, O.; Bonakdar, S. Synthesis and Characterization of Glycyrrhizic Acid Coated Iron Oxide Nanoparticles for Hyperthermia Applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *77*, 1060–1067.

(102) Gawali, S. L.; Barick, B. K.; Barick, K. C.; Hassan, P. A. Effect of Sugar Alcohol on Colloidal Stabilization of Magnetic Nanoparticles for Hyperthermia and Drug Delivery Applications. *J. Alloys Compd.* **2017**, *725*, 800–806.

(103) Bekaroğlu, M. G.; İşçi, Y.; İşçi, S. Colloidal Properties and in Vitro Evaluation of Hydroxy Ethyl Cellulose Coated Iron Oxide Particles for Targeted Drug Delivery. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *78*, 847–853.

(104) Wilczewska, A. Z.; Niemirowicz, K.; Markiewicz, K. H.; Car, H. Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Pharmacol. Rep.* **2012**, *2012* (64), 1020–1037.

(105) Evertsson, M.; Kjellman, P.; Cinthio, M.; Andersson, R.; Tran, T. A.; in't Zandt, R.; Grafström, G.; Toftevall, H.; Fredriksson, S.; Ingvar, C.; et al. Combined Magnetomotive Ultrasound, PET/CT, and MR Imaging of 68Ga-Labelled Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Rat Sentinel Lymph Nodes in Vivo. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (4824), 1-9.

(106) Sood, A.; Arora, V.; Shah, J.; Kotnala, R. K.; Jain, T. K. Multifunctional Gold Coated Iron Oxide Core-Shell Nanoparticles Stabilized Using Thiolated Sodium Alginate for Biomedical Applications. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *80*, 274–281.

(107) Hilger, I.; Hergt, R.; Kaiser, W. A. Use of Magnetic Nanoparticle Heating in the Treatment of Breast Cancer. *IEE Proc. - Nanobiotechnology* **2005**, *152* (1), 33-39.

(108) Leszczyński, B. *Nanocząstki Tlenków Żelaza W Hipertermii Magnetycznej*; Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Fizyki, Instytut Akustyki, 2016.

(109) Grassi-Schultheiss, P. P.; Heller, F.; Dobson, J. Analysis of Magnetic Material in the Human Heart, Spleen and Liver. *Biometals Int. J. Role Met. Ions Biol. Biochem. Med.* **1997**, *10* (4), 351–355.

(110) Beija, M.; Marty, J.-D.; Destarac, M. RAFT/MADIX Polymers for the Preparation of Polymer/inorganic Nanohybrids. *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36* (7), 845–886.

(111) Lee, H.; Yu, M. K.; Park, S.; Moon, S.; Min, J. J.; Jeong, Y. Y.; Kang, H.-W.; Jon, S. Thermally Cross-Linked Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis and Application as a Dual Imaging Probe for Cancer in Vivo. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (42), 12739–12745.

(112) De Palma, R.; Peeters, S.; Van Bael, M. J.; Van den Rul, H.; Bonroy, K.; Laureyn, W.; Mullens, J.; Borghs, G.; Maes, G. Silane Ligand Exchange to Make Hydrophobic Superparamagnetic Nanoparticles Water-Dispersible. *Chem. Mater.* **2007**, *19* (7), 1821–1831.

(113) El-Boubbou, K.; Gruden, C.; Huang, X. Magnetic Glyco-Nanoparticles: A Unique Tool for Rapid Pathogen Detection, Decontamination, and Strain Differentiation. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (44), 13392–13393.

(114) Ramos, J.; Forcada, J. Surfactant-Free Miniemulsion Polymerization as a Simple Synthetic Route to a Successful Encapsulation of Magnetite Nanoparticles. *Langmuir* **2011**, *27* (11), 7222–7230.

(115) Qu, H.; Caruntu, D.; Liu, H.; O'Connor, C. J. Water-Dispersible Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with Versatile Surface Functionalities. *Langmuir* **2011**, *27* (6), 2271–2278.

(116) Sahoo, Y.; Pizem, H.; Fried, T.; Golodnitsky, D.; Burstein, L.; Sukenik, C. N.; Markovich, G. Alkyl Phosphonate/Phosphate Coating on Magnetite Nanoparticles: A Comparison with Fatty Acids. *Langmuir* **2001**, *17* (25), 7907–7911.

(117) Shultz, M. D.; Reveles, J. U.; Khanna, S. N.; Carpenter, E. E. Reactive Nature of Dopamine as a Surface Functionalization Agent in Iron Oxide Nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (9), 2482–2487.

(118) Cheng, K.; Peng, S.; Xu, C.; Sun, S. Porous Hollow Fe_3O_4 Nanoparticles for Targeted Delivery and Controlled Release of Cisplatin. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (30), 10637–10644.

(119) Baum, M.; Brittain, W. J. Synthesis of Polymer Brushes on Silicate Substrates via Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Technique. *Macromolecules* **2002**, *35* (3), 610–615.

(120) Takahashi, H.; Nakayama, M.; Yamato, M.; Okano, T. Controlled Chain Length and Graft Density of Thermoresponsive Polymer Brushes for Optimizing Cell Sheet Harvest. *Biomacromolecules* **2010**, *11* (8), 1991–1999.

(121) Wang, W.-C.; Neoh, K.-G.; Kang, E.-T. Surface Functionalization of Fe3O4 Magnetic Nanoparticles via RAFT-Mediated Graft Polymerization. *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, *27* (19), 1665–1669.

(122) Zetterlund, P. B.; Thickett, S. C.; Perrier, S.; Bourgeat-Lami, E.; Lansalot, M. Controlled/Living Radical Polymerization in Dispersed Systems: An Update. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (18), 9745–9800.

(123) Tsujii, Y.; Ejaz, M.; Sato, K.; Goto, A.; Fukuda, T. Mechanism and Kinetics of RAFT-Mediated Graft Polymerization of Styrene on a Solid Surface. 1. Experimental Evidence of Surface Radical Migration. *Macromolecules* **2001**, *34* (26), 8872–8878.

(124) Barbey, R.; Lavanant, L.; Paripovic, D.; Schüwer, N.; Sugnaux, C.; Tugulu, S.; Klok, H.-A. Polymer Brushes via Surface-Initiated Controlled Radical Polymerization: Synthesis, Characterization, Properties, and Applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (11), 5437–5527.

(125) Kakwere, H.; Leal, M. P.; Materia, M. E.; Curcio, A.; Guardia, P.; Niculaes, D.; Marotta, R.; Falqui, A.; Pellegrino, T. Functionalization of Strongly Interacting Magnetic Nanocubes with (Thermo)Responsive Coating and Their Application in Hyperthermia and Heat-Triggered Drug Delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7* (19), 10132–10145.

(126) Xiao, Z.-P.; Yang, K.-M.; Liang, H.; Lu, J. Synthesis of Magnetic, Reactive, and Thermoresponsive Fe_3O_4 Nanoparticles via Surface-Initiated RAFT Copolymerization of *N*-Isopropylacrylamide and Acrolein. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2010**, *48* (3), 542–550.

(127) Wang, H.; Luo, W.; Chen, J. Fabrication and Characterization of Thermoresponsive Fe3O4@PNIPAM Hybrid Nanomaterials by Surface-Initiated RAFT Polymerization. *J. Mater. Sci.* **2012**, *47* (16), 5918–5925.

