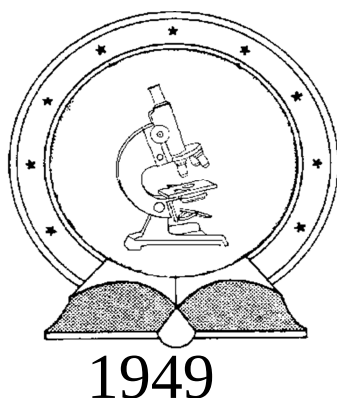


DE TTK



Mono és dimer addukt ionok felhasználása apoláris
polimerek és királis molekulák MS
szerkezetvizsgálatára

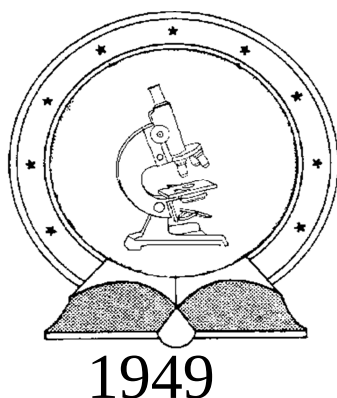
Doktori (PhD) értekezés

Nagy Tibor

Témavezető:
Dr. Kéki Sándor

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2016.

DE TTK



Mono és dimer addukt ionok felhasználása apoláris
polimerek és királis molekulák MS
szerkezetvizsgálatára

Doktori (PhD) értekezés

Nagy Tibor

Témavezető:
Dr. Kéki Sándor

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2016.

*Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola K/4 Makromolekuláris és felületi kémia programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.
Debrecen, 2016. 06. 25.*

Nagy Tibor

Tanúsítom, hogy Nagy Tibor doktorjelölt 2012- 2015 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/4 Makromolekuláris és felületi kémia programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2016. 06. 25

Dr. Kéki Sándor

Mono és dimer addukt ionok felhasználása apoláris polimerek és királis molekulák MS szerkezetvizsgálatára

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a kémia tudományágban

Írta: **Nagy Tibor**, okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémia Doktori Iskolája
(Makromolekuláris és felületi kémia programja) keretében

Témavezető: **Dr. Kéki Sándor**

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr. Fábián István
tagok: Dr. Koczáné Dr. Csiszár Emília
Dr. Gáspár Attila

A doktori szigorlat időpontja: 2015. November 23.

Az értekezés bírálói:

Dr. Gyémánt Gyöngy
Dr. Ludányi Krisztina

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. Kövér Katalin
tagok: Dr. Bányai István
Dr. Kurtán Tibor
Dr. Belina Károly
Dr. Drahos László

Az értekezés védésének időpontja: 2016.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek Dr. Kéki Sándornak, a Debreceni Egyetem Alkalmazott Kémiai Tanszék vezetőjének, hogy doktori tanulmányaimat az Alkalmazott Kémiai Tanszéken végezhettem. Emellett köszönöm segítségét, amit munkám és a dolgozat megírásakor nyújtott. Továbbá köszönöm, hogy bármikor bármilyen kérdéssel és kéréssel fordultam hozzá, mindig sok segítséget kaptam.

Köszönettel tartozom Dr. Zsuga Miklósnak, aki végig figyelemmel kísérte munkámat és hasznos tanácsaival és tapasztalatával támogatott munkám során.

Köszönöm Dr. Kuki Ákosnak és Dr. Nagy Lajosnak segítségüket, amit a mérések tervezésében és kivitelezésében nyújtottak. Emellett a türelmüket, ami rengeteg kérdésem megválaszolásához volt szükséges.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Nagy Miklósnak, Dr. Rácz Dávidnak és Dr. Deák Györgynek, hogy hasznos tanácsaikkal segítettek és kellemes légkört teremtettek munkám elvégzéséhez.

Nem utolsó sorban köszönöm feleségemnek, Antal Borbálának, hogy szakmai segítsége mellett türelmével is hozzájárult a méréseim kivitelezéséhez, azok kiértékeléséhez és dolgozatom elkészítéséhez.

Szeretnék köszönetet mondani az Alkalmazott Kémiai Tanszék további dolgozóinak, hogy kéréseimmel bármikor fordulhattam hozzájuk. Köszönettel tartozom Dr. Iván Bélának és Dr. Deák Györgynek ismét a poliizobutilén származékok és Dr. Sipos Attilának a noszkapin és hidrasztin vegyületek szintéziséért és Dr. Purgel Mihálynak a kvantumkémiai számítások elvégzéséért.

Hálával tartozom családomnak, hogy tanulmányaim során mellettem álltak és támogattak.

Szeretnék köszönetet mondani az alábbi pályázatoknak a dolgozat elkészítéséhez nyújtott anyagi támogatást: az OTKA K-101850 számú pályázatok, valamint a TÁMOP-4.2.2.C-11/1/KONV-2012-0010 és TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0036 számú projekteknek, amelyek az Európai Unió támogatásával és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósultak meg.

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés	1
2.	Irodalmi áttekintés	4
2.1.	Tömegspektrometria	4
2.2.	Az ionforrások	5
2.2.1.	Elektroporlasztásos ionizáció	5
2.2.2.	Valós idejű közvetlen analízis (DART)	6
2.2.3.	Atmoszférikus nyomású fotoionizáció (APPI)	7
2.2.4.	MALDI (mátrix-segített lézer deszorpció/ionizáció)	8
2.3.	Tandem MS	9
2.4.	Királis tömegspektrometria	12
2.5.	Polimerek tömegspektrometriás karakterizálása	15
2.6.	Noszkapin és hidrasztin	18
2.7.	Poliizobutilén	19
2.7.1.	Poliizobutilén és származékainak tulajdonságai és alkalmazásai	19
2.7.2.	A poliizobutilének és származékainak előállítása	20
3.	Felhasznált anyagok és módszerek	22
3.1.	DART-MS technikával vizsgált poliizobutilének	22
3.2.	ESI-MS módszerrel vizsgált poliizobutilén származékok	22
3.3.	Noszkapin és hidrasztin	23
3.4.	Felhasznált módszerek	23
3.4.1.	Méretkizárásos kromatográfia (GPC)	23
3.4.2.	Tömegspektrometriás és tandem tömegspektrometriás vizsgálatok	23
3.4.3.	DART (Valós idejű közvetlen analízis)	23
3.4.4.	APPI (atmoszférikus nyomású fotoionizáció)	24
3.4.5.	Elektroporlasztásos ionizáció	24
4.	Eredmények és értékelésük	26
4.1.	Noszkapin és hidrasztin sztereoizomerek megkülönböztetése tandem tömegspektrometriás módszerrel	26
4.1.1.	A noszkapin és hidrasztin	26
4.1.2.	A homodimerek fragmentációja	27

4.1.3.	A sztereoizomerek megkülönböztethetőségének vizsgálata a homodimerek alapján.....	29
4.1.4.	A sztereoizomerek megkülönböztetése királis segédreagens használatával.....	32
4.1.5.	Sztereoizomer összetétel meghatározása	37
4.1.6.	A dimerek disszociációjához tartozó fragmentáció aktiválási energiájának becslése.....	39
4.2.	Poliizobutilén származékok vizsgálata DART-MS módszerrel.....	44
4.2.1.	A vizsgált poliizobutilén származékok szerkezete.....	44
4.2.2.	A PIB származékok tanulmányozása DART-(-)MS és (-)MS/MS módszerrel	46
4.2.3.	A poliizobutilének tanulmányozása DART-(+)MS és (+)MS/MS módszerrel	49
4.2.4.	Az poliizobutilének számátlag molekulatömegének meghatározása DART-MS módszerrel	59
4.3.	Poliizobutilén származékok ionizációjának tanulmányozása elektroporlasztásos ionforrással	66
4.3.1.	A poliizobutilének szerkezetei és tömegspektrumai	66
4.3.2.	Az oldószer hatása a poliizobutilének ionizációjára.....	71
4.3.3.	A hőmérséklet hatásának vizsgálata az ionizációra	74
4.3.4.	A számátlag molekulatömeg változásának vizsgálata az ütközési energia függvényében	76
5.	Összefoglalás.....	89
6.	Summary	93
7.	Tudományos publikációk	96
8.	Irodalom jegyzék.....	100

Rövidítések jegyzéke

APPI	atmoszférikus nyomású fotoionizáció
CE	ütközési energia
CE ₅₀	karakterisztikus ütközési energia
CID	ütközés indukált disszociáció
DART	valós idejű közvetlen analízis
DOF	rezgési szabadsági fokok száma
ECD	elektron befogás indukálta disszociáció
ETD	elektron transzfer disszociáció
ESI	elektroporlasztásos ionizáció
GPC	méretkizárásos kromatográfia
IB	izobutilén
IRMPD	infravörös multifoton disszociáció,
MALDI	mátrix segített lézer deszorpció/ionizáció
MS	tömegspektrometri
MS/MS	tandem tömegspektrometria
PIB	poliizobutilén
QqTOF	kvadrupól-repülési idő analizátor
RRK	Rice–Ramsperger–Kassel
RRKM	Rice–Ramsperger–Kassel–Marcus
SID	felület indukált disszociáció
TOF	repülési idő analizátor
SY	Disszociálatlan hányad

1. Bevezetés

A tömegspektrometria alkalmazásával egyedülálló lehetőségek nyíltak meg az analitikában. Kiemelkedő szelektivitásának és érzékenységének köszönhetően elengedhetetlen laboratóriumi, élelmiszeripari, környezeti és bűnügyi rutinvizsgálatok elvégzéséhez. Ezek mellett gázfázisú ion-molekula reakciók, azok kinetikája, termodinamikai paraméterei is vizsgálhatóak használatával.

Munkám során az ESI ionforrásban keletkező dimer addukt ionok alkalmazhatóságát vizsgáltam több kiralitás centrummal rendelkező vegyületek megkülönböztethetőségére. Ehhez két hasonló szerkezetű modellvegyületet, a noszkapint és a hidrasztint használtam. Ezek a vegyületek két kiralitás centrummal rendelkeznek, ezért négy lehetséges sztereoizomerük létezik. Ezek a vegyületek különböző természetes forrásból kinyerhetőek, de a különböző sztereoizomerek jól ismert kémiai reakciókkal egymásból előállíthatóak. A noszkapin és hidrasztin vegyületek sztereoizomereinek fragmentációja azonos. Többféle tömegspektrometriás módszer is publikálásra került korábban sztereoizomerek megkülönböztetésére, de azok csak korlátozott körülmények között használhatóak vagy nagyon drága jelölt reagenseket igényelnek. Ezért vizsgálataim arra irányultak, hogy ESI-MS körülmények között keletkező dimerek ütközés indukált disszociációja alapján megkülönböztessem a noszkapin és hidrasztin sztereoizomereket.

A tömegspektrometria egy kiváló módszer a polimer rendszerek vizsgálatára, mivel minden polimerizáció fokhoz tartozó molekula külön csúcsként jelenik meg. A csúcsok közötti távolságból a monomer egység minősége, az egyes csúcsok tömegéből pedig a polimer polimerizáció foka és végcsoportja határozható meg. Továbbá egyéb polimer kémiai szempontból

fontos jellemzők, mint a számátlag és tömegátlag molekulatömeg is meghatározható a tömegspektrumok alapján. A polimer rendszerek vizsgálatát a lágy ionizációs technikák tették lehetővé, amelyekkel már nagy molekulatömegű nem illékony vegyületek is ionizálhatóak. Ezeknek az ionforrásoknak a használatával jellemzően addukt ionok képződnek. Ezek keletkezéséhez szükséges, hogy a vizsgált molekulának legyen olyan része, amelyhez hozzá kötődhet a megfelelő ion. Az apoláris polimerek ionizálása aktív ionizációs hely hiányában, napjainkban is komoly kihívást jelent.

A kis molekulatömegű poliizobutilének kiemelt jelentőséggel bírnak sokrétű felhasználhatóságuk miatt. A poliizobutilén származékok kenőanyag adalékként, bevonatokként, öngyógyuló felületi réteggként egyaránt alkalmazhatók, továbbá biokompatibilisek, ezáltal élelmiszer adalékként és mesterséges szövetek alapanyagaként is használják. Ezeknek a kis molekulatömegű apoláris polimereknek a karakterizálása tömegspektrometriás módszerrel speciális ionforrásokat (MALDI és APPI) igényel, emellett speciális mintaelőkészítési és mérési módszereket is. A valós idejű közvetlen analízis (DART, **d**irect **a**nalysis in **r**eal **t**ime) lehetőséget nyújt tömegspektrometriás vizsgálatok elvégzésére mintaelőkészítési lépés nélkül. Korábban már megállapították, hogy a DART-MS módszer alkalmas telített kis molekulatömegű szénhidrogének azonosítására negatív ionmódban. Ekkor az oxid anionnal képzett addukt ionok jelentek meg. Emellett további oxidatív folyamatok is lejátszódtak a mérések során, amelyek megnehezítik a mérések kiértékelését. Ezért célom volt meghatározni, hogy apoláris polimerek, mint a poliizobutilének tanulmányozhatóak-e ezzel az ionforrással, pozitív és negatív ionmódban. Emellett célom a keletkező addukt ionok tandem tömegspektrometriás vizsgálata a kis molekulatömegű polimerek szerkezetvizsgálatának céljából.

További célom a kis molekulatömegű poliizobutilén származékok karakterizálására olyan tömegspektrometriás módszer kidolgozása, amely a legelterjedtebb ionforrás az ESI használatával is megvalósítható. Továbbá a keletkező addukt ionok tandem tömegspektrometriás vizsgálatát tűztem ki célul.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Tömegspektrometria

A tömegspektrometriás módszerek kiemelkedő szelektivitása, érzékenysége és speciális mérési technikái nagymértékben hozzájárultak egyéb tudományterületek fejlődéséhez is.

Kezdetben a tömegspektrometriát izotópok meghatározására, majd kis molekulatömegű szerves vegyületek vizsgálatára használták [1]. Ekkor még alkalmazásának gátat szabott viszonylag kis vizsgálható tömegtartománya, ami elsősorban az első ionizációs módszerek határoztak meg. A tömegspektrometria kialakulásakor nagyobb molekulák vizsgálata esetében két jelentős akadály állt fent. Az egyik a vegyületek gáz fázisba juttatása, a másik az ionizáció során bekövetkező nagymértékű fragmentáció, amely alapján a vegyületek már nem azonosíthatóak. A tömegspektrometria fejlődésének egyik legjelentősebb lépcsője a lágy ionizációs módszerek kifejlesztése volt. Ezekkel az ionizációs módszerekkel nagy molekulatömegű, nem illékony és hőérzékeny vegyületek is ionizálhatóak fragmentációs folyamatok lejátszódása nélkül, lehetőséget nyújtva azok tömegének meghatározására. Továbbá az analizátorok fejlődésével a tömegpontosság is egyre jobb lett, ami következményében az elemi összetételről egyre pontosabb következtetések vonhatóak le a tömegspektrumokból [2, 3].

A lágy ionizációs technikák csoportjába többféle ionforrás tartozik. A különböző ionforrásokkal lehetőségünk van különböző vegyületeket vizsgálatára egészen a poláristól az apoláris karakterűekig, habár a teljesen apoláris vegyületek ionizációja nem egyszerű feladat. Ezek a vegyületek nem rendelkeznek effektív kötőhellyel az addukt ionok kialakításához, ezért speciális módszerek szükségesek a vizsgálatokhoz. További probléma, hogy a nehezen létrehozott addukt ionok általában nem alkalmasak tandem

tömegspektrometriás vizsgálatokra, ezáltal szerkezeti információ nem nyerhető ezekkel a vizsgálatokkal.

2.2. Az ionforrások

2.2.1. Elektroporlasztásos ionizáció

Az elektroporlasztásos ionizáció (ESI) sokrétű felhasználhatóságának köszönhetően rövid idő alatt az egyik legelterjedtebb ionforrássá vált [4]. Az ionizációhoz a mintát porlasztjuk, az ionforrásban a porlasztó kapilláris és egy ellenelektród közé feszültséget kapcsolunk. Ennek hatására töltéssel rendelkező cseppek keletkeznek. Az ionforrásban 200°C körüli hőmérsékletet alkalmaznak, ezáltal a cseppekből az oldószer elpárolog. A töltött cseppekből az ionképződés kétféle modell szerint történhet [5]. Az egyik az ionpárologási a másik a töltésvisszamaradási modell. Az ionpárologási elmélet alapján a töltött cseppekből ionok lépnek ki. Ennek a folyamatnak a hajtóereje, hogy az oldószer párolgásával a cseppek felületén sűrűsödnek a töltések, egy kritikus határt elérve (Rayleigh-határ) a cseppek szétrobbannak és képződnek az ionok. A töltésvisszamaradási modell az ionképződést az oldószer folyamatos elpárologásával magyarázza, amely eredményeképpen a töltések visszamaradnak molekulán. Az ionelpárologási modell elsősorban a kisebb molekulatömegű vegyületek ionizációjának esetében játszódó fő mechanizmus, amíg a nagyobb molekulák ionizációja inkább az töltésvisszamaradási modellel írható le.

Az ESI ionforrás széleskörű felhasználásának oka, hogy szinte bármilyen poláris molekularészt tartalmazó vegyület ionizálható ezzel az ionforrással így gyakori analitikai alkalmazása is. Az ESI kifejezetten alkalmas nagyméretű biomolekulák vizsgálatára [6]. Továbbá tandem tömegspektrometriával fehérjék és DNS szekvenálása is elvégezhető. Ezeknek a vizsgálatoknak a

jelentőségét mutatja, hogy John B. Fenn 2002-ben Nobel-díjat kapott fehérjék tanulmányozásáért, szekvenciájuk meghatározásáért és az ionképződés leírásáért. Fehérjék vizsgálata mellett kis molekulatömegű vegyületek vizsgálatához is elterjedt módszer. Emellett komplexek is vizsgálhatóak és oldat fázisban nem létező nem kovalens komplexek is keletkezhetnek ESI körülmények között [7, 8]. Ilyen komplexek lehetnek dimerek trimerek, amelyek gyakran keletkeznek nagyobb koncentrációt alkalmazva, de sók esetében klaszter ionok képződése is jellemző. Az ESI-ben keletkező dimerek és trimerek speciális vizsgálati lehetőségeket biztosítanak [9].

2.2.2. Valós idejű közvetlen analízis (DART)

A DART (direct analysis in real time) ionforrás egy speciális ionizációs technika, amely lehetőséget nyújt minták tömegspektrometriás elemzésére hosszú és összetett mintaelőkészítési folyamat alkalmazása nélkül. Ezt az ionforrást 2005-ben fejlesztette ki Robert Cody és James Laramée [10]. Az ionizáció gerjesztett részecskék hatására következik be, a leggyakrabban alkalmazott gázok a He vagy a N₂. Az ionizáció első lépése a gerjesztett gázmolekulák hatására keletkező gyök ionok képződése. Ez az ionforrás mivel atmoszférikus nyomáson működik, ezért az analit komponensei mellett a levegőben található egyéb vegyületek ionizációja is lejátszódik. A keletkező ionok és a nem ionizált részecskék tovább reagálva képzik a DART ionforrásra jellemző deprotonált és addukt ionokat. Pozitív ionmódban elsősorban protonált ($[M+H]^+$) és $[M+NH_4]^+$ addukt ionok, negatív ionmódban deprotonált ionok és esetleg anionokkal képzett addukt ionok képződnek [11]. A tömegspektrometriás mérés elvégzéséhez elegendő a mintát behelyezni a gázáramba mintaelőkészítés nélkül, ezáltal a DART-MS technika az egyik leggyorsabb analitikai módszer. Használják gyógyszer

hatóanyagok, növényvédő szerek, drogok, robbanószerke és további vegyületek vizsgálatára, gyors detektálására. A módszer hátránya, hogy korlátozott tömegtartományban használható (1000 Da-ig) és teljesen apoláris vegyületek ionizációjára nem igazán alkalmas.