(128) Paulus, A. S.; Heinzler, R.; Ooi, H. W.; Franzreb, M. Temperature-Switchable Agglomeration of Magnetic Particles Designed for Continuous Separation Processes in Biotechnology. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2015**, *7* (26), 14279–14287.

(129) Zengin, A.; Yildirim, E.; Tamer, U.; Caykara, T. Molecularly Imprinted Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Rapid Enrichment and Separation of Cholesterol. *The Analyst* **2013**, *138* (23), 7238-7245.

(130) Wang, S.; Zhou, Y.; Peng, J.; Niu, H.; Zhang, X.; Yang, F. Surface-Induced Reversible Addition-Fragmentation Chain-Transfer (RAFT) Polymerization on Magnetic Nanoparticles to Resist Nonspecific Adsorption of Proteins. *Chem. Eng. J.* **2011**, *173* (3), 873–878.

(131) Jiao, Y.; Akcora, P. Accelerated Brush Growth on Nanoparticle Surfaces by Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2014**, *52* (12), 1700–1705.

(132) Ohno, K.; Ma, Y.; Huang, Y.; Mori, C.; Yahata, Y.; Tsujii, Y.; Maschmeyer, T.; Moraes, J.; Perrier, S. Surface-Initiated Reversible Addition–Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization from Fine Particles Functionalized with Trithiocarbonates. *Macromolecules* **2011**, *44* (22), 8944–8953.

(133) Zhou, L.; Zheng, L.; Yuan, J.; Wu, S. Synthesis and Characterization of Thermo-Sensitive Magnetite-Au Nanocomposites. *Mater. Lett.* **2012**, *78*, 166–169.

(134) Li, Y.; Zhao, X.; Li, P.; Huang, Y.; Wang, J.; Zhang, J. Highly Sensitive Fe3O4 Nanobeads/graphene-Based Molecularly Imprinted Electrochemical Sensor for 17β-Estradiol in Water. *Anal. Chim. Acta* **2015**, *884*, 106–113.

(135) Sutrisno, J.; Pramudya, I.; Aerken, X.; Fuchs, A. Surface Grafting of Poly(pentafluorostyrene) on the Iron and Iron Oxide Particles via Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization. *J. Appl. Polym. Sci.* **2017**, *134* (25).

(136) Hua, D.; Tang, J.; Dai, L.; Pu, Y.; Cao, X.; Zhu, X. A Strategy for Synthesis of Magnetic Nanoparticles with "Well-Defined" Polymers via Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization Under Ultrasonic Irradiation. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, *9* (11), 6681–6687.

(137) Li, Y.; Li, X.; Chu, J.; Dong, C.; Qi, J.; Yuan, Y. Synthesis of Core-Shell Magnetic Molecular Imprinted Polymer by the Surface RAFT Polymerization for the Fast and Selective Removal of Endocrine Disrupting Chemicals from Aqueous Solutions. *Environ. Pollut.* **2010**, *158* (6), 2317–2323.

(138) Li, J.; Dong, R.; Wang, X.; Xiong, H.; Xu, S.; Shen, D.; Song, X.; Chen, L. One-Pot Synthesis of Magnetic Molecularly Imprinted Microspheres by RAFT Precipitation Polymerization for the Fast and Selective Removal of 17β-Estradiol. *RSC Adv* **2015**, *5* (14), 10611–10618.

(139) Xie, X.; Liu, X.; Pan, X.; Chen, L.; Wang, S. Surface-Imprinted Magnetic Particles for Highly Selective Sulfonamides Recognition Prepared by Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization. *Anal. Bioanal. Chem.* **2016**, *408* (3), 963–970.

(140) Gonzato, C.; Courty, M.; Pasetto, P.; Haupt, K. Magnetic Molecularly Imprinted Polymer Nanocomposites via Surface-Initiated RAFT Polymerization. *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21* (20), 3947–3953.

(141) Tian, J.; Zheng, F.; Zhao, H. Nanoparticles with Fe_3O_4−Nanoparticle Cores and Gold-Nanoparticle Coronae Prepared by Self-Assembly Approach. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115* (8), 3304–3312.

(142) Li, Q.; Zhang, L.; Bai, L.; Zhang, Z.; Zhu, J.; Zhou, N.; Cheng, Z.; Zhu, X. Multistimuli-Responsive Hybrid Nanoparticles with Magnetic Core and Thermoresponsive Fluorescence-Labeled Shell via Surface-Initiated RAFT Polymerization. *Soft Matter* **2011**, *7* (15), 6958-6966.

(143) He, W.; Zhang, L.; Han, B.; Cheng, L.; Zhou, N.; Liu, Z.; Cheng, Z. Hydrophilic Hybrid Materials with Magnetism & NIR Fluorescence via Surface-Initiated RAFT Polymerization. *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1* (26), 3257-3266.

(144) Niu, S.; Zhang, L.; Wang, N.; Zhu, J.; Zhang, W.; Cheng, Z.; Zhu, X. Fabrication of Magnetic Nanofibers via Surface-Initiated RAFT Polymerization and Coaxial Electrospinning. *React. Funct. Polym.* **2013**, *73* (11), 1447–1454.

(145) Ni, M.; Cheng, Y. M.; Shi, D. J.; Li, P. Y.; Chen, M. Q. Synthesis of Poly(β-Cyclodextrin-Maleic Anhydride) Conjugated Magnetic Nanoparticles via RAFT Polymerization for Adsorption of Organic Compound. *Adv. Mater. Res.* **2014**, *955-959*, 149–153.

(146) Li, Y.; Dong, C.; Chu, J.; Qi, J.; Li, X. Surface Molecular Imprinting onto Fluorescein-Coated Magnetic Nanoparticlesvia Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer Polymerization: A Facile Three-in-One System for Recognition and Separation of Endocrine Disrupting Chemicals. *Nanoscale* **2011**, *3* (1), 280–287.

(147) Torkpur-Biglarianzadeh, M.; Salami-Kalajahi, M. Multilayer Fluorescent Magnetic Nanoparticles with Dual Thermoresponsive and pH-Sensitive Polymeric Nanolayers as Anti-Cancer Drug Carriers. *RSC Adv* **2015**, *5* (38), 29653–29662.

(148) Perrier, S.; Takolpuckdee, P.; Mars, C. A. Reversible Addition−Fragmentation Chain Transfer Polymerization Mediated by a Solid Supported Chain Transfer Agent. *Macromolecules* **2005**, *38* (16), 6770–6774.

(149) Rotzoll, R.; Vana, P. Synthesis of Poly(methyl Acrylate) Loops Grafted onto Silica Nanoparticles via Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2008**, *46* (23), 7656–7666.

(150) Luo, S.; Xu, J.; Zhang, Y.; Liu, S.; Wu, C. Double Hydrophilic Block Copolymer Monolayer Protected Hybrid Gold Nanoparticles and Their Shell Cross-Linking. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (47), 22159–22166.

(151) Shan, J.; Nuopponen, M.; Jiang, H.; Kauppinen, E.; Tenhu, H. Preparation of Poly(*N*-Isopropylacrylamide)-Monolayer-Protected Gold Clusters: Synthesis Methods, Core Size, and Thickness of Monolayer. *Macromolecules* **2003**, *36* (12), 4526–4533.

(152) Yusa, S.; Fukuda, K.; Yamamoto, T.; Iwasaki, Y.; Watanabe, A.; Akiyoshi, K.; Morishima, Y. Salt Effect on the Heat-Induced Association Behavior of Gold Nanoparticles Coated with Poly(*N*-Isopropylacrylamide) Prepared via Reversible Addition−Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Radical Polymerization. *Langmuir* **2007**, *23* (26), 12842–12848.

(153) Rudolf, B.; Salmain, M.; Grobelny, J.; Celichowski, G.; Tomaszewska, E. Synthesis and Characterization of Metallocarbonyl Functionalized Gold Nanoparticles. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2011**, *385* (1-3), 241–248.

(154) Duwez, A.-S.; Guillet, P.; Colard, C.; Gohy, J.-F.; Fustin, C.-A. Dithioesters and Trithiocarbonates as Anchoring Groups for the "Grafting-To" Approach. *Macromolecules* **2006**, *39* (8), 2729–2731.

(155) Muir, B. W.; Moffat, B. A.; Harbour, P.; Coia, G.; Zhen, G.; Waddington, L.; Scoble, J.; Krah, D.; Thang, S. H.; Chong, Y. K.; et al. Combinatorial Discovery of Novel Amphiphilic Polymers for the Phase Transfer of Magnetic Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113* (38), 16615–16624.

(156) Huang, C.; Neoh, K. G.; Xu, L.; Kang, E. T.; Chiong, E. Polymeric Nanoparticles with Encapsulated Superparamagnetic Iron Oxide and Conjugated Cisplatin for Potential Bladder Cancer Therapy. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (8), 2513–2520.

(157) Sundhoro, M.; Park, J.; Jayawardana, K. W.; Chen, X.; Jayawardena, H. S. N.; Yan, M. Poly(HEMA-*co*-HEMA-PFPA): Synthesis and Preparation of Stable Micelles Encapsulating Imaging Nanoparticles. *J. Colloid Interface Sci.* **2017**, *500*, 1–8.

(158) Zhu, K.; Deng, Z.; Liu, G.; Hu, J.; Liu, S. Photoregulated Cross-Linking of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle (SPION) Loaded Hybrid Nanovectors with Synergistic Drug Release and Magnetic Resonance (MR) Imaging Enhancement. *Macromolecules* **2017**, *50* (3), 1113–1125.

(159) Berret, J.-F.; Schonbeck, N.; Gazeau, F.; El Kharrat, D.; Sandre, O.; Vacher, A.; Airiau, M. Controlled Clustering of Superparamagnetic Nanoparticles Using Block Copolymers: Design of New Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (5), 1755–1761.

(160) Berret, J.-F.; Sandre, O.; Mauger, A. Size Distribution of Superparamagnetic Particles Determined by Magnetic Sedimentation. *Langmuir* **2007**, *23* (6), 2993–2999.

(161) Berret, J.-F.; Sehgal, A.; Morvan, M.; Sandre, O.; Vacher, A.; Airiau, M. Stable Oxide Nanoparticle Clusters Obtained by Complexation. *J. Colloid Interface Sci.* **2006**, *303* (1), 315–318.

(162) Berret, J.-F. Stoichiometry of Electrostatic Complexes Determined by Light Scattering. *Macromolecules* **2007**, *40* (12), 4260–4266.

(163) Arslan, M.; Gevrek, T. N.; Lyskawa, J.; Szunerits, S.; Boukherroub, R.; Sanyal, R.; Woisel, P.; Sanyal, A. Bioinspired Anchorable Thiol-Reactive Polymers: Synthesis and Applications Toward Surface Functionalization of Magnetic Nanoparticles. *Macromolecules* **2014**, *47* (15), 5124–5134.

(164) Boyer, C.; Bulmus, V.; Priyanto, P.; Teoh, W. Y.; Amal, R.; Davis, T. P. The Stabilization and Bio-Functionalization of Iron Oxide Nanoparticles Using Heterotelechelic Polymers. *J Mater Chem* **2009**, *19* (1), 111–123.

(165) Boyer, C.; Priyanto, P.; Davis, T. P.; Pissuwan, D.; Bulmus, V.; Kavallaris, M.; Teoh, W. Y.; Amal, R.; Carroll, M.; Woodward, R.; et al. Anti-Fouling Magnetic Nanoparticles for siRNA Delivery. *J Mater Chem* **2010**, *20* (2), 255–265.

(166) Saoud, F. M.; Tonge, M. P.; Weber, W. G.; Sanderson, R. D. Magnetite Nanoparticles for the Preparation of Ultrapure RAFT Polymers. *Macromolecules* **2008**, *41* (5), 1598–1600.

(167) Burnand, D.; Monnier, C. A.; Redjem, A.; Schaefer, M.; Rothen-Rutishauser, B.; Kilbinger, A.; Petri-Fink, A. Catechol-Derivatized Poly(vinyl Alcohol) as a Coating Molecule for Magnetic Nanoclusters. *J. Magn. Magn. Mater.* **2015**, *380*, 157–162.

(168) Blin, T.; Kakinen, A.; Pilkington, E. H.; Ivask, A.; Ding, F.; Quinn, J. F.; Whittaker, M. R.; Ke, P. C.; Davis, T. P. Synthesis and in Vitro Properties of Iron Oxide Nanoparticles Grafted with Brushed Phosphorylcholine and Polyethylene Glycol. *Polym Chem* **2016**, *7* (10), 1931–1944.

(169) Narain, R.; Gonzales, M.; Hoffman, A. S.; Stayton, P. S.; Krishnan, K. M. Synthesis of Monodisperse Biotinylated p(NIPAAm)-Coated Iron Oxide Magnetic Nanoparticles and Their Bioconjugation to Streptavidin. *Langmuir* **2007**, *23* (11), 6299–6304.

(170) Jiao, Y.; Akcora, P. Assembly of Polymer-Grafted Magnetic Nanoparticles in Polymer Melts. *Macromolecules* **2012**, *45* (8), 3463–3470.

(171) Chakraborty, S.; Jähnichen, K.; Komber, H.; Basfar, A. A.; Voit, B. Synthesis of Magnetic Polystyrene Nanoparticles Using Amphiphilic Ionic Liquid Stabilized RAFT Mediated Miniemulsion Polymerization. *Macromolecules* **2014**, *47* (13), 4186–4198.

(172) Aqil, A.; Vasseur, S.; Duguet, E.; Passirani, C.; Benoit, J. P.; Jerome, R.; Jerome, C. Magnetic Nanoparticles Coated by Temperature Responsive Copolymers for Hyperthermia. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18* (28), 3352-3360.

(173) Aqil, A.; Vasseur, S.; Duguet, E.; Passirani, C.; Benoit, J. P.; Roch, A.; Muller, R.; Jerome, R.; Jerome, C. PEO Coated Magnetic Nanoparticles for Biomedical Application. *Eur. Polym. J.* **2008**, *44* (10), 3191–3199.

(174) Li, K.; Dugas, P.-Y.; Bourgeat-Lami, E.; Lansalot, M. Polymer-Encapsulated γ-Fe2O3 Nanoparticles Prepared via RAFT-Mediated Emulsion Polymerization. *Polymer* **2016**, *106*, 249–260.

(175) Nguyen, D.; Pham, B. T. T.; Huynh, V.; Kim, B. J.; Pham, N. T. H.; Bickley, S. A.; Jones, S. K.; Serelis, A.; Davey, T.; Such, C.; et al. Monodispersed Polymer Encapsulated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Cell Labeling. *Polymer* **2016**, *106*, 238–248.