2.2.3. *Atmoszférikus nyomású fotoionizáció (APPI)*

Az APPI (Atmospheric Pressure PhotoIonization) ionforrás segítségével széles polaritás tartományban ionizálhatóak különböző komponensek az apoláris vegyületektől egészen a poláris molekulákig [12, 13]. Ebben az esetben szintén porlasztjuk a mintát, de nagyobb hőmérsékletet alkalmazunk, mint ESI esetében. Ahogy az ionforrás nevében is szerepel, a mintát megvilágítjuk és nagy energiájú fotonok hatására következik be az ionizáció (direkt APPI). Az ionok generálásához szükséges feltétel, hogy az ionizálandó komponens elnyelje az használt lámpa által kibocsátott fotonokat. Ez a legtöbb esetben teljesül mivel a megvilágító fotonok energiája nagy (10, 10,6 eV, Kr kisülési lámpa), viszont a vizsgálható vegyületek kvantumhasznosítási tényezője (keletkező ionok és besugárzó fotonok aránya) széles határok között mozog. A fotonokat nem elnyelő komponensek vizsgálatához segéd vegyület alkalmazása szükséges, amely nagy hatásfokkal ionizálódik, és közvetve ionizálja a vizsgálandó komponenst is. A segédreagenst dopant-nak a módszert pedig dopant APPI-nak hívják. A dopant használata indokolt olyan esetben is, amikor kis mértékű ionizáció játszódik a fotonok hatására közvetlenül is de, a megfelelő dopant használatával akár 10-100 szorosára is nőhet az ionizációs hatásfok [14]. Dopantként leggyakrabban kisméretű szerves molekulák használhatóak (acetón, toluol), a vizsgálandó molekulák oldhatóságának függvényében. Közvetlenül a fotonok hatására gyökionok is keletkeznek, de protonnal képzett addukt ionok keletkezése a legjellemzőbb

pozitív ionmódban. Negatív ionmódban deprotonációval keletkeznek ionok, viszont megfelelő funkciós csoport jelen létében anionokkal is képződhetnek addukt ionok.

2.2.4. MALDI (mátrix-segített lézer deszorpció/ionizáció)

A MALDI ionizáció esetében az ionokat lézer segítségével generáljuk, de a lézer fényt a mátrix nyeli el [15-17]. Ekkor a mátrix elpárolog és a mátrix kristályrácsban található mintakomponensek is gáz fázisba kerülnek. Ezáltal a mintát közvetve ionizáljuk a lézer segítségével. MALDI technika használatával elsősorban egyszeres töltésű addukt ionok keletkeznek, de olyan minták esetében, amelyek szintén képesek az adott hullámhosszúságú fényt elnyelni azok fotoionizációja is lejátszódhat, gyök ionok is keletkezhetnek. Ezt az ionizációs módszert széles tömeg- és polaritástartománya teszi különlegessé, akár 1000000 Da tömegű vegyületek is vizsgálhatóak. Ez az ionizációs technika elsősorban poláris vegyületek vizsgálatára alkalmas, de aromás csoportot tartalmazó apoláris polimerek is tanulmányozhatóak ezzel a módszerrel. A MALDI kiválóan alkalmas nagy molekulatömegű fehérjék és polimerek tanulmányozására is. A MALDI mérésekhez sokféle mátrix áll rendelkezésre, ezek legfontosabb kritériumai, hogy nyeljük el a lézer fotonokat, legyenek inerteek a vizsgált komponensekkel szemben és jól kristályosodjanak. Apoláris polimerek vizsgálatához leggyakrabban alkalmazott mátrix a dithranol, ionizáló ágensként pedig ezüst ionok használhatóak [18], mivel ezek az ionok MALDI körülmények között stabilis komplexet képeznek az aromás molekula résszel.

2.3. Tandem MS

A tandem tömegspektrometriás módszerek [19] megjelenése új dimenziót nyitott meg a szerkezetvizsgálat terén, mivel a fragmentációs útvonalak tanulmányozásával szerkezeti információk is nyerhetők [20-23]. Emellett a tandem tömegspektrometria egyedülálló lehetőséget biztosít fehérjék szekvenálására [24-26]. Egy komponens tandem tömegspektrometriás vizsgálatakor a mérések során kiválasztjuk a komponenshez tartozó ionokat és azokkal energiát közlünk. A tandem tömegspektrometriás módszerrel vizsgálni kívánt iont prekursor ionnak nevezzük. Az energiaközlés hatására a komponens kovalens kötése is felszakadnak, így a vizsgált ionokból keletkező termékionokat vizsgálhatjuk. A tandem tömegspektrometriás mérések szerepe vitathatatlan a molekulaszervezet felderítésben, ion-molekula reakciók vizsgálatában, nagy érzékenységű és szelektivitású analitikai módszerek fejlesztésében és termodinamikai paraméterek meghatározásában. A tandem tömegspektrometriás módszereket két fő csoportra bonthatjuk, tandem tömegspektrometria térben és időben. Az időben végzett tandem tömegspektrometriás mérések, olyan analizátorokkal valósíthatók meg, amelyek az ionok tárolására alkalmasak és így térben azonos helyen, de különböző időben detektálhatjuk a különböző m/z értékkel rendelkező ionokat. Ezeknek az analizátoroknak az előnye, hogy akár egy analizátor alkalmazásával is megvalósíthatóak a tandem tömegspektrometriás mérések. Az ionok elválasztására térben, olyan analizátorok használhatóak, amelyek az ionokat mozgási pályájuk vagy repülési idejük alapján választják szét. Tandem tömegspektrometriás mérésekhez olyan készülék szükséges, amely legalább két darab ilyen analizátort tartalmaz.

A tandem tömegspektrometriás készülékek sokféle módon megvalósíthatóak, mindegyik konstrukciónak megvan a maga előnye és

hátránya. Az egyik legelterjedtebb QqTOF. Ez a tömegspektrométer egy kvadrupól és egy repülési idő analizátort tartalmaz és az ionok aktiválására ütközés indukált disszociációt alkalmaz. Az első kvadrupól analizátor az ionok kiválasztására szolgál. Ezt az analizátort erre a feladatra kifejezetten alkalmassá teszi jó ionáteresztő képessége és kis iongyorsító feszültsége [27]. Hátránya, hogy felbontása nem nagy, de mint első kiválasztó analizátor ez a tulajdonsága nem igazán fontos. Normál tömegspektrometriás mérések során ez az analizátor csak úgynevezett „RF only” üzemmódban működik, ekkor az analizátor nem szelektálja az ionokat m/z értékük alapján csak átereszt azokat. A második tömeganalizátor, a repülési idő analizátor szerepe a keletkezett termékionok detektálása. Ennek az analizátornak más követelményeket kell teljesítenie, mint az első analizátornak. Ebben az esetben fontos tulajdonság a megfelelő felbontás és tömegpontosság. Ezek a tulajdonságok a TOF analizátor esetében a legjobbak azok az analizátorok közül, amelyek nem rezonancia frekvencia mérése alapján határozzák meg a m/z értéket. Emellett a TOF analizátor jó ionáteresztő képességgel és gyors mérési idővel rendelkeznek. A TOF analizátor mérési tömegtartománya nagyon nagy, de a kvadrupól analizátor ennek a konstrukciónak az esetében lecsökkenti a műszer mérési tömegtartományát, ezért a TOF analizátorok szinte mindig reflektron üzemmódban működnek az ilyen típusú készülékekben.

A tandem tömegspektrométerekben az ionok aktiválására többféle módszer is létezik (CID, ütközés indukált disszociáció, SID, felület indukált disszociáció, IRMPD, infravörös multifoton disszociáció, ECD, elektron befogás indukálta disszociáció és ETD, elektron transzfer disszociáció) [28-31]. Az előbbieken tárgyalt tandem tömegspektrométerben kvadrupól típusú ütközési cella található. Ebben a cellában kisebb vákuum található, mint a

másik két analizátor esetében a megfelelő számú ütközések eléréséhez. Ütközési gázként általában nemesgázt vagy nitrogént használnak.

A fragmentáció mértékének a leírásához az egyik leggyakrabban használt módszer a disszociálatlan hányad módszer (survival yield, SY) [32]. Az SY értékek egyszerűen kiszámolhatóak a következő egyenlettel (1):

$$SY = \frac{I_p}{I_p + \sum I_f} \quad (1)$$

ahol I_p a prekursor ion intenzitása és I_f az összes termékion intenzitása. Az SY értékeket az ütközési energia függvényében ábrázolva szigmoid típusú görbét kapunk, mivel az ütközési energia növekedésével egyre több energiát közlünk a prekursor ionnal és elérve egy kritikus értéket (fragmentáció aktiválási energiája) a fragmentáció mértéke ugrásszerűen megnő. Az ütközések során maximális kinetikus energia, ami belső energiává alakítható (E_{com} , center of mass)) a következő egyenlettel határozható meg (2):

$$E_{com} = \frac{m_g}{m_g + m_p} E_{kin} \quad (2)$$

ahol m_g az ütközési gáz tömege és m_p a prekursor ion tömege. Az ütközés során átalakult energia egy további faktortól is függ, mégpedig az ütközés rugalmasságának a mértékétől. Ezáltal az egy ütközés során felvett energia a 3. egyenlettel számolható:

$$\Delta E_{belső} = \eta E_{com} \quad (3)$$

A kvadрупól típusú ütközési cellában több ütközés is lejátszódik, amelyek száma az ütközési cellában található nyomás és annak hossza alapján határozható meg. Kuki és mtsai. kidolgoztak és publikáltak egy ütközési modellt [33], amellyel kiszámítható a fragmentációhoz szükséges aktiválási energia. A modell figyelembe veszi az ütközések során a kinetikus energia csökkenését és a többszörös ütközéseket. Az energiaváltozásokat és a RRK

(Rice–Ramsperger–Kassel) [34] és RRKM (Rice–Ramsperger–Kassel–Marcus) [35, 36] modelleket felhasználva meghatározták az ütközési cella kilépő részénél az SY értéket. Az SY görbék információt adnak egy addukt ion stabilitásáról, továbbá analitikai jelentősége is van, mivel ezek a görbék és azok karakterisztikus pontjai az adott anyagra jellemzőek.

2.4. Királis tömegspektrometria

A tömegspektrometria egy speciális felhasználási területe a királis vegyületek tanulmányozása. Normál tömegspektrometriás mérésekkel ezek a vegyületek nem különböztethetők meg, mivel összegképletük azonos. Ezen felül a tandem tömegspektrometriás mérések sem célra vezetők, mivel nagyon hasonló szerkezetükből kifolyólag általában azok fragmentációs sémája is azonos. Királis vegyületek megkülönböztetésére elválasztására királis környezetet kell biztosítani. Többféle tömegspektrometriás módszer is kidolgozásra került, amely királis vegyületek differenciálására szolgál. Ezek a módszerek öt fő csoportra oszthatóak [37], amelyek a következők: a kinetikus, az úgynevezett host-guest, ion/molekula egyensúlyon alapuló, az ütközés indukált disszociációs, és az ion mobilitás spektrometriai módszerek. Az előbbi csoportok esetében a módszerek alapja a királis segédanyaggal képzett diasztereomer klaszter ionok keletkezése. Elsősorban dimerek és trimerek használhatóak, mivel további klaszterionok képződése már nem jellemző csak extrém nagy koncentrációk esetében.

A kinetikus módszer királis vegyületek megkülönböztetéséhez az $[\text{analit}+2 \text{ segédreagens}+ \text{kation}]^+$ trimerek disszociációját vizsgálja. A fragmentáció során a trimerek disszociációja játszódik le először, mivel ezek között jelen lévő másodlagos kötőerők jelentősen kisebbek, mint a molekulák kovalens kötése (ezt a használt ion nagymértékben befolyásolja). Ezáltal a

fragmentáció során két termékion jeleneik meg, attól függően, hogy az analit vagy a királis segédreagens távozik a trimerből. Ehhez a két fragmentációs lépéshez sebességi állandókat rendelhetünk. Ezek a sebességi állandók hordozzák magukban a királis információt. A módszer hátránya, hogy trimer addukt ionok képzése nem minden esetben lehetséges, a megfelelő királis segédreagens megtalálása nehéz feladat, emellett módszer feltételezi, hogy a fragmentáció során mindkét említett termékion keletkezik, ami nem minden esetben valósul meg [38].

A host-guest módszer legnagyobb előnye, hogy nem igényel tandem tömegspektrometriás vizsgálatot. Ebben az esetben a klaszter ionok képződését vizsgáljuk. Ennek kivitelezéséhez a tanulmányozni kívánt mintához ekvimoláris mennyiségben hozzáadjuk a királis segédreagens enantiomer párjait. Fontos, hogy a királis segédreagens egyik enantiomere izotópokkal legyen jelölve. Ezáltal a királis segédreagens enantiomereivel képzett dimer addukt ionok különböző m/z értékeknél jelennek meg és azok aránya alapján különböztethetőek meg a vegyületek. Enantiomer tisztaság meghatározásához ismernünk kell a tiszta enantiomerek esetében kapott intenzitás arányokat. Ismeretlen összetételű minta esetében a kapott intenzitás arányból a tiszta enantiomerek intenzitásarányaihoz viszonyítva megbecsülhető az enantiomer tisztaság. A módszer hátránya, hogy szükséges a királis segédreagensek enantiomer tiszta formája, továbbá ez egyik enantiomernek izotóppal jelöltnnek kell lennie [39-41].

Az ion/molekula reakciók egyensúlyán alapuló módszerek szintén diasztereomer dimerek képződésén alapul, a dimerek kialakításához királis segédreagens használata szükséges. A tandem tömegspektrométer első analizátorával a vizsgálni kívánt ionok egyszerűen kiválaszthatóak, ezáltal már csak ezek jutnak be a reagens gázzal töltött ion tároláson alapuló

analizátorba. Ebben az analizátorban egyensúlyi reakciók alapján lejátszódik a dimerek disszociációja, a kationok átadásával a segédreagens addukt ionjai keletkeznek és újra megtörténhet a komponensek dimerizációja. Azt, hogy ezek a folyamatok milyen mértékben játszódnak le jelentősen befolyásolja, a vizsgált vegyület konfigurációja [42].

Egy új technika az ion mobilitás spektrometria is alkalmas királis vegyületek megkülönböztetésére. Ezeknek vizsgálatához is szükségünk van a diasztereomer dimer addukt ionok generálására. A módszer lényege, hogy az ionokat olyan cellába (drift tube) juttatjuk, amiben kis mértékű vákuum található és a cellán való áthaladáshoz szükséges időt mértjük. Az ionok áthaladásához elektrosztatikus teret használunk, de az ionokat csak kis mértékben gyorsítjuk, ezáltal az ütközések révén nem következik be azok fragmentációja. Ez az idő a molekulák alakjától és méretétől függ, ezáltal azok elválaszthatóak egymástól Ez az elválasztás érvényes a diasztereomer dimer addukt ionokra is [43, 44].

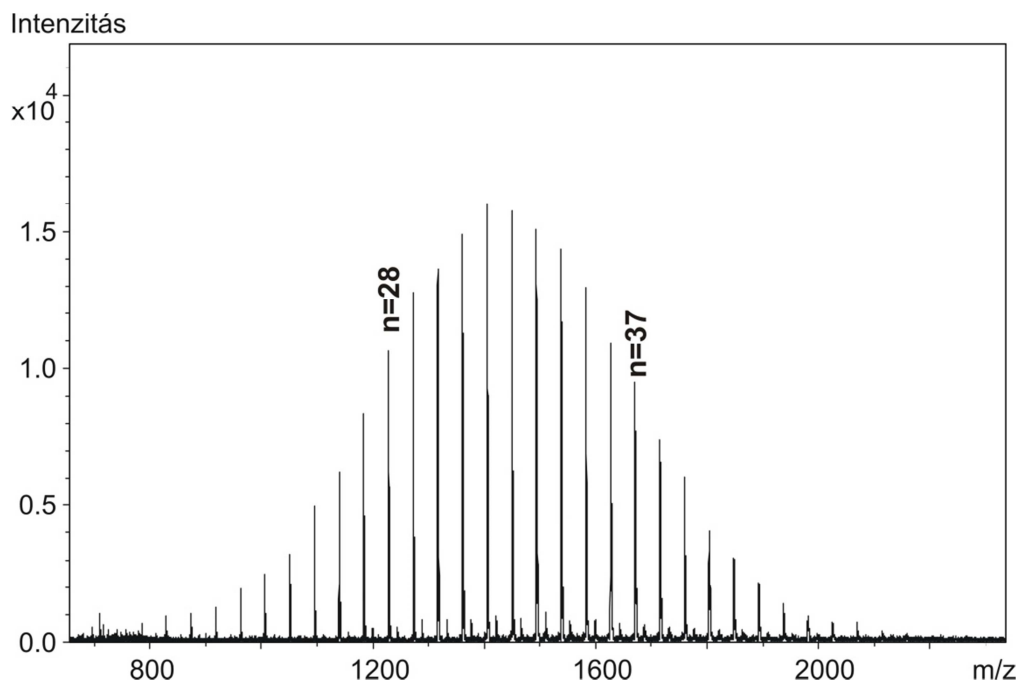
Királis megkülönböztetéshez a diasztereomer klaszter addukt ionok ütközés indukált disszociációjának tanulmányozása is alkalmas. Megfelelő kation, elsősorban H^+ ion, használatával a keletkező dimerek fragmentációja során nemcsak a dimerek disszociációja játszódhat le, hanem a komponensek kovalens kötése is felhasadhatnak. A diasztereomerek fragmentációs útvonala is különbözhet, de legtöbb esetben a keletkező termékionok intenzitás aránya alapján különböztethetők meg a királis vegyületek, akár azok enantiomer tisztasága is meghatározható. A módszer hátránya, hogy csak olyan vegyületek vizsgálhatóak, amelyek a megfelelő kationokkal képesek a dimer addukt ionok képzésére [45, 46].

Sztereoizomerek ütközés indukált disszociációjának energiafüggése lehetőséget biztosíthat a királis megkülönböztetésre. Korábban már sikeresen

megkülönböztettek konstitúciós izomereket egymástól Daikoku és *mtsai* [47] ezzel a módszerrel. Emellett a disszociálatlan hányad is felhasználható a megkülönböztetésre. Kellően nagy stabilitáskülönbség esetében a disszociálatlan hányad görbék egymástól elkülönülnek egy lépcsőt alkotva [48]. A sztereoizomerek megkülönböztetéséhez szükséges a diasztereomer addukt ion képzés. A királis segédanyag megválasztásának kiemelkedő a jelentősége. Több tanulmány is foglalkozik aminosavak királis megkülönböztetésével [49] dimer addukt ionok képződésének a felhasználásával, ezért ezek megfelelő királis segédanyagok lehetnek. Emellett az aminosavak és származékaik is könnyen hozzáférhetőek akár enantiomer tiszta formában is.