(176) Linot, C.; Poly, J.; Boucard, J.; Pouliquen, D.; Nedellec, S.; Hulin, P.; Marec, N.; Arosio, P.; Lascialfari, A.; Guerrini, A.; et al. PEGylated Anionic Magnetofluorescent Nanoassemblies: Impact of Their Interface Structure on Magnetic Resonance Imaging Contrast and Cellular Uptake. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9* (16), 14242–14257.

(177) McGrath, A. J.; Dolan, C.; Cheong, S.; Herman, D. A. J.; Naysmith, B.; Zong, F.; Galvosas, P.; Farrand, K. J.; Hermans, I. F.; Brimble, M.; et al. Stability of Polyelectrolyte-Coated Iron Nanoparticles for T 2 -Weighted Magnetic Resonance Imaging. *J. Magn. Magn. Mater.* **2017**, *439*, 251–258.

(178) Nguyen, T.-K.; Duong, H. T. T.; Selvanayagam, R.; Boyer, C.; Barraud, N. Iron Oxide Nanoparticle-Mediated Hyperthermia Stimulates Dispersal in Bacterial Biofilms and Enhances Antibiotic Efficacy. *Sci. Rep.* **2016**, *5* (18385), 1-15.

(179) Eamegdool, S. S.; Weible, M. W.; Pham, B. T. T.; Hawkett, B. S.; Grieve, S. M.; Chan-ling, T. Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle Prelabelling of Human Neural Precursor Cells. *Biomaterials* **2014**, *35* (21), 5549–5564.

(180) Bryce, N. S.; Pham, B. T. T.; Fong, N. W. S.; Jain, N.; Pan, E. H.; Whan, R. M.; Hambley, T. W.; Hawkett, B. S. The Composition and End-Group Functionality of Sterically Stabilized Nanoparticles Enhances the Effectiveness of Co-Administered Cytotoxins. *Biomater Sci* **2013**, *1* (12), 1260–1272.

(181) Chen, H.; Wu, X.; Duan, H.; Wang, Y. A.; Wang, L.; Zhang, M.; Mao, H. Biocompatible Polysiloxane-Containing Diblock Copolymer PEO-*b*-PγMPS for Coating Magnetic Nanoparticles. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, *1* (10), 2134–2140.

(182) Dutta, S.; Parida, S.; Maiti, C.; Banerjee, R.; Mandal, M.; Dhara, D. Polymer Grafted Magnetic Nanoparticles for Delivery of Anticancer Drug at Lower pH and Elevated Temperature. *J. Colloid Interface Sci.* **2016**, *467*, 70–80.

(183) Pfaff, A.; Schallon, A.; Ruhland, T. M.; Majewski, A. P.; Schmalz, H.; Freitag, R.; Müller, A. H. E. Magnetic and Fluorescent Glycopolymer Hybrid Nanoparticles for Intranuclear Optical Imaging. *Biomacromolecules* **2011**, *12* (10), 3805–3811.

(184) Liu, R.; Zhang, P.; Dai, H. Synthesis of Magnetic Particles with Well-Defined Living Polymeric Chains via Combination of RAFT Polymerization and Thiol-Ene Click Chemistry. *J. Polym. Res.* **2016**, *23* (218), 1-10.

(185) Kuo, C.-Y.; Liu, T.-Y.; Hardiansyah, A.; Lee, C.-F.; Wang, M.-S.; Chiu, W.-Y. Self-Assembly Behaviors of Thermal- and pH- Sensitive Magnetic Nanocarriers for Stimuli-Triggered Release. *Nanoscale Res. Lett.* **2014**, *9* (520), 1-11.

(186) Li, X.; Bao, M.; Weng, Y.; Yang, K.; Zhang, W.; Chen, G. Glycopolymer-Coated Iron Oxide Nanoparticles: Shape-Controlled Synthesis and Cellular Uptake. *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2* (34), 5569-5575.

(187) Chinthamanipeta, P. S.; Kobukata, S.; Nakata, H.; Shipp, D. A. Synthesis of Poly(methyl Methacrylate)-silica Nanocomposites Using Methacrylate-Functionalized Silica Nanoparticles and RAFT Polymerization. *Polymer* **2008**, *49* (26), 5636–5642.

(188) Ngo, V. G.; Bressy, C.; Leroux, C.; Margaillan, A. Synthesis of Hybrid TiO2 Nanoparticles with Well-Defined Poly(methyl Methacrylate) and Poly(tert-Butyldimethylsilyl Methacrylate) via the RAFT Process. *Polymer* **2009**, *50* (14), 3095–3102.

(189) Foster, E. L.; Xue, Z.; Roach, C. M.; Larsen, E. S.; Bielawski, C. W.; Johnston, K. P. Iron Oxide Nanoparticles Grafted with Sulfonated and Zwitterionic Polymers: High Stability and Low Adsorption in Extreme Aqueous Environments. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3* (9), 867–871.

(190) Li, Y.; Dong, M.; Kong, J.; Chai, Z.; Fu, G. Synthesis of Fe3O4@poly(methacrylic Acid) Core–shell Submicrospheres via RAFT Precipitation Polymerization. *J. Colloid Interface Sci.* **2013**, *394*, 199–207.

(191) Liu, Z.; Hu, Z.; Liu, Y.; Meng, M.; Ni, L.; Meng, X.; Zhong, G.; Liu, F.; Gao, Y. Monodisperse Magnetic Ion Imprinted Polymeric Microparticles Prepared by RAFT Polymerization Based on γ-Fe_2O_3@meso-SiO_2 Nanospheres for Selective Solid-Phase Extraction of Cu(II) in Water Samples. *RSC Adv* **2015**, *5* (65), 52369–52381.

(192) Lowe, A. B.; Sumerlin, B. S.; Donovan, M. S.; McCormick, C. L. Facile Preparation of Transition Metal Nanoparticles Stabilized by Well-Defined (Co)polymers Synthesized via Aqueous Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer Polymerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (39), 11562–11563.

(193) Sumerlin, B. S.; Lowe, A. B.; Stroud, P. A.; Zhang, P.; Urban, M. W.; McCormick, C. L. Modification of Gold Surfaces with Water-Soluble (Co)polymers Prepared via Aqueous Reversible

Addition-Fragmentation Chain Transfer (RAFT) Polymerization. *Langmuir* **2003**, *19* (14), 5559–5562.

(194) Gao, J.; Sun, Y.; Zhou, J.; Zheng, Z.; Chen, H.; Su, W.; Zhang, Q. Preparation of Ag Nanoparticles Termini-Protected Side-Chain Liquid Crystalline Azobenzene Polymers by RAFT Polymerization. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2007**, *45* (23), 5380–5386.

(195) Zhang, Y.; Luo, S.; Liu, S. Fabrication of Hybrid Nanoparticles with Thermoresponsive Coronas via a Self-Assembling Approach. *Macromolecules* **2005**, *38* (23), 9813–9820.

(196) Zhang, K.; Gao, L.; Chen, Y. Organic?Inorganic Hybrid Materials by Self-Gelation of Block Copolymer Assembly and Nanoobjects with Controlled Shapes Thereof. *Macromolecules* **2007**, *40* (16), 5916–5922.

(197) Cooperstein, M. A.; Canavan, H. E. Assessment of Cytotoxicity of (*N*-Isopropyl Acrylamide) and Poly(*N*-Isopropyl Acrylamide)-Coated Surfaces. *Biointerphases* **2013**, *8* (19), 1-12.

(198) Jiang, X.; Zhai, S.; Jiang, X.; Lu, G.; Huang, X. Synthesis of PAA-G-PNIPAM Well-Defined Graft Polymer by Sequential RAFT and SET-LRP and Its Application in Preparing Size-Controlled Super-Paramagnetic Fe3O4 Nanoparticles as a Stabilizer. *Polymer* **2014**, *55* (16), 3703–3712.

(199) Nam, J. H.; Choi, W. S.; Lee, J. H.; Kwon, N. H.; Kang, H.-J.; Lee, J. Y.; Kim, S.; Kim, J. Synthesis of Stimuli-Responsive PEO-Based Triblock Copolymers and Their Applications for Preparation of Iron Oxide Nanoparticles. *Macromol. Res.* **2012**, *20* (11), 1173–1180.

(200) Basuki, J. S.; Jacquemin, A.; Esser, L.; Li, Y.; Boyer, C.; Davis, T. P. A Block Copolymer-Stabilized Co-Precipitation Approach to Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Potential Use as MRI Contrast Agents. *Polym. Chem.* **2014**, *5* (7), 2611-2620.

(201) Kim, K.; Kim, T. H.; Choi, J. H.; Lee, J. Y.; Hah, S. S.; Yoo, H.-O.; Hwang, S. S.; Ryu, K. N.; Kim, H. J.; Kim, J. Synthesis of a pH-Sensitive PEO-Based Block Copolymer and Its Application for the Stabilization of Iron Oxide Nanoparticles. *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211* (10), 1127–1136.

(202) Upadhyaya, L.; Semsarilar, M.; Fernandez-Pacheco, R.; Martinez, G.; Mallada, R.; Coelhoso, I. M.; Portugal, C. A. M.; Crespo, J. G.; Deratani, A.; Quemener, D. Nano-Structured Magneto-Responsive Membranes from Block Copolymers and Iron Oxide Nanoparticles. *Polym Chem* **2017**, *8* (3), 605–614.

(203) Upadhyaya, L.; Semsarilar, M.; Nehache, S.; Cot, D.; Fernandez-Pacheco, R.; Martinez, G.; Mallada, R.; Deratani, A.; Quemener, D. Nanostructured Mixed Matrix Membranes from Supramolecular Assembly of Block Copolymer Nanoparticles and Iron Oxide Nanoparticles. *Macromolecules* **2016**, *49* (20), 7908–7916.

(204) Feng, W.; Lv, W.; Qi, J.; Zhang, G.; Zhang, F.; Fan, X. Quadruple-Responsive Nanocomposite Based on Dextran-PMAA-PNIPAM, Iron Oxide Nanoparticles, and Gold Nanorods. *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33* (2), 133–139.

(205) Lee, S.; Nam, J. H.; Kim, Y. J.; Cho, Y. J.; Kwon, N. H.; Lee, J. Y.; Kang, H.-J.; Kim, H. T.; Park, H. M.; Kim, S.; et al. Synthesis of PEO-Based Glucose-Sensitive Block Copolymers and Their Application for Preparation of Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Macromol. Res.* **2011**, *19* (8), 827–834.

(206) Nash, M. A.; Lai, J. J.; Hoffman, A. S.; Yager, P.; Stayton, P. S. "Smart" Diblock Copolymers as Templates for Magnetic-Core Gold-Shell Nanoparticle Synthesis. *Nano Lett.* **2010**, *10* (1), 85–91.

(207) Lai, J. J.; Nelson, K. E.; Nash, M. A.; Hoffman, A. S.; Yager, P.; Stayton, P. S. Dynamic Bioprocessing and Microfluidic Transport Control with Smart Magnetic Nanoparticles in Laminar-Flow Devices. *Lab. Chip* **2009**, *9* (14), 1997.

(208) Massart, R. Preparation of Aqueous Magnetic Liquids in Alkaline and Acidic Media. *IEEE Trans. Magn.* **1981**, *MAG-17* (2), 1247–1248.

(209) Sayed, F. N.; Polshettiwar, V. Facile and Sustainable Synthesis of Shaped Iron Oxide Nanoparticles: Effect of Iron Precursor Salts on the Shapes of Iron Oxides. *Sci. Rep.* **2015**, *5*, (09733), 1-14.

(210) Kalska-Szostko, B.; Satuła, D.; Olszewski, W. Mössbauer Spectroscopy Studies of the Magnetic Properties of Ferrite Nanoparticles. *Curr. Appl. Phys.* **2015**, *15* (3), 226–231.

(211) Mahadevan, S.; Gnanaprakash, G.; Philip, J.; Rao, B. P. C.; Jayakumar, T. X-Ray Diffraction-Based Characterization of Magnetite Nanoparticles in Presence of Goethite and Correlation with Magnetic Properties. *Phys. E Low-Dimens. Syst. Nanostructures* **2007**, *39* (1), 20–25.

(212) Scherrer, P. Determination of the Size and Internal Structure of Colloidal Particles Using X-Rays. *Nachrichten Von Ges. Wiss. Zu Gött. Math.-Phys. Kl.* **1918**, No. 26, 98–100.

(213) Xu, Y. Y.; Rui, X. F.; Fu, Y. Y.; Zhang, H. Magnetic Properties of A-Fe_2O_3 Nanowires. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *410* (1-3), 36–38.

(214) Laurent, S.; Forge, D.; Port, M.; Roch, A.; Robic, C.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (6), 2064–2110.