2.5. Polimerek tömegspektrometriás karakterizálása

A polimerek és polimer rendszerek analitikája régóta és még ma is komoly kihívást jelent. Az átlag molekulatömeg meghatározására többféle módszer is létezik (méretkizárásos kromatográfia, fényszórás spektroszkópia, polimer oldat viszkozitásának mérése) [50]. Ezek a módszerek viszont nem adnak információt a polimer szerkezetéről és annak végcsoportjáról. Lágy ionizációs technikákkal lehetőségünk van az intakt polimerek ionizálására [51-54], de adott esetben kemény ionizációs módszerek is alkalmasak lehetnek nagy molekulatömegű polimerek újlennyomatszerű azonosítására és vizsgálatára [55]. Emellett olyan publikációk is megjelentek, amelyek méretkizárásos kromatográfia detektoraként egyszerre használ törésmutató detektort és ESI-MS módszert is a polimerek vizsgálatára [56]. Az **1. ábrán** példaként a polietilén-oxid MALDI-MS spektruma látható.



1. ábra A 1540 polietilén-glikol MALDI-MS spektruma.

Az **1. ábrán** jól látható, hogy a különböző polimerizáció fokkal rendelkező polimer láncok külön csúcsokként jelennek meg. Ezáltal a csúcsok közötti távolságból kiszámolható a monomer egység tömege. Ez egyedülálló lehetőséget nyújt a polimer rendszerek, polimer lánc szerkezetének a vizsgálatára és a polimerizációs reakciók tanulmányozására [57, 58]. Emellett a polimerek végcsoportja is meghatározható a polimer lánc pontos tömegének az ismeretében. A polimer lánc szerkezete mellett a végcsoportoknak jelentős hatása van a polimer kémiai és fizikai tulajdonságaira is. Ez a megállapítás elsősorban kisebb molekulatömegű polimerek esetében érvényes, mivel a molekulatömeg növekedésével a végcsoport hatása egyre csökken. A polimerek továbbalakíthatóságának szempontjából viszont ennek ismerete esszenciális. A tömegspektrumok, mivel a különböző elemi összetétellel rendelkező láncok külön csúcsként jelennek meg, akár összetett polimer

rendszerek esetében is felhasználhatóak, mellékreakciók és azok termékei is azonosíthatóvá válnak.

Polimerek tömegspektrometriás vizsgálatának néhány korlátja is van, így polimerek vizsgálatakor ezek figyelembevételével értékelhetőek az eredmények. Az egyik ilyen korlát az úgynevezett tömeg diszkrimináció. Ez a jelenség néhány analizátor típusra és az ion optika egyes részeire érvényes, és azt jelenti, hogy a különböző tömegű ionokra nem egyforma azok áteresztőképessége, ezáltal ezekre különböző módszer érzékenysége. Emellett az eltérő polimerizáció fokú láncok ionizációs hatásfoka közötti különbségnek is jelentős hatása van. Minél szélesebb a vizsgált polimer molekulatömeg eloszlás annál jobban érvényesülhetnek ezek a hatások. Ezeknek a hátrányoknak az ismeretében is a tömegspektrometria az egyik leghatékonyabb módszer polimerek vizsgálatára. Ezért is kiemelten fontos ezeknek a tömegspektrometriás módszereknek a fejlesztése és a polimer karakterizálás lehetőségeinek teljes kiaknázása.

Polimer rendszerek vizsgálatára a MALDI és az ESI a legalkalmasabb, mivel ezeknek az ionforrásoknak a legnagyobb a vizsgálható tömegtartománya. Apoláris polimerek vizsgálatára elsősorban a MALDI ionforrás alkalmasabb de polisztirol ionizációját is publikálták már korábban ESI használatával kvaterner ammónium sók jelenléte mellett [59]. Polisztirol MALDI ionizációjára többféle átmenetifém ion is alkalmas [60]. Poliizobutilén származékok ionizációja azok apoláris karaktere miatt nagy kihívást jelent. Ha a poliizobutilén tartalmaz valamilyen poláris karakterű csoportot, akkor MALDI és ESI ionizáció is alkalmas lehet azok ionizációjára pozitív és negatív ionmódban is [61-63], viszont csak korlátozott tömegtartományban. Szulfonsav vagy szukcinsav végcsoportot tartalmazó poliizobutilének negatív ionmód, amin csoportok jelenlétekor pozitív ionmód

használható mindkét ionforrás esetében. A MALDI ionizáció különlegessége, hogy ebben az ionforrásban az aromás molekularészt tartalmazó vegyületek Ag^+ ionokkal is képeznek addukt ionokat, így polisztirol és olyan poliizobutilének vizsgálatára is alkalmas, amelyek aromás iniciátor egységet vagy végcsoportot tartalmaznak [64]. Teljesen apoláris polimerek ionizációjára csak az APPI használható, viszont ehhez a módszerhez is a mérgező szén-tetraklorid és vízmentes oldószerek szükségesek [65-67]. Összességében elmondható, hogy a legtöbb poliizobutilén származék nem vizsgálható a legáltalánosabb ionforrásokkal. Továbbá ha lehetőségünk van az ionizációra akkor is speciális módszer alkalmazása szükséges.

2.6. Noszkapin és hidrasztin

A noszkapin az ópium kísérő alkaloidja, amelyet Robiquet francia vegyész izolált először 1817-ben. Több analitikai módszer is született a noszkapin szerkezetből való meghatározására, mivel vizsgálatával azonosíthatóak az ópiumot használók [68, 69]. Emellett a noszkapin többféle gyógyhatással is rendelkezik [70, 71]. Köhögés csillapító hatását már évszázadok óta ismerik és több országban is kapható noszkapint tartalmazó köhögéscsillapító tabletta. További előnye, hogy használata során régen és az újabb klinikai vizsgálatok során sem figyelhetek meg komoly mellékhatást. Emellett rákellenes szerként is alkalmazható, amit klinikai vizsgálatok bizonyítanak. A noszkapin különböző rák típusok ellen, mint a mell, tüdő és végbél rák ellen is aktivitást mutat [72-76]. Megfelelő hatás kiváltásához nagy mennyiség szükséges. 20 mg/kg dózisban is hatásos, viszont 120 mg/kg esetében aktivitása jobb [77]. A noszkapin két kiralitás centrummal rendelkezik, ezáltal négy lehetséges sztereoizomere van. A természetben ezek közül csak egy a $(-)\text{-}\alpha\text{-noszkapin}$ fordul elő, de a többi sztereoizomer

hatásának vizsgálata is folyamatban van, amelyek szintetikus módszerekkel egymásba átalakíthatóak [78]. Ezen kívül noszkapin több szintézis alapanyaga is, amelyeknek célja, hogy hatásosabb vegyületet hozzanak létre [79].

A hidrasztin és a noszkapin szerkezete nagyon hasonló, de a hidrasztin a 4' szénatomján hidrogén található metoxi csoport helyett. Ennek ellenére hatásukat tekintve jelentős különbségek találhatók. A hidrasztint vérzéscsillapítóként használják és emellett nyugtató hatása is ismert [80]. A hidrasztinnak is négy sztereoizomere létezik és ezek mindegyike meg is található a természetben különböző növényekben.

2.7. Poliizobutilén

2.7.1. Poliizobutilén és származékainak tulajdonságai és alkalmazásai

A poliizobutilént és származékait széles körben alkalmazzák az ipar különböző területein. Sokrétű felhasználhatósága speciális tulajdonságainak köszönhető. A poliizobutilének molekulatömegük alapján két csoportba sorolhatóak. A nagy molekulatömegű polimerek számátlag molekulatömege (M_n) >100000 g/mol, amíg a kis és közepes molekulatömegű poliizobutilének 5000 és 100000 g/mol M_n értékekkel rendelkeznek [81]. Ezek mellett az ennél kisebb poliizobutiléneknek is ismert a felhasználása, mint kenőanyag, és üzemanyag adalékok (150-4000 g/mol). A PIB homopolimerek mellett kopolimereinek is kiemelkedő a szerepe, például a közismert butil gumi, amely ~98% izobutilént és ~2% izoprént tartalmaz. Ezáltal a polimer láncokba kettős kötések is beépülnek így válnak azok vulkanizálhatóvá. Alacsony üvegesedési hőmérséklete miatt kis hőmérsékleten is megőrzi rugalmasságát [82].

A poliizobutilén biokompatibilis polimer [83, 84], így egyaránt alkalmazható implantátumok bevonataként és akár azok alapanyagaként is

[85]. Csekély gázáteresztő képessége miatt gumik belső bevonataként is használják. Továbbá az élelmiszeripari alapanyag is, például rágógumik egyik fő alkotója. Az említett alkalmazások esetében szükséges, hogy a polimer szilárd halmazállapotú legyen ezért a nagyobb molekulatömegű polimerek használhatóak fel ilyen célokra. A kisebb molekulatömegű poliizobutilének tömítőanyagként, ragasztóanyagként és adalékként is használhatóak [86]. Biokompatibilitása végett használják ragtapaszok ragasztóanyagának, de bőrön keresztül felszívódó gyógyszerek (transdermal drug) esetében is előszeretettel alkalmazzák [87-89]. A ragasztó anyagokban két funkciót is ellátnak. A kis molekulatömegűek, mint viszkózus folyadékok növelik a tapadást, amíg a nagyobb molekulatömegűeket elasztomerként alkalmazzák [90, 91]. A poliizobutilén felhasználásakor szükséges megemlíteni, hogy prepolimerként is kiemelkedő szerepe van a kopolimerek előállításában. Erre a célra elsősorban kis molekulatömegű poliizobutiléneket használnak jól definiált végcsoporttal [92].

A polimerek kémiai és fizikai tulajdonságát jelentősen befolyásolhatja a végcsoport minősége, így a poliizobutilének különböző származékainak felhasználásánál is elengedhetetlen a megfelelő végcsoport kialakítása és annak karakterizálása.

2.7.2. A poliizobutilének és származékainak előállítása

A poliizobutilének előállítása leggyakrabban kationos polimerizációval történik [93] lewis savak jelenlétében (AlCl_3 , BF_3 , TiCl_4). Az alkalmazott hőmérsékletnek jelentős szerepe van a polimerizációs folyamat során lejátszódó reakciók sebességeinek arányára. Ezáltal kis és közepes molekulatömegű polimerek -40 és 20°C között állíthatóak elő, de nagyobb molekulatömeg eléréséhez -80 vagy akár -100°C is szükséges lehet [90].

Ezek mellett a PIB-ek előállításánál kiemelkedő szerepe van az elő kationos polimerizációnak, amellyel szabályozható molekulatömegű és szűk molekulatömeg eloszlású polimerek állíthatóak elő. Speciális végcsoporttal rendelkező poliizobutilének előállításának alapanyagaként leggyakrabban az olefin végcsoportot tartalmazó polimereket használják. Ezért elsősorban iparban és laboratóriumi körülmények között is azokat a szintézis módszereket alkalmazzák, amelyekkel exo-olefin végcsoport kialakítására van lehetőség [94, 95]. Az exo-olefin végcsoport reaktivitása lényegesen nagyobb, mint az endo-olefin végcsoport, így az ilyen származékokat „highly reactive” poliizobutilénnek nevezik.

3. Felhasznált anyagok és módszerek

3.1. DART-MS technikával vizsgált poliizobutilének

A klór és olefin telekelikus poliizobutilént élő kationos polimerizációval állították elő a [96] referenciában található módon. Az ott alkalmazott módszertől eltérően a vizsgált poliizobutilének előállításához iniciátorként 1-terc-Butil-3,5-bis-(1-kloro-1-metil-etil)-benzolt használtak 1,4-bis-(1-kloro-1-metil-etil)-benzol helyett. A koniciátor TiCl_4 volt. A PIBSA polimert az Infineum (USA, L. P.) gyártotta AlCl_3 koiniciátor használatával.

3.2. ESI-MS módszerrel vizsgált poliizobutilén származékok

A vizsgált poliizobutilén származékokat élő kationos polimerizációval állították elő. A klór telekelikus származék szintézise (1,4-di-(2-kloro-2-propil)-benzol) iniciátorral és BCl_3 koiniciátorral felhasználásával készült. Az olefin telekelikus a klór telekelikus poliizobutilénből dehidroklórozással készült kálium-tercbutoxid jelenlétében THF-ben refluxáltatva. Ennek eredményeképpen keletkezett az exo-olefin végcsoportot tartalmazó polimer [96]. A vizsgált hidroxil telekelikus poliizobutilént az olefin telekelikus származék és 9-BBN (9-Borabiciklo[3.3.1.]nonán) reakcióját követő oxidációval (H_2O_2) állították elő [97].

A klór végcsoportot tartalmazó poliizobutilén 2-kloro-2,4,4-trimetil-pentán (TMPCl)/ TiCl_4 iniciátor rendszer felhasználásával készült [98]. A metil végcsoporttal rendelkező polimer az előzőhöz hasonló módon állították elő, viszont a metil végcsoport kialakításához további reakcióban $\text{Al}(\text{CH}_3)$ -dal reagáltatták.

3.3. Noszkapin és hidrasztin

A noszkapin és hidrasztin sztereoizomereket szintetikus úton állították elő [99].

3.4. Felhasznált módszerek

3.4.1. Méretkizárásos kromatográfia (GPC)

A GPC méréseket egy Waters Alliance 2695 HPLC rendszerrel végeztem, amelyhez egy Waters 2414 törésmutató detektort kapcsoltam. Eluensként THF-et használtam, a kolonnatér hőmérséklete 35 °C volt. A kolonnák méretei a következők voltak: 4,6 x 300 mm, 4,6 µm Styragel kolonnák: HR 0,5; 1; 2; 4). A GPC kalibrációjához szűk eloszlású polisztirol standardokat használtam ismert molekulatömeggel és polidiszperzitással.

3.4.2. Tömegspektrometriás és tandem tömegspektrometriás vizsgálatok

Az MS és MS/MS méréseket egy Bruker MicroTOF-Q típusú Qq-TOF készülékkel végeztem. Ütközési gázként nitrogént használtam, az ütközési cellában a nyomás $1,2 \times 10^{-2}$ mbar volt. A prekursor ion kiválasztásához a DART-MS/MS mérések esetében 2 m/z , a noszkapin és hidrasztin ESI MS/MS vizsgálatához 4 m/z , a poliizobutilének ESI-MS/MS tanulmányozásához 5 m/z szélességű ablakot használtam. Az eredmények kiértékeléséhez Bruker DataAnalysis programját alkalmaztam. A felhasznált DART, APPI és ESI ionforrást ezzel a készülékkel használtam.

3.4.3. DART (Valós idejű közvetlen analízis)

A DART SVP ionforrást az amerikai IonSense cég gyártotta (Saugus, MA, USA). A polimer mintákat manuálisan tartottam az ionforrásba. Az gázáram kilépő rése és a tömegspektrométer belépő nyílása közötti távolság

2,5 cm, a mintapálcákat ennek a közepére helyeztem. Az ionforrás a gerjesztő gáz hélium volt (5.0, tisztaság > 99,999%) pozitív és negatív ionmódban egyaránt. A vizsgálatok elvégzéséhez az ionforrás hőmérsékletét 200°C és 450 °C között változtattam.

3.4.4. APPI (*atmoszférikus nyomású fotoionizáció*)

Az APPI ionforrás szintén Amerikából származik (Syagen Technology, Tustin, CA, USA). Az ionforrás Kr kisülési lámpával van felszerelve, amely kibocsátott vákuum UV fotonjainak energiája 10 és 10,6 eV, amelyek aránya 4:1. A vizsgált mintákat toluolban oldottam fel 0.5 mM koncentrációban. Segédáramként szén-tetrakloridot használtam. A toluol a dopant szerepét, míg a szén-tetraklorid a kloridion forrást biztosította. A szabályozott mintabevitelt és a segédáramot egy fecskendő pumpa (Cole-Parmer Ins. Co., Vernon Hills, IL. USA) biztosította. A minta sebessége 25 µl/perc, a segédáram sebessége 200 µl/perc volt. Az APPI ionforrás hőmérséklete 450°C volt. A tömegspektrumokat külső standarddal kalibráltam (APPI, APCI calibrant)

3.4.5. Elektroporlasztásos ionizáció

Az ESI ionforrás (Bruker Daltonik, Bremen, Németország) porlasztójára kapcsolt feszültség 4 kV volt. Külső kalibrálóként ESI körülmények között képződött nátrium trifluoracetát klaszterionjai használtam. A szárítógáz hőmérséklete 180 °C volt a királis differenciálásra irányuló mérések esetében. A noszkapin és hidrasztin vizsgálatához ezeket a mintákat 0,025 mM koncentrációban, metanolban oldottam fel. Királis segédreagens használatakor, annak koncentrációja ötször nagyobb volt, mint a noszkapiné és a hidrasztiné. Az addukt ionok képzéséhez LiCl, NaCl, KCl és CsCl oldatokat használtam 2 mM koncentrációban szintén metanolban feloldva. A

mintabevitel sebessége 3 $\mu\text{L}/\text{perc}$ volt, amelyhez egy fecskendőpumpát alkalmaztam (Cole-Parmer Ins. Co., Vernon Hills, IL. USA).

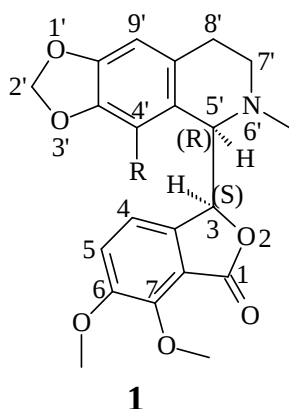
Az apoláris polimerek ESI-MS vizsgálatához 200°C-os szárítógázt alkalmaztam. Továbbá ezekhez a vizsgálatokhoz 125-250°C tartományban változtattam a hőmérsékletet. A polimerek koncentrációja 0,1 mg/mL volt. Oldószerként diklórmétán-aceton elegyét használtam különböző arányokban a vizsgálatoknak és az oldhatósági viszonyoknak megfelelően. Ezeket az arányokat az a későbbiekben mindig jelölöm. Az addukt ionok képződéséhez NH_4NO_3 és NH_4Cl diklórmétán-aceton 50/50 V/V elegyben telített oldatából 20 μL adtam 1000 μL mintaoldathoz. Adott vizsgálatokhoz acetont helyett izopropanolt és vízmentes etanolt használtam. Az tömegspektrumok összehasonlíthatósága végett a mintabevitelhez 20 μL -es mintahurkot használtam. Ekkor a mintabeviteli sebesség 100 $\mu\text{L}/\text{perc}$ volt és mosófolyadékként diklórmétánt használtam.

4. Eredmények és értékelésük

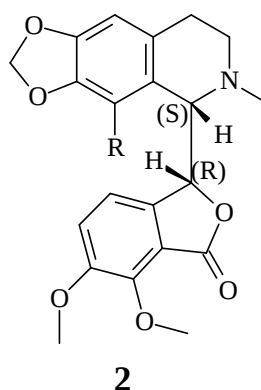
4.1. Noszkapin és hidrasztin sztereoizomerek megkülönböztetése tandem tömegspektrometriás módszerrel

4.1.1. A noszkapin és hidrasztin

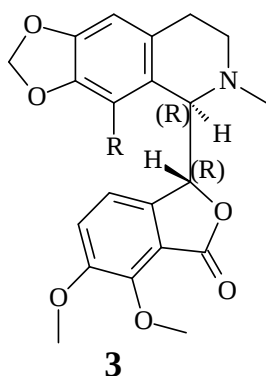
Munkám során a noszkapin és hidrasztin sztereoizomereiket különböztettem meg tandem tömegspektrometriás módszerrel. A noszkapin és hidrasztin szerkezeti képletei az **1. képletábrán** láthatóak.



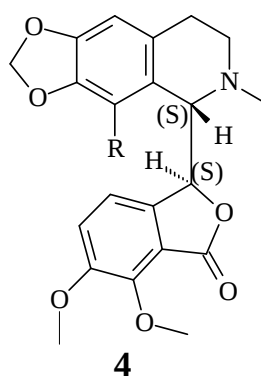
R: OMe (-)-alfa-noszkapin
R: H (-)-béta-hidrasztin



R: OMe (+)-alfa-noszkapin
R: H (+)-béta-hidrasztin



R: OMe (-)-béta-noszkapin
R: H (-)-alfa-hidrasztin



R: OMe (+)-béta-noszkapin
R: H (+)-alfa-hidrasztin

1. képletábra A noszkapin és hidrasztin sztereoizomerek szerkezete

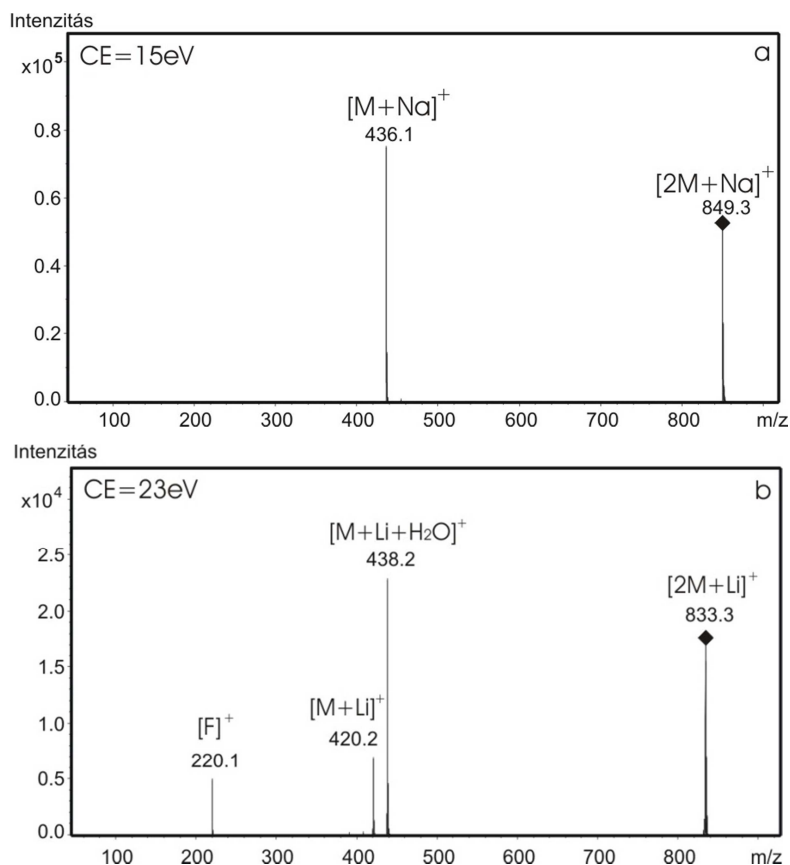
A két vegyület szerkezete közötti eltérés a 4' szén atomhoz kapcsolódó csoportok különbözőségéből adódik. A noszkapin esetében ez egy metoxi csoport, míg a hidrasztin esetében egy hidrogén. Ezek a vegyületek két kiralitás centrumot tartalmaznak a 3-as és az 5' szénatomon, ezáltal a vegyületeknek négy sztereoizomere létezik (2-2 enantiomer pár). A vegyületek fragmentációját vizsgálva azok között nem tehető különbség, mivel a fragmentációs útvonaluk azonos. Céлом volt olyan tandem tömegspektrometriás módszer fejlesztése, amely az ionizáló kationoktól függetlenül, a dimerképződés alapján alkalmas a királis vegyületek megkülönböztetésére. Ehhez a dimer addukt ionok ütközés indukált disszociációját használtam, de nem azok fragmentációját, hanem annak energiafüggését vizsgáltam.

4.1.2. *A homodimerek fragmentációja*

A megkülönböztetéshez az elektroporlasztásos körülmények között "in situ" keletkezett homo- és heterodimereket használtam. Homodimerek a noszkapin és hidrasztin önmagával képzett dimerei $[2M+Kat]^+$, míg a heterodimerek királis segédreagenssel képzett dimerek $[M+S+Kat]^+$, ahol S a királis segédreagens. Ezeknek a dimerek az ionizációjához Li^+ , Na^+ , K^+ és Cs^+ ionokat használtam. A dimerek a vizsgált koncentráció tartományban megfelelő intenzitással képződtek a tandem tömegspektrometriás vizsgálatokhoz.

A keletkezett dimerek fragmentációját tanulmányozva tettem kísérletet a sztereoizomerek megkülönböztetésére. A dimerek fő fragmentációs lépése azok disszociációja volt, a dimerek fragmentációjának az energiafüggése között jelentős különbségeket tapasztaltam. A **2. ábrán** a noszkapin **1** (5'R,

3S) Na^+ (a) és Li^+ (b) ionnal képzett dimerek tandem tömegspektrumai láthatóak.



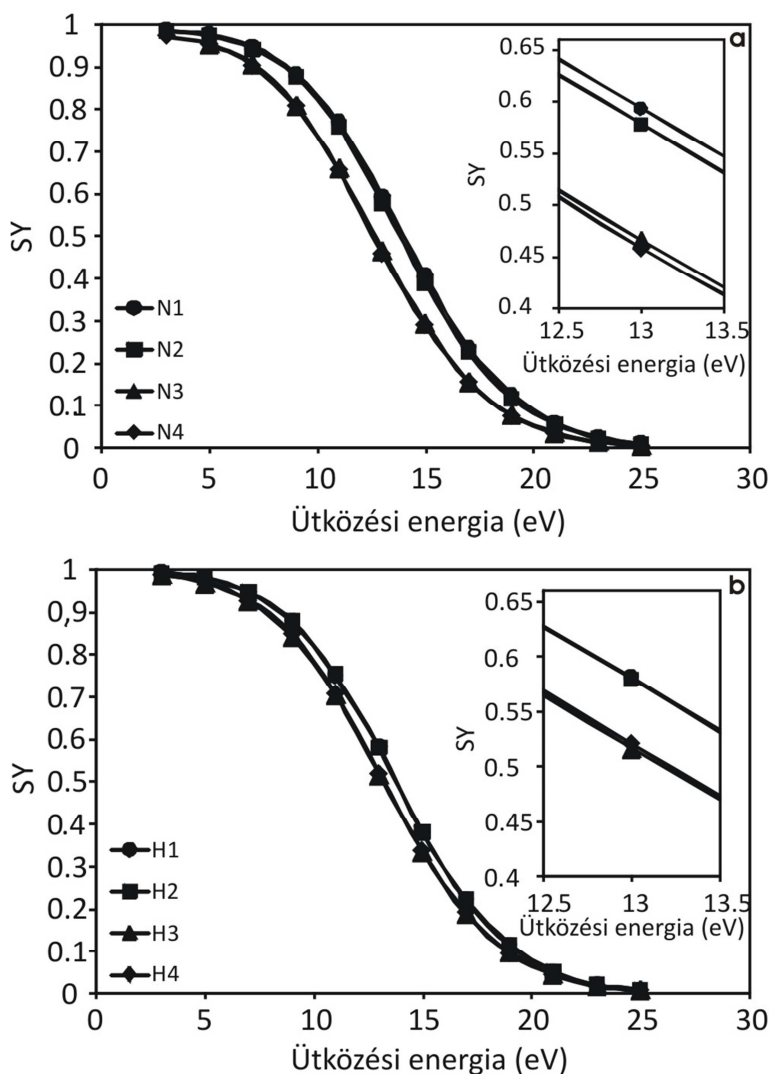
2. ábra A noszkapin 1 (5'R, 3S) Na^+ (a) és Li^+ (b) ionnal képzett dimerek tandem tömegspektrumai 15 és 23 eV ütközési energia használata mellett

A Na^+ ionnal képzett dimer tömegspektrumán jól látható, hogy az egyetlen fragmentációs lépés a dimer disszociációja. Ez a megállapítás igaz a nagyobb ütközési energiák esetében is, csak a dimer teljes disszociációja után következett be az addukt ion további fragmentációja. Az egyetlen megjelent termékion a nátrium ionnal ionizált noszkapinhoz $[\text{M}+\text{Na}]^+$ tartozik (436 m/z). A Li^+ ionnal képzett dimer esetében további termékionok is megjelentek a tömegspektrumon, és a legintenzívebb termékion nem a noszkapin Li^+ -nal

alkotott adduktja volt, hanem ehhez további víz molekula kapcsolódott. Tehát a fragmentáció során nem egy noszkapin, hanem annál egy vízzel kevesebb molekula távozott a dimerből $[2M-(M-H_2O)+Na]^+$. Emellett a tömeg spektrumon megjelent a disszociált noszkapin Li^+ ionnal és egy további termékion 220 m/z értéknél. Ez a termékion a noszkapin és származékainak legjellemzőbb termékionja. Ez a C(5') és C(3) szénatomok közötti kötés hasadásával keletkezik és további különlegessége, hogy az ionizáló ágensztől függetlenül mindig 220 m/z értéknél jelenik meg (hidrasztin esetében 190 m/z) [100]. Az ütközési energia növelésével további termékion nem jelent meg a dimer teljes disszociációjáig. A Li^+ és Na^+ ionok mellett K^+ és Cs^+ ionnal is megvizsgáltam a dimerek fragmentációját. Ezekben az esetekben a fragmentáció a Na^+ ionnal képzett dimerek fragmentációjával egyezett meg, tehát nem tapasztaltam a disszociáción kívül egyéb fragmentációs lépést. Ez alapján megállapítottam, hogy a Li^+ ionnal képzett dimerek kivételével a fragmentációhoz szükséges energia a dimerek kötési energiájával azonos. A hidrasztin dimerek hasonlóképpen viselkedtek, mint a megfelelő noszkapin dimerek. Tehát az előbbi megállapítások ezekre a dimerekre is érvényesek.

4.1.3. A sztereoizomerek megkülönböztethetőségének vizsgálata a homodimerek alapján

A dimerek fragmentációjának az energiafüggésének a tanulmányozásához a disszociálatlan hányad (survival yield, SY) módszert alkalmaztam és megszerkesztettem a dimerek SY görbéit. A **3. ábrán** a noszkapin **(a)** és a hidrasztin **(b)** Na^+ ionnal ionizált sztereoizomerekből képzett homodimerek SY görbéi láthatóak.



3. ábra A noszkapin (a) és a hidrasztin (b) Na^+ -nal ionizált homodimerek SY görbéi. A kiegészítő ábrán 12,5-13,5 eV ütközési energia tartományban nagyított görbék láthatóak.

A 3. ábrán jól látható, hogy a homodimerek SY görbéi nagyon hasonlóak, de kismértékű eltolódás található a görbék között. A noszkapin sztereoizomerek között nagyobb volt a különbség, mint a megfelelő hidrasztin sztereoizomerek között. Emellett megállapítottam, hogy az enantiomer párok között a különbség csekély, de a diasztereoizomerek között az már jól

definiálható. A kiegészítő ábrán mindkét esetben a 12,5 és 13,5 eV ütközési energia tartományban nagyított SY görbék láthatóak. Ebbe a tartományba esik a karakterisztikus ütközési energia (CE_{50}). A továbbiakban ezeket a CE_{50} értékeket használtam a sztereoizomerek között található különbségek számszerűsítésére. Ennek az adott anyagra jellemző értéknek a kiszámításához többféle módszer is használható, viszont ezeknek pontossága eltér egymástól. A CE_{50} értékeket illesztéssel határoztam meg. Az SY görbe szigmoid típusú, így leírható a 4. egyenlettel [101].

$$SY = \frac{1}{1 + a e^{bCE}} \quad (4)$$

ahol a és b konstansok. Az egyenletet átrendezve a CE_{50} a következőképpen számítható ki (5):

$$CE_{50} = \frac{\ln(1/a)}{b} \quad (5)$$

Az a és b konstansokat illesztéssel határoztam meg. Ennek a módszernek az előnye, hogy az illesztés során az összes mérési pontot felhasználja a számításhoz, ezáltal nagy pontossággal határozhatóak meg a CE_{50} értékek. A mérés pontosságának meghatározásához húsz független mérést végeztem el és ezekből kiszámoltam a hiba mértékét. A konfidencia intervallumot a 6. egyenlettel határoztam meg.

$$\mu \pm t_{19;0,05} \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (6)$$

ahol μ a konfidencia intervallum, $t_{20;0,05}$ a student érték (szabadsági fok:19, 95% konfidencia szint), s az eredmények szórása és n a mérések száma. A mérés hibáját a noszkapin 1 Na^+ ionnal ionizált homodimer esetében határoztam meg, eredményként $\pm 0,04 \text{ eV}$ -ot kaptam.

Ezek mellett megvizsgáltam az ütközési energia koncentráció függését is, és azt tapasztaltam, hogy a CE₅₀ értékek függetlenek a koncentrációtól a 0,0125-0,0375 mM koncentráció tartományban.

A leírt módszerrel meghatároztam az összes homodimer esetében a CE₅₀ értékeket, amelyek a következő táblázatban találhatóak (**1 táblázat**).

1. táblázat A noszkapin és hidrasztin homodimerek karakterisztikus ütközési energiái

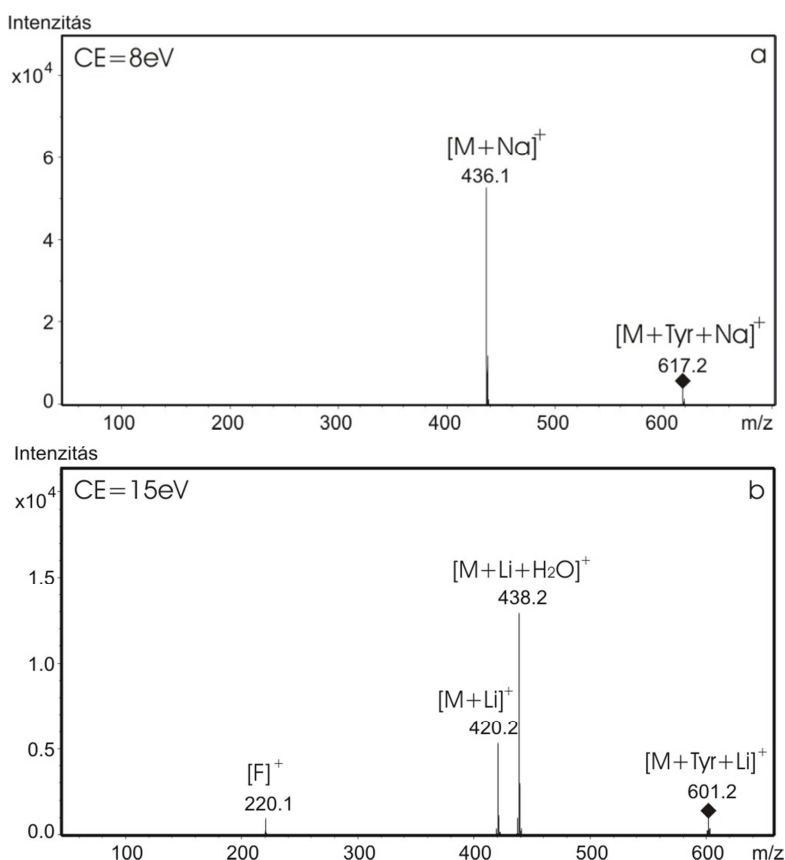
	CE ₅₀ (eV)			
	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺
Noszkapin 1	22.87	14.03	7.87	4.81
Noszkapin 2	22.88	13.85	7.60	4.83
Noszkapin 3	21.59	12.69	6.76	3.93
Noszkapin 4	21.55	12.63	6.60	3.89
Hidrasztin 1	22.26	13.81	6.59	3.30
Hidrasztin 2	22.20	13.82	6.58	3.16
Hidrasztin 3	21.70	13.22	7.53	3.72
Hidrasztin 4	21.66	13.27	7.57	3.76

A különböző kationnal ionizálódott homodimerek karakterisztikus ütközési energiái jelentősen különböznek egymástól, Li⁺, Na⁺, K⁺ és Cs⁺ sorrendben csökkennek. Ahogy az a **3. ábrán** is látható az enantiomerek CE₅₀ értékei között a különbség kisebb, mint a diasztereomer párok között.

4.1.4. A sztereoizomerek megkülönböztetése királis segédreagens használatával

Ahhoz, hogy az enantiomereket is megkülönböztethessem egymástól királis segédreagenst használtam. Választásom a lizinre és a tirozinra esett. Ennek legfontosabb okai, hogy az ESI ionforrásban az aminosav-noszkapin és hidrasztin dimerek (heterodimerek) megfelelő intenzitású jelet szolgáltatnak,

továbbá az aminosavak könnyen és olcsón hozzáférhetőek enantiomertiszta formában is. Ezeknek a vegyes dimereknek jelentősen kisebb energiára volt szükségük az ugyanolyan mértékű fragmentációhoz, mint a homodimereknek. A következő ábra (**4. ábra**) a Na^+ (**a**) és Li^+ ionnal (**b**) ionizált noszkapin **3** (5'R;3R)-L-tirozin vegyes dimerek tandem tömegspektrumát mutatja.