(215) v.d. Giessen, A. A. Magnetic Properties of Ultra-Fine Iron (III) Oxide-Hydrate Particles Prepared from iroN (III) Oxide-Hydrate Gels. *J. Phys. Chem. Solids* **1967**, *28* (2), 343–346.
(216) Jankiewicz, B. J.; Choma, J.; Jemioła, D.; Jaroniec, M. Nanostruktury Krzemionkowo-Metaliczne II. Otrzymywanie, Właściwości I Zastosowanie. *Wiad. Chem.* **2010**, *64* (11-12), 943–981.
(217) Jankiewicz, B. J.; Choma, J.; Jemioła, D.; Jaroniec, M. Nanostruktury Krzemionkowo-Metaliczne I. Otrzymywanie I Modyfikacja Nanocząstek Krzemionkowych. *Wiad. Chem.* **2010**, *64* (11-12), 914–942.
(218) Wang, M.; Liechti, K. M.; Wang, Q.; White, J. M. Self-Assembled Silane Monolayers: Fabrication with Nanoscale Uniformity. *Langmuir* **2005**, *21* (5), 1848–1857.
(219) Stöber, W.; Fink, A.; Bohn, E. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range. *J. Colloid Interface Sci.* **1968**, *26* (1), 62–69.
(220) Ellman, G. L. Tissue Sulfhydryl Groups. *Arch. Biochem. Biophys.* **1959**, *82* (1), 70–77.
(221) Rodriguez, R.; Chapelon, A.-S.; Ollivier, C.; Santelli, M. Stereoselective Synthesis of CD-Ring Precursors of Vitamin D Derivatives. *Tetrahedron* **2009**, *65* (34), 7001–7015.
(222) Casas, J. S.; García-Tasende, M. S.; Sordo, J. Main Group Metal Complexes of Semicarbazones and Thiosemicarbazones. A Structural Review. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *209* (1), 197–261.
(223) Datta, S.; Seth, D. K.; Gangopadhyay, S.; Karmakar, P.; Bhattacharya, S. Nickel Complexes of Some Thiosemicarbazones: Synthesis, Structure, Catalytic Properties and Cytotoxicity Studies. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, *392*, 118–130.
(224) Dutta, S.; Basuli, F.; Castineiras, A.; Peng, S.-M.; Lee, G.-H.; Bhattacharya, S. Variable Coordination Modes of Benzaldehyde Thiosemicarbazones - Synthesis, Structure, and Electrochemical Properties of Some Ruthenium Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, *2008* (29), 4538–4546.
(225) Kovala-Demertzi, D.; Yadav, P. N.; Demertzis, M. A.; Jasiski, J. P.; Andreadaki, F. J.; Kostas, I. D. First Use of a Palladium Complex with a Thiosemicarbazone Ligand as Catalyst Precursor for the Heck Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (14), 2923–2926.
(226) Kurt, Y.; Deniz, N. G. Iron(III), nickel(II) and zinc(II) Complexes Based on Acetophenone- *S* -Methyl-Thiosemicarbazone: Synthesis, Characterization, Thermogravimetry, and a Structural Study. *J. Coord. Chem.* **2015**, *68* (22), 4070–4081.
(227) Prabhu, R. N.; Ramesh, R. Catalytic Application of Dinuclear palladium(II) Bis(thiosemicarbazone) Complex in the Mizoroki-Heck Reaction. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (44), 5961–5965.
(228) Paul, P.; Butcher, R. J.; Bhattacharya, S. Palladium Complexes of 2-Formylpyridine Thiosemicarbazone and Two Related Ligands: Synthesis, Structure And, Spectral and Catalytic Properties. *Inorganica Chim. Acta* **2015**, *425*, 67–75.
(229) Raja, N.; Ramesh, R. Mononuclear ruthenium(III) Complexes Containing Chelating Thiosemicarbazones: Synthesis, Characterization and Catalytic Property. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2010**, *75* (2), 713–718.
(230) Bharti, S., Neelam; Naqvi, F.; Azam, A. Synthesis, Spectral Studies and Screening for Amoebicidal Activity of New palladium(II) Complexes Derived from Thiophene-2-Carboxaldehyde Thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13* (4), 689–692.
(231) Lobana, T. S.; Sharma, R.; Bawa, G.; Khanna, S. Bonding and Structure Trends of Thiosemicarbazone Derivatives of metals-An Overview. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (7-8), 977–1055.
(232) Sankaraperumal, A.; Karthikeyan, J.; Shetty, A. N.; Lakshmisundaram, R. Nickel(II) Complex of P-[N,N-bis(2-Chloroethyl)amino]benzaldehyde-4-Methyl Thiosemicarbazone: Synthesis, Structural Characterization and Biological Application. *Polyhedron* **2013**, *50* (1), 264–269.
(233) Soykan, C.; Erol, ?brahim. Synthesis, Characterization, and Biological Activity ofN-(4-Acetylphenyl)maleimide and Its Oxime, Carbazone, Thiosemicarbazone Derivatives and Their Polymers. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2003**, *41* (13), 1942–1951.
(234) Genova, P.; Varadinova, T.; Matesanz, A. I.; Marinova, D.; Souza, P. Toxic Effects of Bis(thiosemicarbazone) Compounds and Its palladium(II) Complexes on Herpes Simplex Virus Growth. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2004**, *197* (2), 107–112.
(235) Dilworth, J. R.; Hueting, R. Metal Complexes of Thiosemicarbazones for Imaging and Therapy. *Inorganica Chim. Acta* **2012**, *389*, 3–15.
(236) Jansson, P. J.; Kalinowski, D. S.; Lane, D. J. R.; Kovacevic, Z.; Seebacher, N. A.; Fouani, L.; Sahni, S.; Merlot, A. M.; Richardson, D. R. The Renaissance of Polypharmacology in the Development of Anti-Cancer Therapeutics: Inhibition of the "Triad of Death" in Cancer by Di-2-Pyridylketone Thiosemicarbazones. *Pharmacol. Res.* **2015**, *100*, 255–260.
(237) Vandresen, F.; Falzirolli, H.; Almeida Batista, S. A.; da Silva-Giardini, A. P. B.; de Oliveira, D. N.; Catharino, R. R.; Ruiz, A. L. T. G.; de Carvalho, J. E.; Foglio, M. A.; da Silva, C. C. Novel R-(+)-

Limonene-Based Thiosemicarbazones and Their Antitumor Activity against Human Tumor Cell Lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *79*, 110–116.

(238) Garg, B. S.; Jain, V. K. Analytical Applications of Thiosemicarbazones and Semicarbazones. *Microchem. J.* **1988**, *38* (2), 144–169.

(239) Ashok Kumar, S. L.; Saravana Kumar, M.; Sreeja, P. B.; Sreekanth, A. Novel Heterocyclic Thiosemicarbazones Derivatives as Colorimetric and "turn On" Fluorescent Sensors for Fluoride Anion Sensing Employing Hydrogen Bonding. *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2013**, *113*, 123–129.

(240) Udhayakumari, D.; Suganya, S.; Velmathi, S. Thiosemicabazone Based Fluorescent Chemosensor for Transition Metal Ions in Aqueous Medium. *J. Lumin.* **2013**, *141*, 48–52.

(241) Suganya, S.; Udhayakumari, D.; Velmathi, S. Heterocyclic Thiosemicarbazones as Fluorescent Sensors for the Selective Recognition of Cations in the Aqueous Phase. *Anal. Methods* **2013**, *5* (16), 4179–4183.

(242) Yang, D.; Pang, X.; He, Y.; Wang, Y.; Chen, G.; Wang, W.; Lin, Z. Precisely Size-Tunable Magnetic/Plasmonic Core/Shell Nanoparticles with Controlled Optical Properties. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (41), 12091–12096.

(243) Car, H.; Niemirowicz, K.; Swiecicka, I.; Wilczewska, A.; Bienias, K.; Bucki, R.; Misztalewska, I.; Kalska-Szostko, B. Gold-Functionalized Magnetic Nanoparticles Restrict Growth of Pseudomonas Aeruginosa. *Int. J. Nanomedicine* **2014**, 2217-2224.

(244) Goon, I. Y.; Lai, L. M. H.; Lim, M.; Munroe, P.; Gooding, J. J.; Amal, R. Fabrication and Dispersion of Gold-Shell-Protected Magnetite Nanoparticles: Systematic Control Using Polyethyleneimine. *Chem. Mater.* **2009**, *21* (4), 673–681.

(245) Moraes Silva, S.; Tavallaie, R.; Sandiford, L.; Tilley, R. D.; Gooding, J. J. Gold Coated Magnetic Nanoparticles: From Preparation to Surface Modification for Analytical and Biomedical Applications. *Chem Commun* **2016**, *52* (48), 7528–7540.

(246) Storti, B.; Elisei, F.; Abbruzzetti, S.; Viappiani, C.; Latterini, L. One-Pot Synthesis of Gold Nanoshells with High Photon-to-Heat Conversion Efficiency. *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113* (18), 7516–7521.

(247) Kah, J. C. Y.; Phonthammachai, N.; Wan, R. C. Y.; Song, J.; White, T.; Mhaisalkar, S.; Ahmadb, I.; Shepparda, C.; Olivoc, M. Synthesis of Gold Nanoshells Based on the Depositionprecipitation Process. *Gold Bull.* **2008**, *41* (1), 23–36.

(248) Tamer, U.; Gündoğdu, Y.; Boyacı, İ. H.; Pekmez, K. Synthesis of Magnetic Core–shell Fe3O4–Au Nanoparticle for Biomolecule Immobilization and Detection. *J. Nanoparticle Res.* **2010**, *12* (4), 1187–1196.

(249) Lyon, J. L.; Fleming, D. A.; Stone, M. B.; Schiffer, P.; Williams, M. E. Synthesis of Fe Oxide Core/Au Shell Nanoparticles by Iterative Hydroxylamine Seeding. *Nano Lett.* **2004**, *4* (4), 719–723.

(250) Cui, Y.-R.; Hong, C.; Zhou, Y.-L.; Li, Y.; Gao, X.-M.; Zhang, X.-X. Synthesis of Orientedly Bioconjugated Core/shell Fe_3O_4@Au Magnetic Nanoparticles for Cell Separation. *Talanta* **2011**, *85* (3), 1246–1252.

(251) Ji, X.; Shao, R.; Elliott, A. M.; Stafford, R. J.; Esparza-Coss, E.; Bankson, J. A.; Liang, G.; Luo, Z.-P.; Park, K.; Markert, J. T.; et al. Bifunctional Gold Nanoshells with a Superparamagnetic Iron Oxide−Silica Core Suitable for Both MR Imaging and Photothermal Therapy. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111* (17), 6245–6251.

(252) Park, K.; Liang, G.; Ji, X.; Luo, Z.-P.; Li, C.; Croft, M. C.; Markert, J. T. Structural and Magnetic Properties of Gold and Silica Doubly Coated γ-Fe_2O_3 Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111* (50), 18512–18519.

(253) Iglesias-Silva, E.; Vilas-Vilela, J. L.; López-Quintela, M. A.; Rivas, J.; Rodríguez, M.; León, L. M. Synthesis of Gold-Coated Iron Oxide Nanoparticles. *J. Non-Cryst. Solids* **2010**, *356* (25-27), 1233–1235.

(254) Robinson, I.; Tung, L. D.; Maenosono, S.; Wälti, C.; Thanh, N. T. K. Synthesis of Core-Shell Gold Coated Magnetic Nanoparticles and Their Interaction with Thiolated DNA. *Nanoscale* **2010**, *2* (12), 2624-2630.

(255) Bain, C. D.; Biebuyck, H. A.; Whitesides, G. M. Comparison of Self-Assembled Monolayers on Gold: Coadsorption of Thiols and Disulfides. *Langmuir* **1989**, *5* (3), 723–727.

(256) Ulman, A. Formation and Structure of Self-Assembled Monolayers. *Chem. Rev.* **1996**, *96* (4), 1533–1554.

(257) Lavrich, D. J.; Wetterer, S. M.; Bernasek, S. L.; Scoles, G. Physisorption and Chemisorption of Alkanethiols and Alkyl Sulfides on Au(111). *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102* (18), 3456–3465.

(258) Fenter, P.; Eberhardt, A.; Eisenberger, P. Self-Assembly of N-Alkyl Thiols as Disulfides on Au(111). *Science* **1994**, *266* (5188), 1216–1218.

(259) Azam, A.; Ahmed; Oves; Khan; Habib; Memic, A. Antimicrobial Activity of Metal Oxide Nanoparticles against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria: A Comparative Study. *Int. J. Nanomedicine* **2012**, 6003–6009.

(260) Azam, A. Size-Dependent Antimicrobial Properties of CuO Nanoparticles against Gram-Positive and -Negative Bacterial Strains. *Int. J. Nanomedicine* **2012**, 3527–3535.

(261) Webster, T. J.; Seil, I. Antimicrobial Applications of Nanotechnology: Methods and Literature. *Int. J. Nanomedicine* **2012**, 2767–2781.

(262) Niemirowicz, K.; Surel, U.; Wilczewska, A. Z.; Mystkowska, J.; Piktel, E.; Gu, X.; Namiot, Z.; Kułakowska, A.; Savage, P. B.; Bucki, R. Bactericidal Activity and Biocompatibility of Ceragenin-Coated Magnetic Nanoparticles. *J. Nanobiotechnology* **2015**, *13* (32), 1–11.

(263) Cantón, R.; Fernández Olmos, A.; de la Pedrosa, E. G. G.; Del Campo, R.; Antonia Meseguer, M. Infección bronquial crónica: el problema de Pseudomonas aeruginosa. *Arch. Bronconeumol.* **2011**, *47*, 8–13.

(264) Cervia, J. S.; Ortolano, G. A.; Canonica, F. P.; McAlister, M. B. Role of Biofilm in *Pseudomonas Aeruginosa* Colonization and Infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **2009**, *30* (9), 925–927.

(265) De Bentzmann, S.; Plésiat, P. The Pseudomonas Aeruginosa Opportunistic Pathogen and Human Infections: Pseudomonas Aeruginosa and Human Infections. *Environ. Microbiol.* **2011**, *13* (7), 1655–1665.

(266) Webster, T. J.; Leuba, K.; Durmus; Taylor. Short Communication: Carboxylate Functionalized Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPION) for the Reduction of S. Aureus Growth Post Biofilm Formation. *Int. J. Nanomedicine* **2013**, 731–736.

(267) Cavaliere, R.; Ball, J. L.; Turnbull, L.; Whitchurch, C. B. The Biofilm Matrix Destabilizers, EDTA and DNaseI, Enhance the Susceptibility of Nontypeable *Hemophilus Influenzae* Biofilms to Treatment with Ampicillin and Ciprofloxacin. *MicrobiologyOpen* **2014**, *3* (4), 557–567.

(268) Nagy, A.; Steinbrück, A.; Gao, J.; Doggett, N.; Hollingsworth, J. A.; Iyer, R. Comprehensive Analysis of the Effects of CdSe Quantum Dot Size, Surface Charge, and Functionalization on Primary Human Lung Cells. *ACS Nano* **2012**, *6* (6), 4748–4762.

(269) Sohaebuddin, S. K.; Thevenot, P. T.; Baker, D.; Eaton, J. W.; Tang, L. Nanomaterial Cytotoxicity Is Composition, Size, and Cell Type Dependent. *Part. Fibre Toxicol.* **2010**, *7* (1), 22(1–17).

(270) Cheng, K.; Peng, S.; Xu, C.; Sun, S. Porous Hollow Fe_3O_4 Nanoparticles for Targeted Delivery and Controlled Release of Cisplatin. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (30), 10637–10644.

(271) Brullot, W.; Reddy, N. K.; Wouters, J.; Valev, V. K.; Goderis, B.; Vermant, J.; Verbiest, T. Versatile Ferrofluids Based on Polyethylene Glycol Coated Iron Oxide Nanoparticles. *J. Magn. Magn. Mater.* **2012**, *324* (11), 1919–1925.

(272) Sahoo, Y.; Pizem, H.; Fried, T.; Golodnitsky, D.; Burstein, L.; Sukenik, C. N.; Markovich, G. Alkyl Phosphonate/Phosphate Coating on Magnetite Nanoparticles: A Comparison with Fatty Acids. *Langmuir* **2001**, *17* (25), 7907–7911.

(273) N'Guyen, T. T. T.; Duong, H. T. T.; Basuki, J.; Montembault, V.; Pascual, S.; Guibert, C.; Fresnais, J.; Boyer, C.; Whittaker, M. R.; Davis, T. P.; et al. Functional Iron Oxide Magnetic Nanoparticles with Hyperthermia-Induced Drug Release Ability by Using a Combination of Orthogonal Click Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (52), 14152–14156.