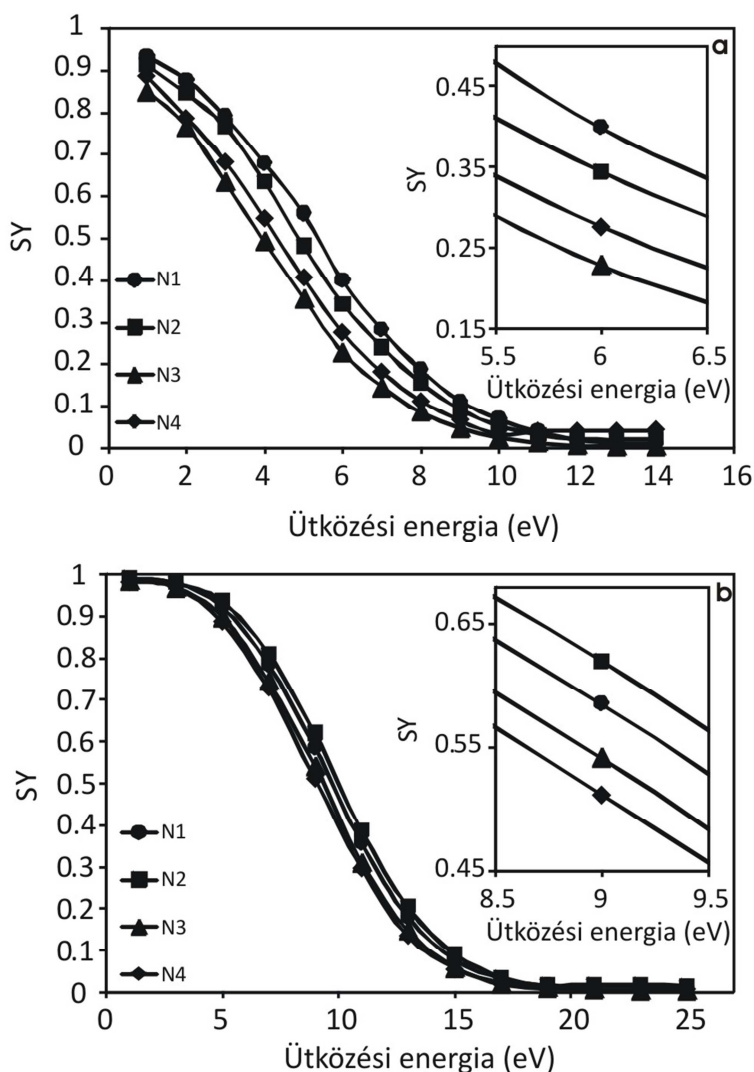


4. ábra A Na^+ ionnal és Li^+ ionnal ionizált noszkapin **3 (5'R;3R) – L-tirozin heterodimerek tandem tömegspektruma.**

A fragmentációs útvonala a homo- és a heterodimereknek megegyezik. A Na^+ ionnal ionizált dimer esetében csak a disszociáció játszódik le, mint fragmentációs lépés. Ezzel szemben a Li^+ ionnal ionizált dimer a disszociáció mellett további fragmentációt szenved és azok a termékionok keletkeznek,

mint a homodimerek esetében. A heterodimerek fragmentációjának az érdekessége, hogy az aminosavak egyik esetben sem jelentek meg a tömegspektrumokon a vizsgált ütközési energia tartományban. Az MS/MS vizsgálatokat csak a Na^+ és Li^+ ionnal képzett dimerek esetében tudtam elvégezni, mivel a K^+ és Cs^+ ionokkal képzett dimerek stabilitása olyan alacsony volt, hogy a legkisebb alkalmazható ütközési energia mellett is már jelentős mértékű disszociációt szenvedtek ezek a vegyes dimerek.

A CE_{50} értékek meghatározásához ebben az esetben is megszerkesztettem az SY görbéket. A **5. ábra** a noszkapin-L-tirozin Na^+ (**a**) és Li^+ (**b**)ionnal alkotott heterodimereinek SY görbéit mutatja.



5. ábra A noszkapin-L-tirozin Na⁺ (a) és Li⁺ (b) ionnal képzett vegyes dimereinek az SY görbéi. A kiegészítő ábrákon a nagyított ábrák láthatóak 5,5-6,5 és 8,5-9,5 eV ütközési energia tartományokban.

A heterodimerek SY görbéin jól látható, hogy a Li⁺ ionnal képzett dimereknek a disszociációhoz nagyobb ütközési energiára volt szükségük, mint a megfelelő Na⁺ ionnal keletkezett dimereknek. Emellett megállapítható, hogy a Na⁺ ion használatával a különbségek az SY görbék között nagyobbak, mint a Li⁺ ion esetében. Fontos megjegyezni, hogy ezeken a görbéken

egyértelműen látható, hogy az enantiomer párok is megkülönböztethetők egymástól. Továbbá az **5. ábra** mutatja, hogy a görbe lefutás eltér a homodimerek SY görbéitől, mivel ezek a görbék csak rövid kezdeti szakasszal rendelkeznek. Ez szintén azzal magyarázható, hogy a Na^+ ionnal képzett heterodimereknek a stabilitása jelentősen kisebb és már alacsony ütközési energia használata mellett bekövetkezik ezek disszociációja. A CE_{50} értékeket a heterodimerekre is meghatároztam, a kapott eredményt **2. táblázat** foglalja össze.

2. táblázat A noszkapin és hidrasztin heterodimerek karakterisztikus ütközési energiái (CE_{50})

	Na^+				Li^+			
	L-Liz	D-Liz	L-Tir	D-Tir	L-Liz	D-Liz	L-Tir	D-Tir
Noszkapin 1	5.68	5.42	5.36	5.04	11.79	11.29	9.77	10.09
Noszkapin 2	5.47	5.73	4.95	5.33	11.38	11.57	10.07	9.77
Noszkapin 3	4.72	4.95	3.96	4.39	10.72	11.00	9.33	9.17
Noszkapin 4	4.84	4.65	4.34	3.92	10.98	10.73	9.13	9.29
Hidrasztin 1	6.97	6.81	6.87	6.48	12.11	11.64	10.98	11.00
Hidrasztin 2	6.81	6.94	6.58	6.67	11.81	11.88	10.96	11.00
Hidrasztin 3	5.18	5.28	3.98	4.34	11.80	11.24	9.93	10.20
Hidrasztin 4	5.31	5.23	4.45	4.14	11.89	11.89	10.23	9.84

Ahogy azt már említettem a Na^+ ionnal ionizált dimerek CE_{50} értéke között nagyobb a különbség, mint a megfelelő Li^+ ionnal képzett dimerek között. Adott esetben a Li^+ ion használatával nem is tehető különbség az enantiomerek között. Emellett a táblázatban jól látható, hogy a tirozinnal és a lizinnel alkotott heterodimerek karakterisztikus ütközési energiája hasonló. Ebből arra lehet következtetni, hogy a noszkapin, hidrasztin és lizin között erősebb kölcsönhatások alakultak ki, mint tirozinnal. Ez abból következik, hogy a lizin esetében kisebb a rezgési szabadsági fok száma, mivel kevesebb

atomot tartalmaz. Ezáltal az kevesebb energiát képes „tárolni”, mielőtt bekövetkezik a fragmentáció.

A királis segédreagensek használatával egy további effektus, a kereszt-királis (cross-chiral) effektus [102] is megfigyelhető. Ez abban nyilvánul meg, hogy az L- és D-aminosavak felcserélésével az enantiomerek CE_{50} értékeinek sorrendje megváltozik. Ez a hatás nem érvényes a homo-(R,R;S,S) vagy heterokirális (R,S;S,R) sztereoizomerekre, tehát ezen két diasztereomer pár CE_{50} értékeknek sorrendje nem cserélődik fel, de a csoporton belül az enantiomereké igen. Például a Na^+ ionnal ionizált noszkapin-L-tirozin $[M+L-tir+Na]^+$ CE_{50} értékeinek a sorrendje a következő: noszkapin **1** (5'R,3S) > noszkapin **2** (5'S,3R) > noszkapin **4** (5'S,3S) > noszkapin **3** (5'R,3SR). Az aminosav D tirozinra való cseréjekor viszont a sorrend a következőképpen módosul: noszkapin **2** (5'S,3R) > noszkapin **1** (5'R,3S) > noszkapin **3** (5'R,3SR) > noszkapin **4** (5'S,3S). A CE_{50} értékek között felcserélődés alapján egyértelműen meghatározható két sztereoizomer esetében, hogy enantiomer vagy diasztereomer viszonyban állnak-e egymással.

4.1.5. Sztereoizomer összetétel meghatározása

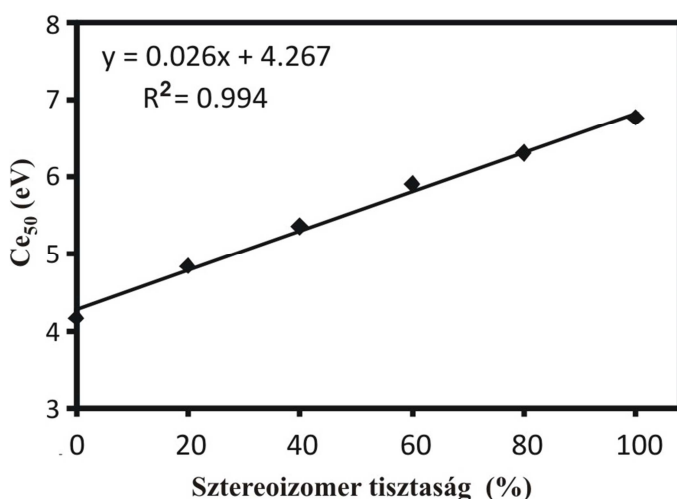
A heterodimerek CE_{50} értékei között jelentős különbségeket találtam. A legnagyobb differencia a Na^+ ionnal ionizált L-tirozin-hidrasztin **1** és hidrasztin **3** között volt (2,8 eV), de több sztereoizomer között is található ehhez hasonlóan nagy különbség. Ez a differencia elég nagy volt ahhoz, hogy két komponensű rendszer vizsgálatakor a várt CE_{50} érték a két tiszta sztereoizomer CE_{50} értékétől egyértelműen elkülönüljön. A sztereoizomer tisztaság kiszámításához a következő képletet (7) használtam:

$$se\% = \frac{100(S_1 - S_2)}{(S_1 + S_2)} \quad (7)$$

ahol $se\%$ a sztereoizomer összetétel, S_1 és S_2 a különböző sztereoizomerek mennyisége. A sztereoizomer összetétel mellett gyakran használatos a sztereoizomer tisztaság is, amely a 8. egyenlettel számolható.

$$sp\% = \frac{se\% + 100}{2} \quad (8)$$

ahol $sp\%$ az sztereoizomer tisztaság. A módszer validitásának tesztelésére a hidrasztin 2 és hidrasztin 3 vegyületeket és Na^+ iont választottam ionizáló ágensként. A következő ábra (**6. ábra**) a különböző összetételű hidrasztin 2 és hidrasztin 3 keveréke CE_{50} értékeit ábrázolja sztereoizomer tisztaság (**b**) függvényében.



6. ábra A Na^+ ionnal ionizált hidrasztin 2 és hidrasztin 3 keverékek CE_{50} értékei a sztereoizomer tisztaság (**b**) függvényében

A **6. ábrán** látható, hogy lineáris összefüggés van a CE_{50} értékek és a sztereoizomer tisztaság ($sp\%$) között, ezáltal lehetőség van ezt felhasználni kalibráló egyenesekként különböző összetételű sztereoizomer keverékek tanulmányozásához.

A kalibráció ellenőrzése érdekében két független kalibráló sorozatot készítettem és azokat két különböző nap mértem meg. A két sorozat tagjai között az eltérés kisebb volt, mint 2,5%. Továbbá ismert összetételű oldatokat készítettem és a kalibráló egyenes segítségével meghatároztam azok összetételét. Minden oldatot háromszor egymástól függetlenül mértem meg. A felhasznált oldatok összetételét a **3. táblázat** tartalmazza.

3. táblázat A teszt oldatok összetétele, és a hidrasztin 2 valós és számolt sztereoiszomer tisztasága.

Összetétel (%)				
Hidrasztin 2 (S;R)	Hidrasztin 3 (R;R)	sp% hidrasztin 2 számolt (%)	sp% hidrasztin 2 mért (%)	standard deviáció
70	30	70.0	73.2	0.440
10	90	10.0	11.7	0.915
50	50	50.0	52.4	0.681

A táblázatból jól látható, hogy a számolt és a mért sztereoiszomer tisztaság jó egyezéssel meghatározható a teljes tartományban.

4.1.6. A dimerek disszociációjához tartozó fragmentáció aktiválási energiájának becslése.

A továbbiakban meghatároztam a dimerek disszociációjához szükséges aktiválási energiát (E_0). Erre lehetőséget az adott, hogy a dimerek fragmentációja során csak az ionizált noszkapin és hidrasztin molekulák keletkeztek. Ezáltal a dimerek gáz fázisú disszociációjának az aktiválási energiája kiszámítható a [33] referenciában található modell alapján. A Li^+ ionnal ionizált dimerek esetében a fragmentáció aktiválási energiája további fragmentációs lépéseket is magába foglal, mivel ezekből a dimerekből további termékionok is keletkeznek. A homodimerek esetében meghatározott E_0

értékek és a hozzájuk tartozó pre-exponenciális tényezők a **4. táblázatban** találhatóak.

4. táblázat A noszkapin és hidrasztin homodimerek fragmentációjának az aktiválási energiái és a hozzájuk tartozó pre-exponenciális tényezők

	Li ⁺		Na ⁺		K ⁺		Cs ⁺	
	lgA	E ₀	lgA	E ₀	lgA	E ₀	lgA	E ₀
Noszkapin 1	7.34	1.05	6.78	0.71	6.90	0.54	6.85	0.47
Noszkapin 2	7.34	1.05	6.78	0.71	6.90	0.53	6.85	0.47
Noszkapin 3	7.34	1.01	6.78	0.68	6.90	0.52	6.85	0.46
Noszkapin 4	7.34	1.01	6.78	0.67	6.90	0.51	6.85	0.46
Hidrasztin 1	7.26	1.02	6.70	0.70	6.90	0.52	6.70	0.44
Hidrasztin 2	7.26	1.02	6.70	0.70	6.90	0.52	6.70	0.43
Hidrasztin 3	7.26	1.01	6.70	0.69	6.90	0.54	6.70	0.44
Hidrasztin 4	7.26	1.01	6.70	0.69	6.90	0.54	6.70	0.44

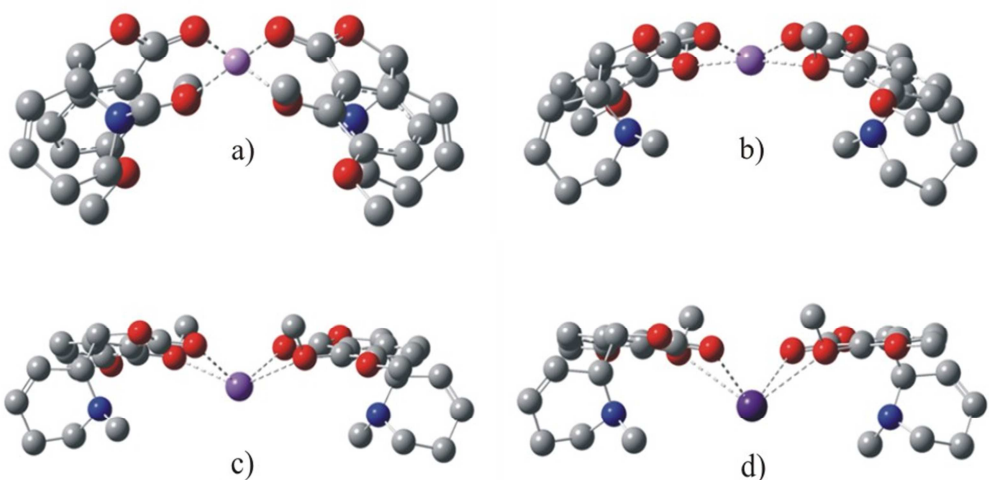
Ahogy az várható a Li⁺ iont tartalmazó homodimerek rendelkeztek a legnagyobb aktiválási energiával. A homodimerek fragmentációjának az aktiválási energiája széles tartományban mozog és a kationok méretének növekedésével ez csökken. Ez a megfigyelés összhangban van az ionok töltés sűrűségének változásával. A homodimerekhez tartozó pre-exponenciális tényezők közel azonos értékek. A homodimerek CE₅₀ értékei a kationok ionsugarainak a reciprokjai között lineáris összefüggést találtam. Az **5. táblázat** a CE₅₀ értékek az ionsugarak reciprokjának a függvényében való ábrázolással kapott egyenesek meredekségeit, a tengelymetszeteket és azok korrelációs koefficienseit tartalmazza.

5. táblázat A CE_{50} értékek ábrázolásával az ionsugarak reciprokjának függvényében kapott egyenesek meredekségei, tengelymetszetei és a hozzájuk tartozó korrelációs koeficiensek. Az értékek meghatározásához a Na^+ , K^+ és a Cs^+ ionokkal képzett homodimerek CE_{50} értékeit használtam.

	meredekség	tengelymetszet	R^2
Noszkapin 1 (5'R, 3S)	2.41	-9.64	1.000
Noszkapin 2 (5'S, 3R)	2.38	-9.49	0.999
Noszkapin 3 (5'R, 3R)	2.30	-9.86	0.999
Noszkapin 4 (5'S, 3S)	2.23	-9.95	0.999
Hidrasztin 1 (5'R, 3S)	2.77	-13.34	1.000
Hidrasztin 2 (5'S, 3R)	2.81	-13.65	1.000
Hidrasztin 3 (5'R, 3R)	2.45	-10.67	0.994
Hidrasztin 4 (5'S, 3S)	2.45	-10.64	0.994

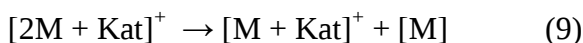
Az **5. táblázat** alapján elmondható, hogy lineáris korreláció nagyon jó mértékben leírja a CE_{50} értékek és a kationok ionsugarának a reciprokja közötti összefüggést. A korreláció meghatározásánál a Li^+ ionnal képzett homodimerek CE_{50} értékeit nem használtam fel, mivel az további fragmentációs lépéseket is magába foglal.

Ahhoz, hogy további információkat nyerjek a vizsgált dimerek szerkezetéről és a disszociációjuk energetikájáról kvantumkémiai számításokat végeztem. Modell vegyületekként a noszkapin **1** (5'R,3S) és noszkapin **4** (5'S,3S) Li^+ , Na^+ , K^+ és Cs^+ ionnal képzett homodimereit alkalmaztam. A számítások alapján meghatároztam a kationok kapcsolódási helyét. A legstabilabb noszkapin-Kat⁺ addukt ion akkor keletkezett mikor az alkáli fém ionok a C1 szénatom oxo csoportjához és a C7 szénatom metoxi csoportjához kapcsolódnak. Ez a megállapítás mindegyik alkalmazott kationra érvényes. A számított szerkezetek a következő ábrán (**7. ábra**) láthatóak.



7. ábra A különböző kationokkal (Li^+ (a), Na^+ (b), K^+ (c) és Cs^+ (d)) képzett homodimerek DFT számításokkal meghatározott szerkezetei

A szerkezeteken jól látható, hogy a kation méretének növekedésével hogyan változik a homodimerek szerkezete. A Li^+ ionnal képzett noszkapin dimer geometriája az ion körül torzított tetraéderes. Ezzel szemben a Na^+ ion esetében már síknégyszetes a noszkapin molekula kötőhelyeinek az elrendeződése. A K^+ és Cs^+ ionnal közrefogásával alkotott dimerek szerkezete négyszetes piramis jellegű. A DFT számítások alapján a Gibbs szabadentalpia meghatározható a következő egyenletre (9).



A homodimerek kiszámított Gibbs szabadenergiái és a meghatározott fragmentáció aktiválási energiái a **6. táblázatban** találhatóak.