(274) Boyer, C.; Bulmus, V.; Priyanto, P.; Teoh, W. Y.; Amal, R.; Davis, T. P. The Stabilization and Bio-Functionalization of Iron Oxide Nanoparticles Using Heterotelechelic Polymers. *J Mater Chem* **2009**, *19* (1), 111–123.

(275) Sandiford, L.; Phinikaridou, A.; Protti, A.; Meszaros, L. K.; Cui, X.; Yan, Y.; Frodsham, G.; Williamson, P. A.; Gaddum, N.; Botnar, R. M.; et al. Bisphosphonate-Anchored PEGylation and Radiolabeling of Superparamagnetic Iron Oxide: Long-Circulating Nanoparticles for *in Vivo* Multimodal (T1 MRI-SPECT) Imaging. *ACS Nano* **2013**, *7* (1), 500–512.

(276) Ghobril, C.; Popa, G.; Parat, A.; Billotey, C.; Taleb, J.; Bonazza, P.; Begin-Colin, S.; Felder-Flesch, D. A Bisphosphonate Tweezers and Clickable PEGylated PAMAM Dendrons for the Preparation of Functional Iron Oxide Nanoparticles Displaying Renal and Hepatobiliary Elimination. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (80), 9158.

(277) Basuki, J. S.; Jacquemin, A.; Esser, L.; Li, Y.; Boyer, C.; Davis, T. P. A Block Copolymer-Stabilized Co-Precipitation Approach to Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Potential Use as MRI Contrast Agents. *Polym. Chem.* **2014**, *5* (7), 2611–2620.

(278) Torrisi, V.; Graillot, A.; Vitorazi, L.; Crouzet, Q.; Marletta, G.; Loubat, C.; Berret, J.-F. Preventing Corona Effects: Multiphosphonic Acid Poly(ethylene Glycol) Copolymers for Stable Stealth Iron Oxide Nanoparticles. *Biomacromolecules* **2014**, *15* (8), 3171–3179.

(279) Sengel, S. B.; Sahiner, N. Poly(Vinyl Phosphonic Acid) Nanogels with Tailored Properties and Their Use for Biomedical and Environmental Applications. *Eur. Polym. J.* **2016**, *75*, 264–275.

(280) Pound, G.; Aguesse, F.; McLeary, J. B.; Lange, R. F. M.; Klumperman, B. Xanthate-Mediated Copolymerization of Vinyl Monomers for Amphiphilic and Double-Hydrophilic Block Copolymers with Poly(Ethylene Glycol). *Macromolecules* **2007**, *40* (25), 8861–8871.

(281) Tadic, M.; Kusigerski, V.; Markovic, D.; Milosevic, I.; Spasojevic, V. High Concentration of Hematite Nanoparticles in a Silica Matrix: Structural and Magnetic Properties. *J. Magn. Magn. Mater.* **2009**, *321* (1), 12–16.

(282) Tadic, M.; Panjan, M.; Damnjanovic, V.; Milosevic, I. Magnetic Properties of Hematite (α-Fe2O3) Nanoparticles Prepared by Hydrothermal Synthesis Method. *Appl. Surf. Sci.* **2014**, *320*, 183–187.

(283) Hansen, M. F.; Mørup, S. Estimation of Blocking Temperatures from ZFC/FC Curves. *J. Magn. Magn. Mater.* **1999**, *203* (1-3), 214–216.

(284) Ignatchenko, V. A.; Iskhakov, R. S.; Popov, G. V. Law of Approach to Ferromagnetic Saturation in Amorphous Ferromagnets. *Sov. Phys. – JETP* **1982**, No. 55(5), 878–886.

(285) Simeonidis, K.; Gkinis, T.; Tresintsi, S.; Martinez-Boubeta, C.; Vourlias, G.; Tsiaoussis, I.; Stavropoulos, G.; Mitrakas, M.; Angelakeris, M. Magnetic Separation of Hematite-Coated Fe3O4 Particles Used as Arsenic Adsorbents. *Chem. Eng. J.* **2011**, *168* (3), 1008–1015.

(286) Kalska-Szostko, B.; Wykowska, U.; Piekut, K.; Zambrzycka, E. Stability of Iron (Fe) Nanowires. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2013**, *416*, 66–72.

(287) Pérignon, N.; Mingotaud, A.-F.; Marty, J.-D.; Rico-Lattes, I.; Mingotaud, C. Formation and Stabilization in Water of Metal Nanoparticles by a Hyperbranched Polymer Chemically Analogous to PAMAM Dendrimers. *Chem. Mater.* **2004**, *16* (24), 4856–4858.

(288) Frangville, C.; Li, Y.; Billotey, C.; Talham, D. R.; Taleb, J.; Roux, P.; Marty, J.-D.; Mingotaud, C. Assembly of Double-Hydrophilic Block Copolymers Triggered by Gadolinium Ions: New Colloidal MRI Contrast Agents. *Nano Lett.* **2016**, *16* (7), 4069–4073.

(289) Sanson, N.; Bouyer, F.; Destarac, M.; In, M.; Gérardin, C. Hybrid Polyion Complex Micelles Formed from Double Hydrophilic Block Copolymers and Multivalent Metal Ions: Size Control and Nanostructure. *Langmuir* **2012**, *28* (8), 3773–3782.

(290) Tarasov, K.; Houssein, D.; Destarac, M.; Marcotte, N.; Gérardin, C.; Tichit, D. Stable Aqueous Colloids of ZnS Quantum Dots Prepared Using Double Hydrophilic Block Copolymers. *New J Chem* **2013**, *37* (2), 508–514.

(291) Layrac, G.; Gérardin, C.; Tichit, D.; Harrisson, S.; Destarac, M. Hybrid Polyion Complex Micelles from Poly(vinylphosphonic Acid)-Based Double Hydrophilic Block Copolymers and Divalent Transition Metal Ions. *Polymer* **2015**, *72*, 292–300.

(292) Mohapatra, S.; Pramanik, P. Synthesis and Stability of Functionalized Iron Oxide Nanoparticles Using Organophosphorus Coupling Agents. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2009**, *339* (1-3), 35–42.

(293) Durmus, Z.; Erdemi, H.; Aslan, A.; Toprak, M. S.; Sozeri, H.; Baykal, A. Synthesis and Characterization of Poly(Vinyl Phosphonic Acid) (PVPA)–Fe_3O_4 Nanocomposite. *Polyhedron* **2011**, *30* (2), 419–426.

(294) Xu, Y.; Sherwood, J. A.; Lackey, K. H.; Qin, Y.; Bao, Y. The Responses of Immune Cells to Iron Oxide Nanoparticles: The Responses of Immune Cells to Iron Oxide Nanoparticles. *J. Appl. Toxicol.* **2016**, *36* (4), 543–553.

(295) Toh, P. Y.; Tai, W. Y.; Ahmad, A. L.; Lim, J. K.; Chan, D. J. C. Toxicity of Bare and Surfaced Functionalized Iron Oxide Nanoparticles towards Microalgae. *Int. J. Phytoremediation* **2016**, *18* (6), 643–650.

(296) Niemirowicz, K.; Swiecicka, I.; Wilczewska, A. Z.; Markiewicz, K. H.; Surel, U.; Kułakowska, A.; Namiot, Z.; Szynaka, B.; Bucki, R.; Car, H. Growth Arrest and Rapid Capture of Select Pathogens Following Magnetic Nanoparticle Treatment. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2015**, *131*, 29–38.

(297) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 5th ed.; Butterworth-Heinemann: Amsterdam ; Boston, 2003.