6. táblázat A homodimerek Gibbs szabadentalpia (a 9. egyenletnek megfelelően kiszámítva) és azok fragmentációjának az aktiválási energiájának az értékei

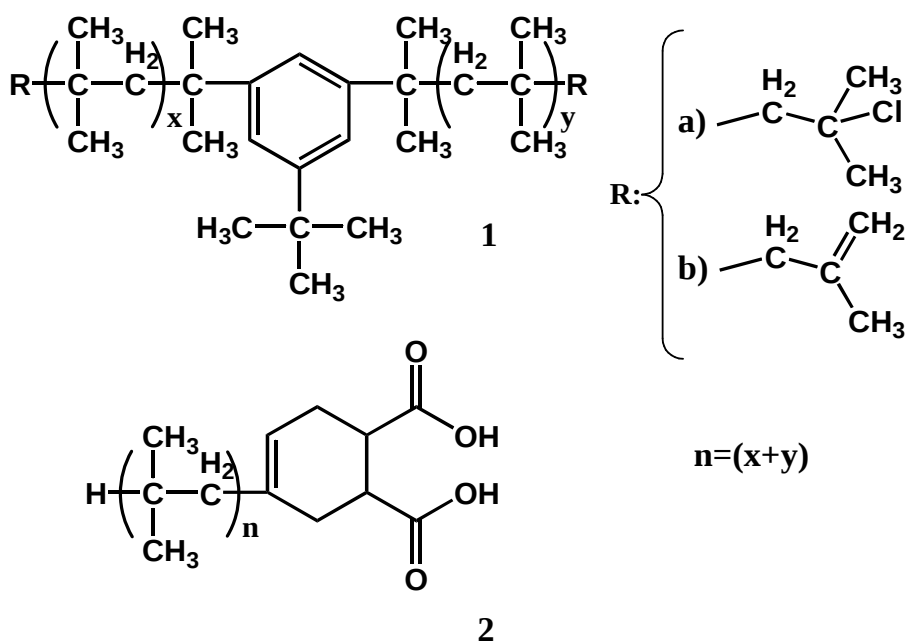
	Gibbs szabadentalpia (eV)		A fragmentáció aktiválási energiája (eV)	
	Noszkapin 1	Noszkapin 4	Noszkapin 1	Noszkapin 4
Li ⁺	1.06	1.03	1.05	1.01
Na ⁺	0.75	0.74	0.71	0.67
K ⁺	0.36	0.30	0.54	0.51
Cs ⁺	0.29	0.27	0.47	0.46

A **6. táblázatban** jól látható, hogy a fragmentáció aktiválási energiája és a kiszámított Gibbs szabadentalpia értékek közel azonosak és azok tendenciája között is jó az egyezés. Megjegyzendő, hogy a K⁺ és Cs⁺ ionok esetében az eltérések nagyobbak, mint a másik két kation esetében.

4.2. Poliizobutilén származékok vizsgálata DART-MS módszerrel

4.2.1. A vizsgált poliizobutilén származékok szerkezete

Munkám során poliizobutilén származékok vizsgálatát végeztem DART ionforrással. A DART ionforrás mivel nem igényel mintaelőkészítést gyors analitikai lehetőségeket biztosít a poliizobutilén minták karakterizálására és minőségellenőrzésére, akár online rendszerekben is. A vizsgált poliizobutilén származékok a következő ábrán láthatóak (2. képletábra).



2. képletábra A vizsgált poliizobutilén származékok szerkezete

A polimerek számátlag molekulatömegét több módszerrel ($^1\text{H-NMR}$, MALDI-MS és APPI-MS) is meghatároztam. A kapott eredményeket a 7. táblázat tartalmazza.

7 táblázat A vizsgált polimerek M_n (g/mol) értékei különböző módszerekkel meghatározva.

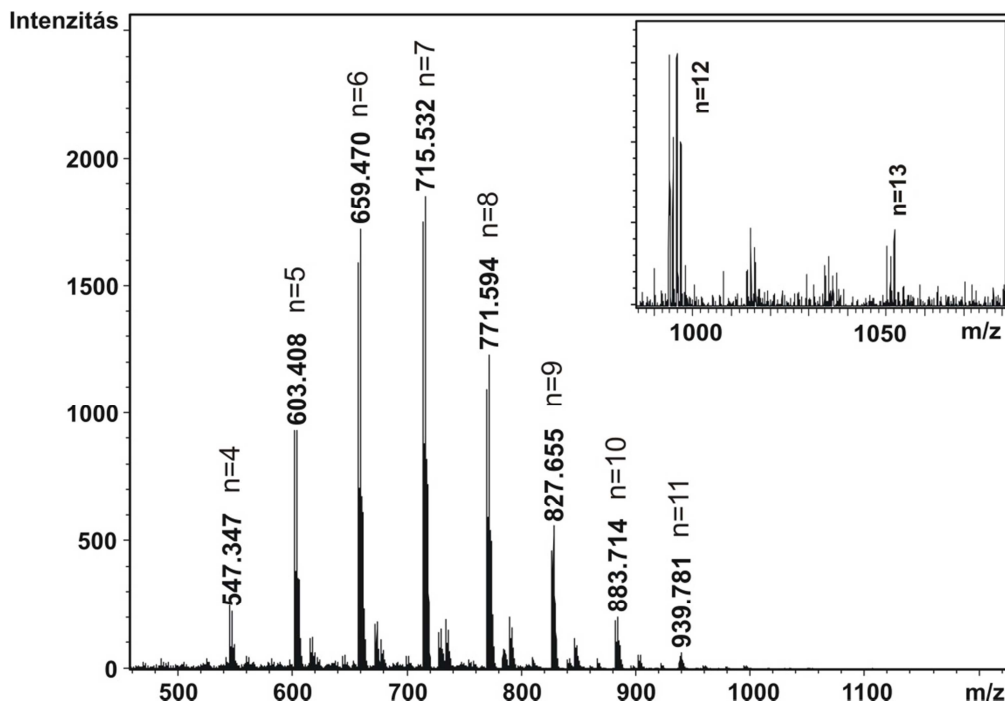
Minta	M_n (g/mol)		
	$^1\text{H-NMR}$	MALDI-MS	APPI-MS
olefin telekelikus poliizobutilén	1380	1070	1200
klór telekelikus poliizobutilén	1610	1090	1200
poliizobutilén szukcinsav (PIBSA)	---	---	710

A klór telekelikus poliizobutilén MALDI tömegspektrumán a klór telekelikus sorozat csak nagyon kis intenzitással jelent meg, a fő sorozat az olefin telekelikus származékhoz tartozott, amely az ionizáció közben lejátszódott dehidroklórozási folyamatoknak köszönhető. A PIBSA MALDI körülmények között egyáltalán nem ionizálódott többféle mátrix és ionizáló ágens használata mellett sem. Továbbá ezt a polimer az előállításának köszönhetően NMR módszerrel sem lehetett vizsgálni, mivel több különböző sorozat is keletkezik.

A polimerek egyaránt vizsgálhatóak voltak negatív és pozitív ionmódban is. Az ionizáció elősegítéséhez NH_4Cl metanolos oldatából (3,2 M) 10 μl -t cseppentettem. Ezáltal negatív ionmódban Cl^- ionnal képződtek az addukt ionok, míg pozitív ionmódban $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ addukt ionok keletkeztek. A DART ionforrásnak köszönhetően további mintaelőkészítési lépésre nem volt szükség. A különböző ionmódokban különböző információk nyerhetők a vizsgált poliizobutilén származékokról.

4.2.2. A PIB származékok tanulmányozása DART-(-)MS és (-)MS/MS módszerrel

Ahogy az a **8. ábrán** látható DART körülmények között a poliizobutilének nagy intenzitású és tiszta tömegspektrumokat szolgáltatottak.



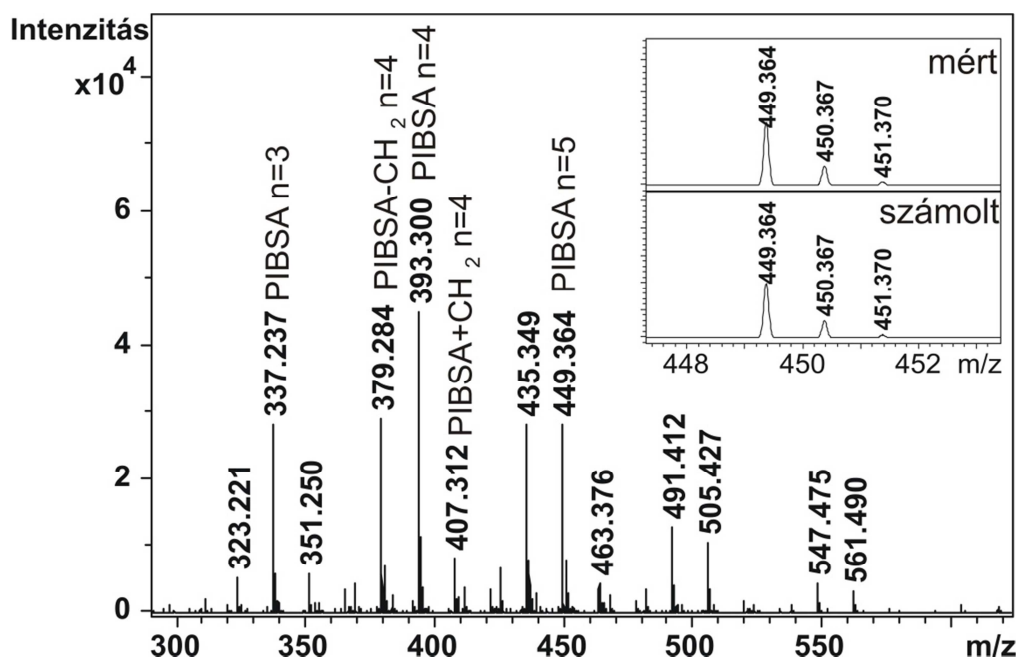
8. ábra A klór telekelikus poliizobutilén DART-(-)MS tömegspektruma. A kiegészítő ábra a nagyított tömegspektrumot mutatja 980-1080 m/z tartományban.

A **8. ábrán** megjelenő sorozat a klór telekelikus poliizobutilén klorid addukt ionokhoz ($[\text{PIB}+\text{Cl}]^+$) tartoznak. A tömegspektrumon 4-es polimerizáció foktól egészen 13-ig megtalálhatóak a polimerek. A legnagyobb polimerizáció fokkal detektált polimer azért különleges, mert az irodalom alapján ez a legnagyobb m/z értékű apoláris polimer addukt ion, amelyet DART technikával mértek.

További tandem tömegspektrometriás vizsgálatokat végeztem a polimerek szerkezetének tanulmányozása céljából. A mérések során azt tapasztaltam, hogy az első fragmentációs lépés a polimer és a kloridion disszociációja, így szerkezeti információk ezekből az addukt ionokból ilyen módon nem nyerhetők.

Az olefin és hidroxil telekelikus poliizobutilének hasonlóképpen viselkedtek DART-(-)MS körülmények között, tehát $[M+Cl]^-$ addukt ionként jól vizsgálhatóak és a tandem tömegspektrometriás mérések során nem játszódtott le számottevő fragmentáció a kloridion és a polimer disszociációján kívül.

A PIBSA polimerek eltérően viselkedtek DART körülmények között, mint az előbbieken tárgyalt kétkarú polimer származékok. A **9. ábrán** a PIBSA polimer negatív ionmódban kapott tömegspektruma látható.



9. ábra A szukcinsav végcsoportú poliizobutilén DART-(-)MS tömegspektruma. A kiegészítő ábrán az $n=5$ polimerizáció fokhoz tartozó mért és számolt m/z értéket és a csúcsokhoz tartozó izotóposzlást mutatja.

A **9. ábrán** található tömegspektrumon a fő sorozat a deprotonált polimerhez tartozik, a $[\text{PIBSA}+\text{Cl}]^-$ addukt ionok egyáltalán nem jelentek meg. Jelentős különbség az előzőekben vizsgált poliizobutilén származékok és a PIBSA között a végcsoport minősége, amely ebben az esetben sokkal polárisabb. A tömegspektrumon a fő sorozat mellett $14.016\text{ }m/z$ különbségekkel további sorozatok találhatók. A pontos tömeg alapján a különbségeket egyértelműen CH_2 különbségekként azonosítottam. Ezek a sorozatok az előállítás során bekövetkező β hasadások következtében keletkeznek, amelyeket az alkalmazott erős lewis savak okoznak [103, 104].

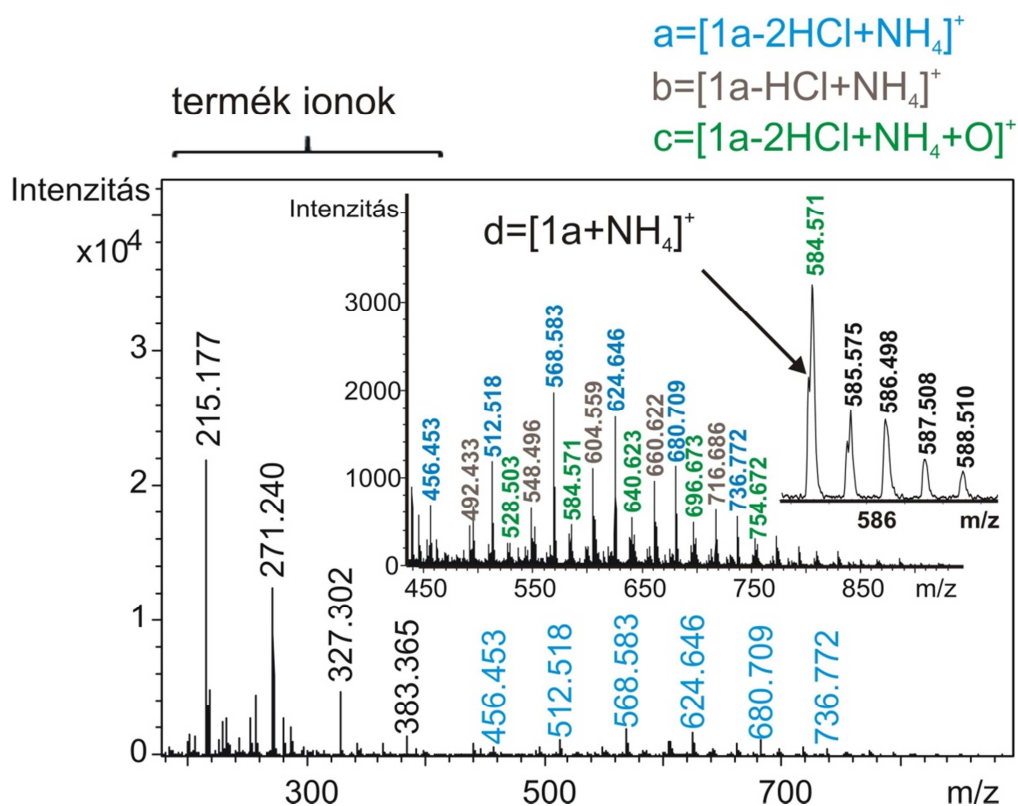
A tömegspektrumon megjelenő $[\text{PIBSA}-\text{H}]^-$ ionokat is alávetettem tandem tömegspektrometriás méréseknek. Ebben az esetben azt tapasztaltam, hogy a

fragmentáció során a polimerek CO₂ molekulát veszítenek a végcsoportból, viszont további fragmentációt nem tapasztaltam.

A DART-(-)MS és MS/MS vizsgálatok alapján megállapítottam, hogy ezzel a módszerrel a kis molekulatömegű különböző végcsoporttal rendelkező poliizobutilén származékok jól tanulmányozhatóak $[M+Cl]^-$ vagy $[PIBSA-H]^-$ addukt és deprotonált ionokként. Kimutattam, hogy a fragmentációs folyamatok negatív ionmódban teljesen kizárhatóak, ezáltal tiszta termékionoktól mentes tömegspektrumok nyerhetők.

4.2.3. *A poliizobutilének tanulmányozása DART-(+)MS és (+)MS/MS módszerrel*

Pozitív ionmódban szintén vizsgálatokat végeztem a polimer származékok tanulmányozásának céljából. Az eredmények jelentősen különbözőek voltak, mint negatív ionmódban, ahogy az a **10. ábrán** is látható.



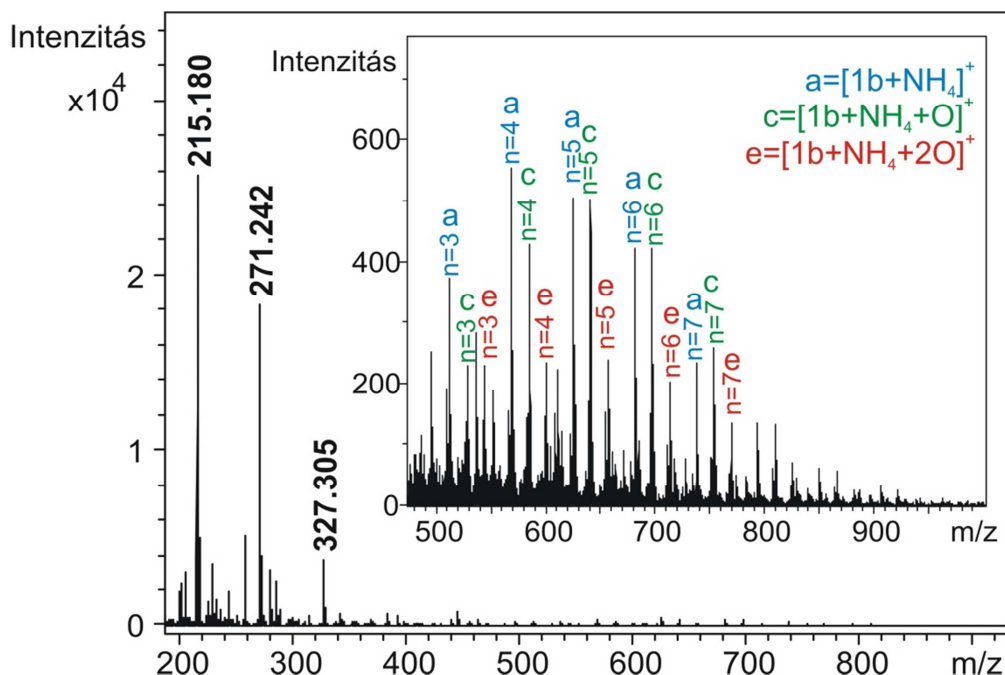
10. ábra A klór telekelikus PIB DART-(+)MS tömegspektruma.

A pozitív ionmódban felvett tömegspektrumokon jelentősen több csúcs jelent meg, mint negatív ionmódban. Ezek a sorozatok és csúcsok az ionforrásban lejátszódó fragmentációs, oxidációs és dehidroklórozási folyamatoknak voltak köszönhetőek. A legintenzívebben megjelent termékionok a 215, 271 és 327 m/z ionok, amelyek az iniciátor egységhez tartoznak. Ezeknek a termékionoknak a szerkezetét a tandem tömegspektrometriás vizsgálatok tárgyalásánál részletezem. A **10. ábra** a klór telekelikus poliizobutilén nagyított tömegspektrumát is mutatja 400 és 850 m/z érték között. Az **a)** és **b)** sorozat a klór telekelikus poliizobutilénből származik részleges és teljes dehidroklórozási folyamatoknak köszönhetően. Továbbá az így keletkezett olefin telekelikus polimer oxidációja is

lejátszódott, a **c)** sorozatot szolgáltatva és kis intenzitással a klór telekelikus PIB is (**d**)) detektálható volt.

A detektált sorozatok egyértelműen az ionforrásban végbemenő folyamatok eredményeképpen jöttek létre, mivel negatív ionmódban a klór telekelikus származék jól mérhető volt, melléksorozatok és termékionok megjelenése nélkül. A kapott m/z értékek és az izotóp eloszlások jó egyezést mutattak a számolt értékekkel, amely alátámasztotta az azonosított sorozatok elemi összetételét. A **c)** és **d)** sorozatokra az előbbi megállapítás nem érvényes, mivel a **c)** és **d)** sorozatok átfedtek egymással, ahogy az a **10. ábra** kiegészítő ábráján látható. A feltüntetett m/z értékek mutatják, hogy a harmadik izotóp csúcs körülbelül $0.07\ m/z$ értékkel kisebb, mint a várt lenne. Ez azzal magyarázható, hogy a vállként megjelent **d)** sorozatnak ez az izotóp csúcsa nagyobb intenzitással jelenik meg, mint a **c)** sorozat megfelelő izotóp csúcsa. Ez megerősítette, hogy a **d)** sorozat további klór atomot tartalmaz, ahogy az ebben az esetben várható volt.

A **c)** sorozat kis intenzitással jelent meg, viszont az olefin telekelikus PIB DART-(+)MS/MS tömegspektrumán sokkal intenzívebb sorozatot adott ez az oxidált forma. Ez a **11. ábrán**, az olefin telekelikus PIB DART-(+)MS tömegspektrumán látható.

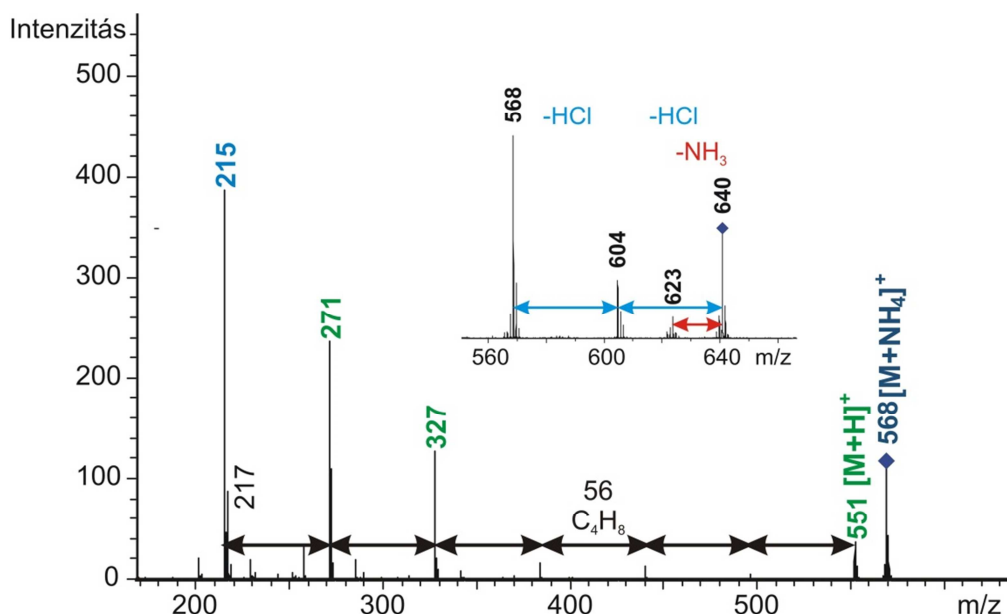


11. ábra Az olefin telekelikus PIB DART-(+)MS tömegspektruma.

A **11. ábrán** az olefin telekelikus (a) és az egyszeresen oxidált (c) sorozat mellett a kétszeresen (e) oxidált forma is megjelent.

Pozitív ionmódban az ionforrásban lejátszódó folyamatok és megjelenő termékionok azt mutatták, hogy az NH_4^+ ionnal képzett addukt ionok alkalmasak tandem tömegspektrometriás mérések elvégzéséhez, ami egyedi lehetőséget nyújt apoláris poliizobutilén származékok szerkezetvizsgálatára.

A klór és olefin telekelikus származékok tandem tömegspektrometriás vizsgálatát is elvégeztem. A **12. ábrán** az olefin telekelikus PIB tandem tömegspektruma látható.

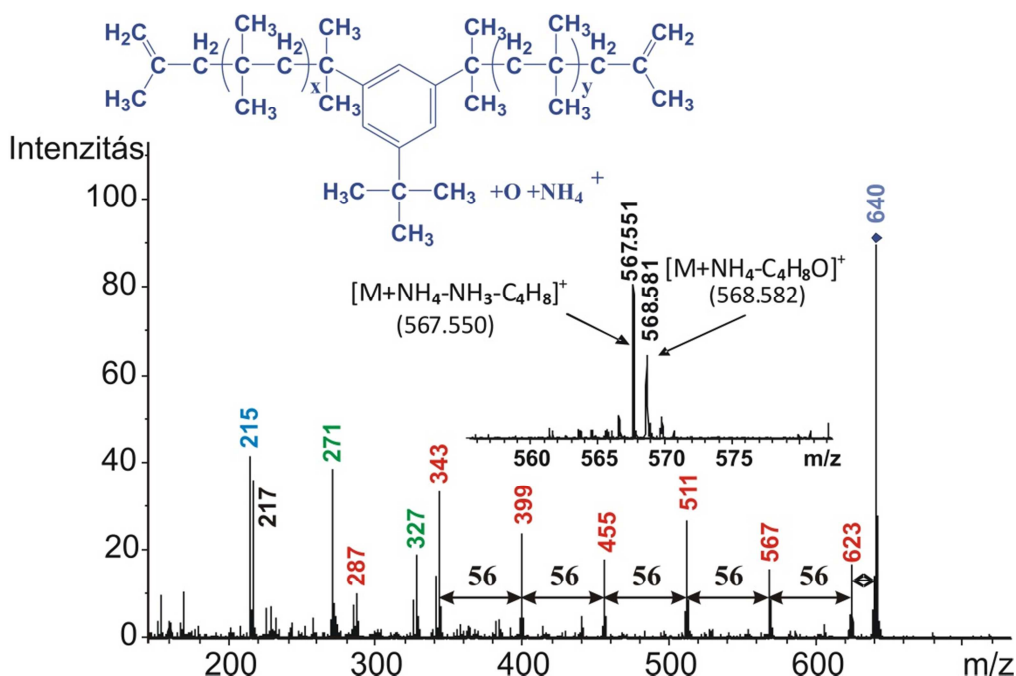


12. ábra Az olefin teleelikus poliizobutilén ($[1b+NH_4]^+$; $n=4$) DART-(+)MS/MS spektruma. A kiegészítő ábrán a klór teleelikus származék nagyított MS/MS spektruma látható.

Az olefin teleelikus polimer fragmentációjának első lépése az ammónia veszteség volt. Jellemző termékionok a 215, 271 és a 327 m/z értékű ionok, amelyek már a forrásban végbemenő disszociációs folyamatok során is keletkeztek, ahogy a **10. ábra** is mutatja. Ezek az ionok az $[1b+H]^+$ ionból képződő sorozathoz tartoznak, ezek mellett további 56-os különbségek is megtalálhatóak egészen az 551 m/z ionig (**f** sorozat). A kiegészítő ábrán jól látható, hogy a 640 m/z ionból keletkezik az 568 m/z ion, ami azt sugallta, hogy a klór és olefin teleelikus polimereknek nagyon hasonló a fragmentációs viselkedése. Emellett a 640 m/z ion kiválasztásával a **c)** és **d)** sorozat tagjait is kiválasztottam, mivel ezek átfedtek egymással. Ezt a kiegészítő ábrán látható hidrogén klorid veszteség is bizonyítja.

A továbbiakban az egyszerűen oxidált olefin teleelikus származék tandem tömegspektrometriás vizsgálatát végeztem el annak érdekében, hogy

meghatározzam az oxidáció helyét és annak hatását a polimer fragmentációjára. A **13. ábrán** az egyszeresen oxidált (c) sorozat n=5 tagjának a tandem tömegspektruma található.



13. ábra Az egyszeresen oxidált olefin telekelikus poliizobutilén tandem tömegspektruma. A kiegészítő ábra a nagyított tömegspektrumát mutatja 560 és 575 m/z értékek között.

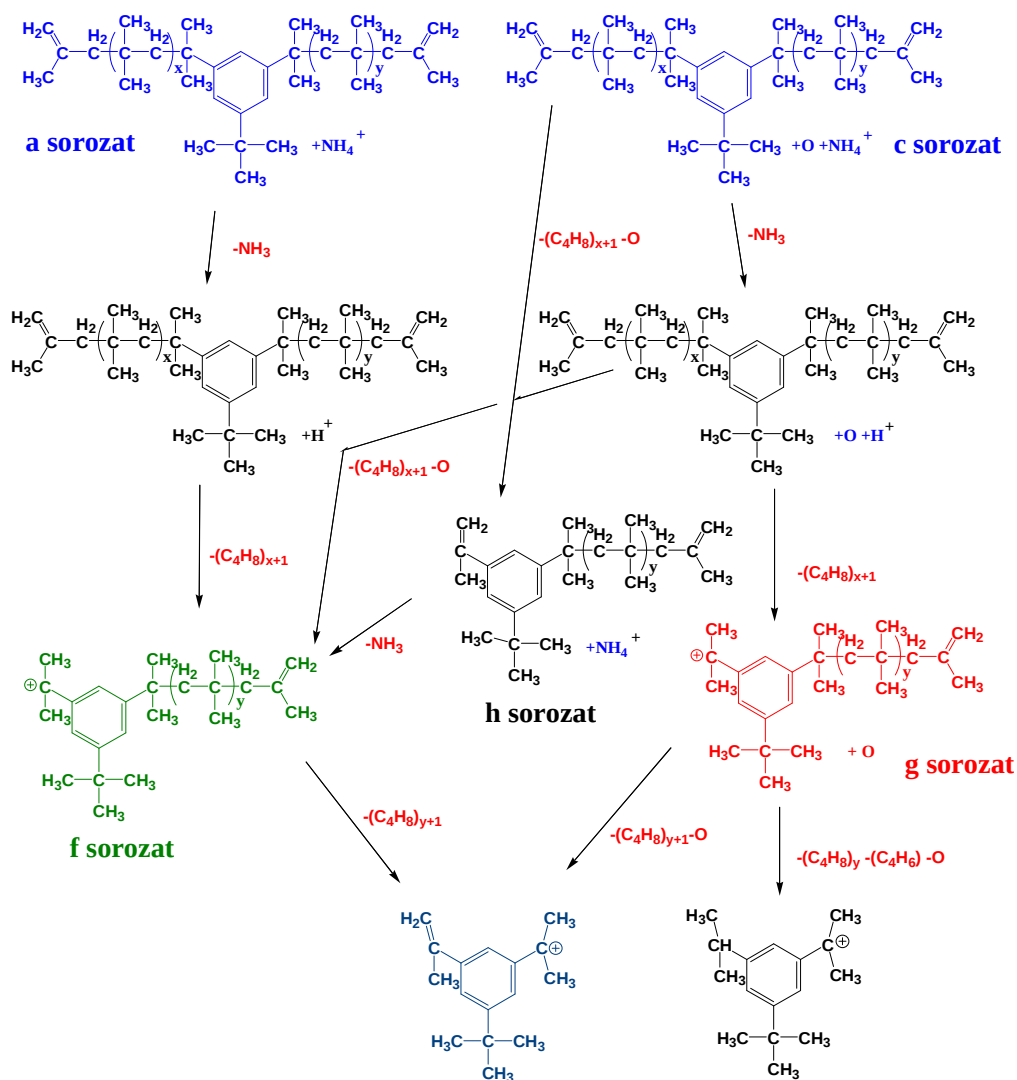
Ebben az esetben is lejátszódott az ammónia veszteség, de ahogy az a kiegészítő ábrán is látható a prekursor ionból kétféle termékion is keletkezett. Az egyik egy ammónia és egy izobutilén egységgel $[M+NH_4-NH_3-C_4H_8]^+$ (g sorozat), a másik egy oxidált izobutilén egységgel kevesebb $[M+NH_4-C_4H_8O]^+$ (h sorozat), mint a prekursor ion. Megjegyzendő, hogy a h sorozat tagjainak intenzitása csökkent a polimerizáció fok csökkenésével. A két termékion között egységnyi m/z a különbség, de a pontos tömegek egyértelműen meghatározták, hogy ezek nem egymáshoz tartozó izotóp csúcsok, mivel a különbség közöttük 0.03 m/z . A tandem tömegspektrumon

megjelentek a 215, 271 és 327 m/z termékionok, amelyek az iniciátor molekula részhez és ahhoz kapcsolódó egy vagy két izobutilén egységhez tartoztak, ezek a csúcsok a **10. és 11. ábrán** is megjelennek. Ezek mellett a tömegspektrumon megtalálhatóak a 271 és 327 m/z ionok oxidált formái is (287 m/z és 343 m/z).

A tandem tömegspektrometriás vizsgálatok segítségével meghatároztam az oxidáció helyét. Lehetséges helyek lehettek az olefin végcsoportok és az iniciátor egység. A polimerből a két izobutilén kar lehasadásával a 215 m/z értékű termékion keletkezett, amely az iniciátor egységnek felelt meg. Megállapítottam, hogy egyik tömegspektrumon sem jelent meg ennek a 215 m/z termékionnak az oxidált formája, ami azt mutatja, hogy nem az iniciátor egységen következett be az ionforrásban lejátszódó oxidáció. Ezzel szemben a tandem tömegspektrumon (**13. ábra**) megtalálható a $(C_4H_8)_xO$ egységek lehasadása, ami bizonyítja, hogy a poliizobutilén láncon, legnagyobb valószínűséggel, a kettős kötésen következett be az oxidáció.

A PIBSA pozitív ionmódban egyáltalán nem adott semmilyen jelet, így ennek a fragmentációját sem sikerült megvizsgálni.

A tandem tömegspektrometriás vizsgálatok alapján javaslatot tettem a fragmentációs útvonalakra az olefin telekelikus származék és annak egyszeresen oxidált formájának az esetében. A feltételezett fragmentációs útvonalak a **14. ábrán** láthatóak.



A 14. ábra Az olefin telekelikus poliizobutilén és az egyszeresen oxidált származék feltételezett fragmentációs útvonala.

A fragmentáció fő lépése a stabil benzil kation keletkezése volt, amely az egyik vagy mindkét poliizobutilén lánc lehasadásával keletkezett. A tandem tömegspektrumok alapján megállapítottam, hogy minden esetben olyan termékion keletkezett, amely tartalmazta az iniciátor egységet.

Az olefin telekelikus származék vizsgálatakor az ammónium ionnal képzett addukt ionok első lépésben ammóniát veszítettek, ezáltal szolgáltatva a protonált sorozatot. További olyan termékion, amely ammónium iont is tartalmazott a prekursor ionon kívül nem jelent meg. Ennek a sorozatnak minden egysége megtalálható egészen a 215 m/z termékionig, de ezek intenzitása jelentősen eltért egymástól. Az egy és két izobutilén egységet tartalmazó termékionok (271 és 327 m/z , a végcsoportot is beleértve) intenzitása jelentősen nagyobb volt, mint a sorozat többi tagjának. Ebből arra következtettem, hogy ebben az esetben nagyobb poliizobutilén lánc lehasadása a volt a kedvezőbb. További energiaközlés hatására a másik kar lehasadásával keletkezett a 215 m/z termékion.

Az oxidált olefin telekelikus származék esetében két fragmentációs útvonalat azonosítottam (**f** és **g** sorozat). A molekulában jelen lévő oxigén atom jelentősen befolyásolta a fragmentációt, mivel ekkor a **g** sorozat egyértelműen azonosítható volt, annak ellenére, hogy ez a sorozat az olefin telekelikus poliizobutilén tandem tömegspektrumán egyáltalán nem jelent meg. A kisebb m/z értékkel rendelkező protonált termékionok, mint a 271 és 327 m/z ionok viszonylag nagy intenzitással megtalálhatóak a tömegspektrumon. Ebből arra következtetem, hogy a protonnal ionizált oxidált olefin telekelikus polimerből leszakadhat az oxigén atomot tartalmazó lánc is, de csak abban az esetben található meg ez a termékion, ha a leszakadó lánc több, mint 5 ($n \leq 5$, a végcsoportokat is beleértve) izobutilén egységet tartalmaz. Ezeknek a sorozatoknak a keletkezése végigvezethető a fragmentációs útvonalak (**14. ábra**) segítségével. A 217 és a 215 m/z termékionok összemérhető intenzitással jelentek meg a spektrumokon. A 217 m/z termékion az iniciátor egységhez rendelhető, de ebben az esetben az iniciátor második karján, a stabil karbokation mellett, izopropil és nem

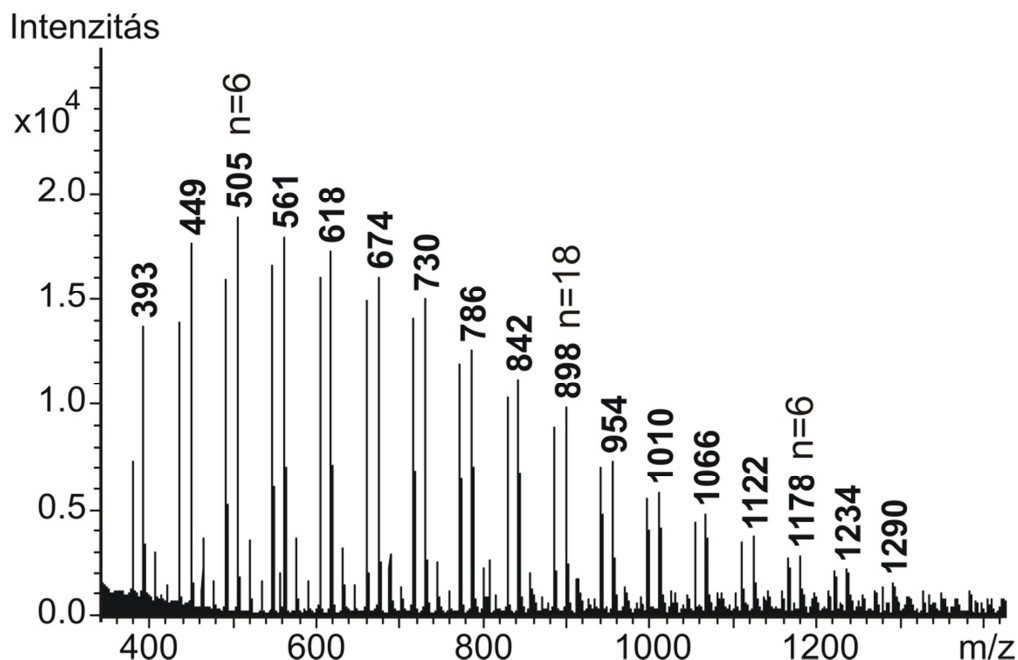
izopropilén csoport található. Az oxidált olefin telekelikus polimer esetében az oxidáció mindkét karon bekövetkezhetett, így a molekula asszimmetrikussá vált. Ezért az MS/MS mérések során keletkezett termékionok nem feltétlenül tükrözik az izobutilén egységek valós eloszlását, amíg az olefin telekelikus polimer termékionjainak intenzitásaiból következtetéseket vontam le a kareloszlással kapcsolatban.

Binomiális eloszlást feltételezve a kétfunkciós iniciátorra beépülő izobutilén egységek statisztikusan oszlanak meg a két kar között. Korábbi tanulmány nagyobb, $n=22$ polimerizáció fokú karboxil telekelikus poliizobutilén esetében meghatározta, hogy a karok eloszlása valóban binomiális eloszlást követ, tehát a karok közel azonos hosszúságúak voltak [67]. Ez alapján valószínűsíthető, hogy ilyen polimerizáció fok mellett a fragmentáció és a polimerizációs reakció sebességi állandója sem függ az izobutilén láncok hosszától. Ezzel szemben az eredmények azt mutatták, hogy a vizsgált polimerek elsősorban egy hosszabb és egy rövidebb izobutilén láncot tartalmaztak, tehát nem szimmetrikusak. Ez abból következett, hogy azoknak a termékionoknak az intenzitása jelentősen nagyobb, amelyekről a hosszabb lánc hasadt le. Megjegyzendő, hogy a termékionok intenzitása kisebb mértékben függhetett a tömegspektrométer különböző m/z ionok eltérő áteresztőképességétől és az ütközési energiától is, de ilyen nagymértékű intenzitás különbség nem magyarázható ezekkel az effektusokkal, csak a polimerek aszimmetrikus szerkezetével. Az polimerek aszimmetrikus mivolta legnagyobb valószínűséggel a polimerizációs reakció sebességi állandójának a láncosszól való függésével magyarázható a reakció kezdeti szakaszában.

4.2.4. Az poliizobutilének számátlag molekulatömegének meghatározása DART-MS módszerrel

A DART ionforrással ionizálható molekulák tömegtartománya jelentősen korlátozott. Tipikus mérési tömegtartomány 0-1000 m/z . Ebben a tartományban a molekulatömeg növekedésével csökken a vegyületek vizsgálhatósága azok csökkenő illékonyága miatt. Ebből kifolyólag sok esetben a DART tömegspektrumok nem tükrözik a valós átlag molekulatömegeket (M_n , M_w és M_z) és azok eloszlásait. Az, hogy milyen mértékben sikerül gáz fázisba jutatnunk a komponenseket nagymértékben függ a hőmérséklettől. Ezért tanulmányoztam a hőmérséklet hatását a kapott DART MS spektrumokra, 250- 450 °C tartományban 50°C-os lépésközzel (a használt ionforrás esetében ez a legkisebb beállítható különbség). Vizsgálataimat negatív ionmódban végeztem, mivel a pozitív ionmódban lejátszódó fragmentációs folyamatok ellehetetlenítették volna az eredmények értékelést. Továbbá modell polimernek a PIBSA-t választottam, mivel ennek a polimernek a valós molekulatömege elég alacsony ahhoz, hogy a DART mérések során közel visszkapjam a valós molekulatömeget.

A PIBSA valós molekulatömegét és annak eloszlását APPI technikával határoztam meg. Korábbi tanulmányban meghatározták, hogy kis molekulatömeg tartományban ($M_n=500-2000$ g/mol) az APPI tömegspektrumokból meghatározható a valós átlag molekulatömeg. A DART-MS módszerrel vizsgált polimerek átlag molekulatömege beleesik ebbe a tartományba, ami alapján megállapítható, hogy az APPI módszer a valós molekulatömeg eloszlást tükrözte a tanulmányozott polimerek esetében. A **15. ábrán** a PIBSA APPI(-)MS spektruma látható.



15. ábra A poliizobutilén szukcinsav APPI(-)MS spektruma.

A tömegspektrumon megjelenő sorozat a deprotonált PIBSA láncokhoz tartozik. A tömegspektrumról leolvasott intenzitásokat a későbbiekben felhasználtam, mint a különböző polimerizáció fokkal rendelkező polimer láncok mennyiségi arányait.

A DART ionizációs módszer egyik legkritikusabb lépése a minta elpárolgatatása. A párolgás mértéke függ a minta párolgási entalpiájától (ΔH_{vap}). Adott hőmérsékleten egy tiszta anyag gőznyomása a Clausius-Clapeyron egyenlettel számolható (10):

$$p = Ae^{-\frac{\Delta H_{\text{vap}}}{RT}} \quad (10)$$

ahol p a gőznyomás, A konstans, ΔH_{vap} a párolgási entalpia és R a gázállandó. Összetett rendszerekre az i -edik komponens gőzfázisbeli móltörtje (y_i) a 11. egyenlettel adható meg a Rault törvényt is felhasználva:

$$y_i = Cx_i e^{-\frac{\Delta H_{vap}}{RT}} \quad (11)$$

ahol $C=A/P_{atm}$, (P_{atm} az atmoszférikus nyomás, 101325 Pa) és x_i a komponens folyadék fázisbeli mól törtje.

A ΔH_{vap} értéke definiálható homológ sorozatok tagjaira, ezáltal meghatározható a kapcsolat a ΔH_{vap} és sorozatok tagszáma között. Korábbi tanulmányok lineáris összefüggést határoztak meg ΔH_{vap} és a vizsgált molekulákban található szénatom számok között [104-109].

A polimerizáció fok és a ΔH_{vap} értéke között hasonlóan lineáris összefüggést feltételezve a ΔH_{vap} értéke polimerek esetében a 12. egyenlettel adható meg:

$$\Delta H_{vap} = a + bn \quad (12)$$

ahol **a** és **b** konstansok **n** pedig a polimerizáció fok.

A 10. 11. és 12. egyenletet kombinálva egy polimer rendszerre meghatározható a gőzfázis összetétele (13):

$$y_i = C' x_i e^{-\frac{bn}{RT}} \quad (13)$$

ahol C' a 14. egyenlettel írható le:

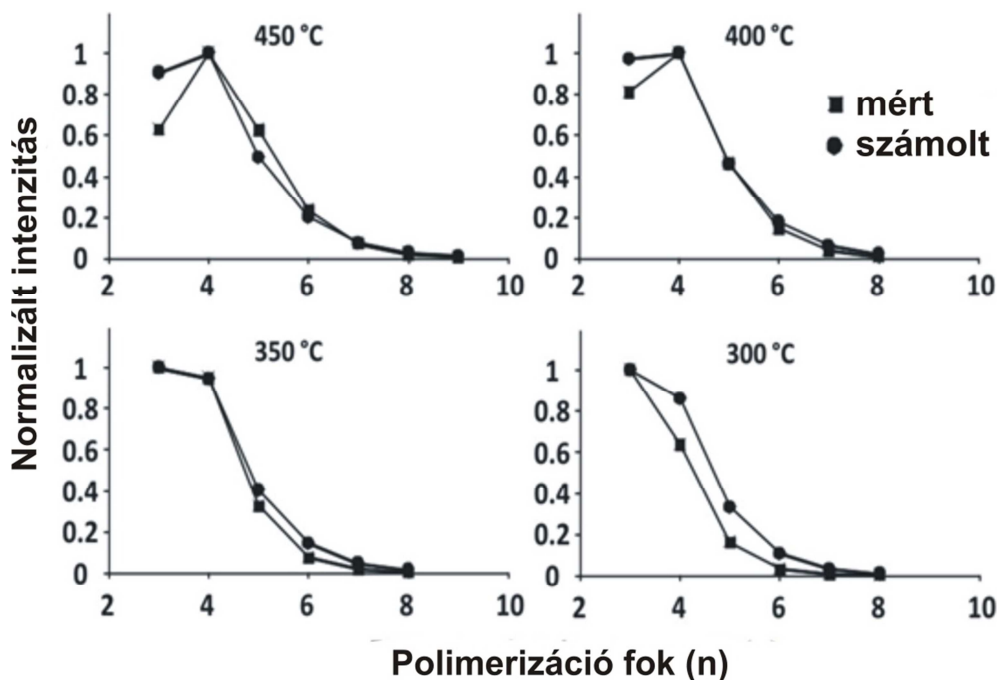
$$C' = C e^{-\frac{a}{RT}} \quad (14)$$

A 14. egyenlet alapján a **b** konstans (a polimer sorozatra jellemző konstans) és a polimer rendszer összetétele (x_i) alapján kiszámítható a DART-MS spektrum. Az x_i értékeket az APPI-MS spektrumból meghatározva és

azokat normálva a DART-MS spektrum a következőképpen számítható ki (15):

$$I_{D,i} = C'' I_{A,i} e^{\frac{bn}{RT}} \quad (15)$$

Ahol $I_{D,i}$ az adott polimerizáció fokkal rendelkező polimer DART-MS spektrum alapján számított intenzitása, $I_{A,i}$ a polimer i -edik komponensének az APPI ionizációval mért intenzitásának a normált értéke és C'' a normálási faktor. A **b** konstans értékét a mért spektrumok és a 15. egyenlet felhasználásával, illesztéssel módszerrel határoztam meg. Az így, különböző hőmérsékleten, kapott mért és számított görbék a következő ábrán (**16. ábra**) láthatóak.

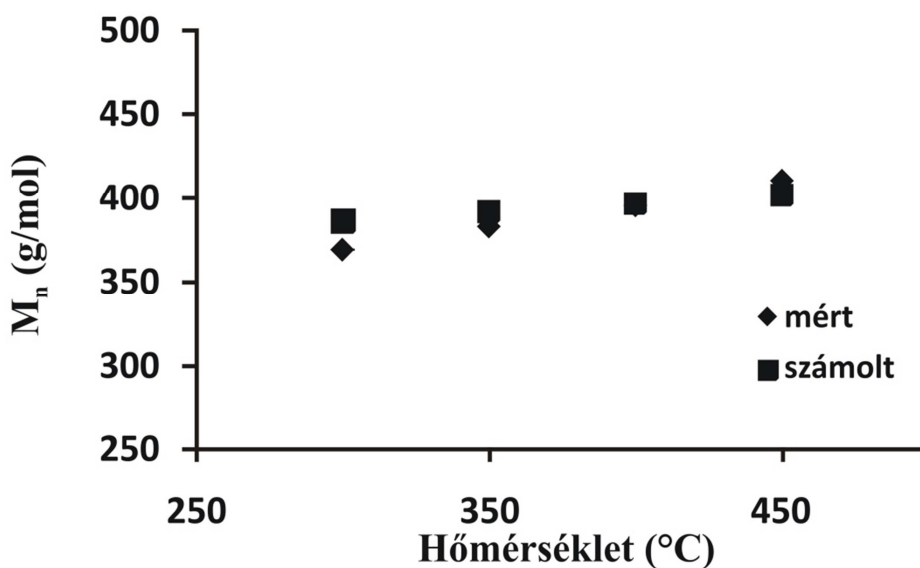


16. ábra A PIBSA polimer különböző hőmérsékleteken mért és számolt DART-MS intenzitás eloszlásai. A kalkulációhoz használt b konstans értéke 5,8 kJ/mol volt.

A számolt és a mért intenzitás eloszlások nagyon jó egyezést mutattak, amely egyértelműen bizonyítja, hogy a komponensek illékonyságát felhasználva a modell megfelelően magyarázza megjelenő sorozat eloszlását a tömegspektrumon. Az illesztések során a b konstans kis mértékű hőmérsékletfüggést mutatott. Ezért a kapott értékeket átlagoltam, aminek az értéke 5,8 kJ/mol lett. A **16. ábrán** ezt az értéket használtam fel a számolt intenzitás-eloszlások meghatározásához. Ez azt jelenti, hogy a lánc hosszát egy izobutilén egységgel növelve 5,8 kJ/mol-lal nő a párolgási entalpia értéke. Az irodalomban alkánok homológ sorárának esetében már meghatározták a metilén csoportok ΔH_{vap} -ra gyakorolt hatását. Egy metilén csoport 2,7 kJ/mol-lal növelte az alkánok párolgási entalpiáját. Ez az érték nem igazán egyezik az általam kapott értékkel, mivel az általam számolt $b=5,8$ kJ/mol ΔH_{vap}

növekedés azt jelenti, hogy egy CH_2 egységre 1,45 kJ/mol jut. A poliizobutilén esetében viszont, a láncon található metil csoportok jelenlétével magyarázható ez a különbség. Ezek a metil csoportok jelentősen csökkenthetik a polimer láncok közötti van der Waals kölcsönhatásokat.

A **16. ábrán** az is jól látható, hogy a hőmérséklet növelésével nőtt a legintenzívebb csúcshoz tartozó ion m/z értéke. Ezáltal a növekvő hőmérsékleteken meghatározott számátlag molekulatömeg értékek is egyre nagyobbak lettek. Ez a jelenség várható volt, mivel a hőmérséklet emelésével a kevésbé illékonyabb komponensek is könnyebben elpárologtak. A **17. ábra** a PIBSA DART-MS spektrumból számított és mért M_n értékeket mutatja a hőmérséklet függvényében.



17. ábra A PIBSA számolt és mért M_n változása a hőmérséklet függvényében

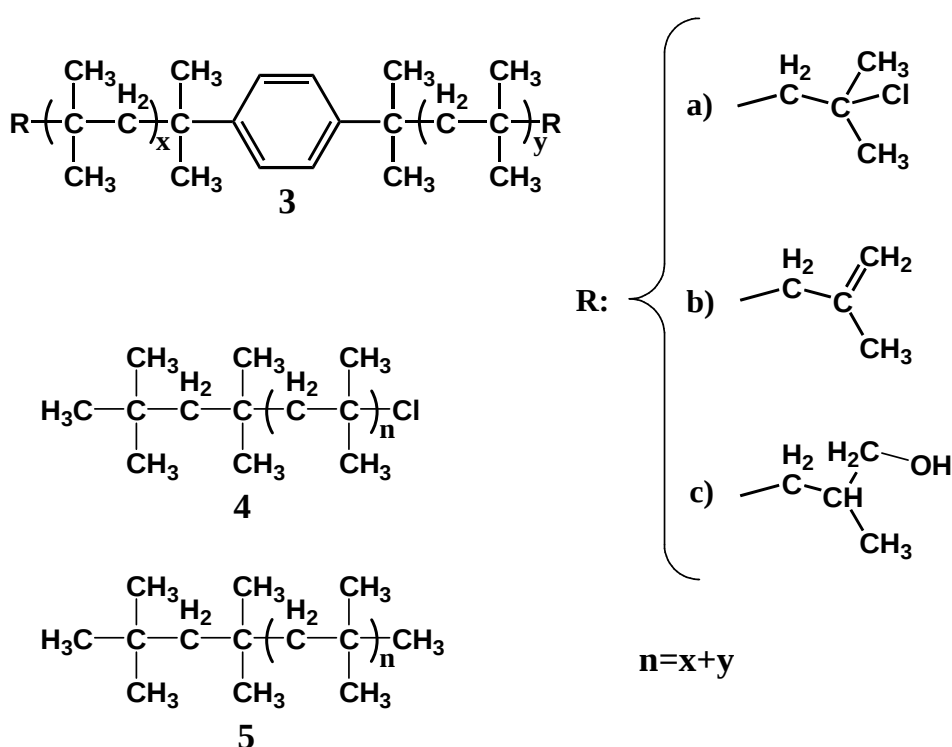
Ebben az esetben is a számolt és a mért M_n értékek jó egyezést mutattak. A kapott M_n növekedés 200-450 °C hőmérséklettartományban körülbelül 50 g/mol. A folyamatos M_n érték növekedés alapján

megállapítottam, hogy DART-MS módszerrel 450 °C-on meghatározott M_n (400 g/mol) áll a legközelebb a valós értékhez (710 g/mol, APPI). A két M_n érték elég nagy mértékben eltért egymástól ezért elmondható, hogy a DART-MS spektrumokból az M_n értékek meghatározása nehézkes és feltételekkel kell kezelni.

4.3. Poliizobutilén származékok ionizációjának tanulmányozása elektroporlasztásos ionforrással

4.3.1. A poliizobutilének szerkezetei és tömegspektrumai

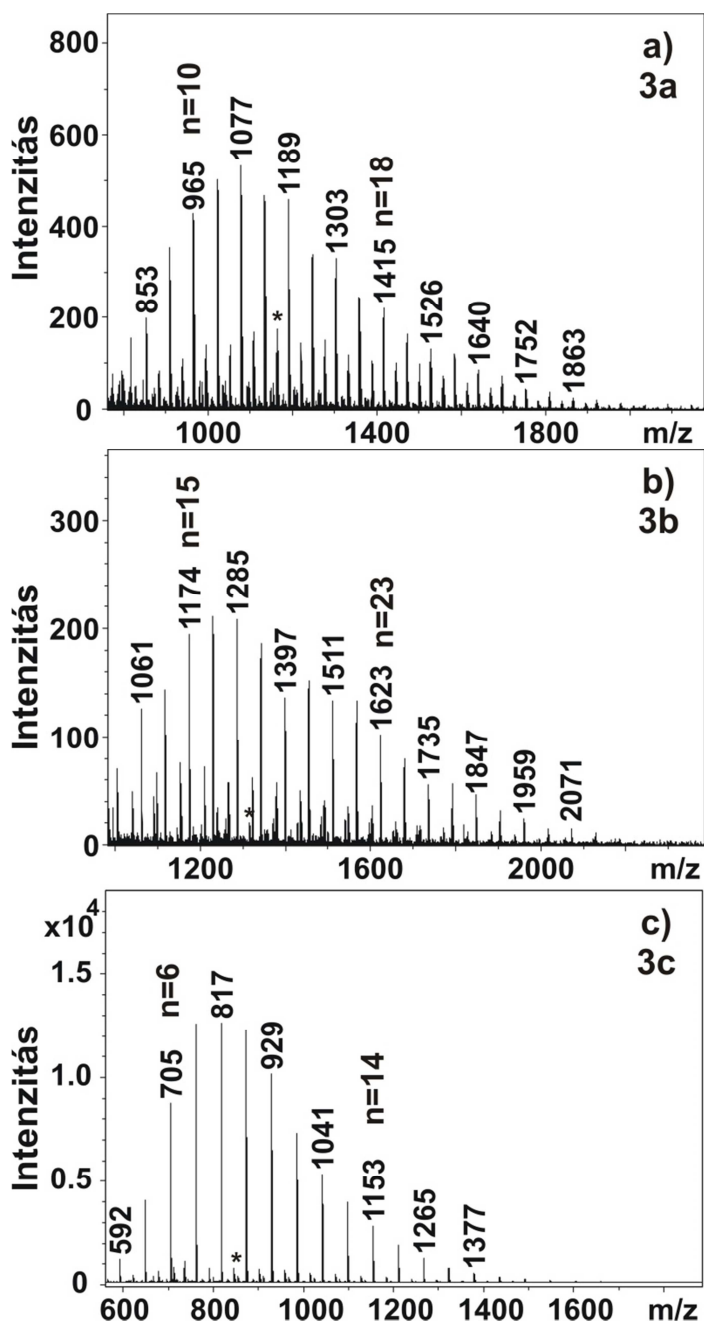
Munkám további részében céлом volt poliizobutilén származékok ionizációjának a lehetőségének a vizsgálata ESI ionforrás alkalmazásával. Az ESI-MS és MS/MS módszerrel tanulmányozott származékok szerkezete a 3. képletábrán láthatóak.



3. képletábra Az ESI-MS és MS/MS módszerrel vizsgált PIB származékok szerkezete.

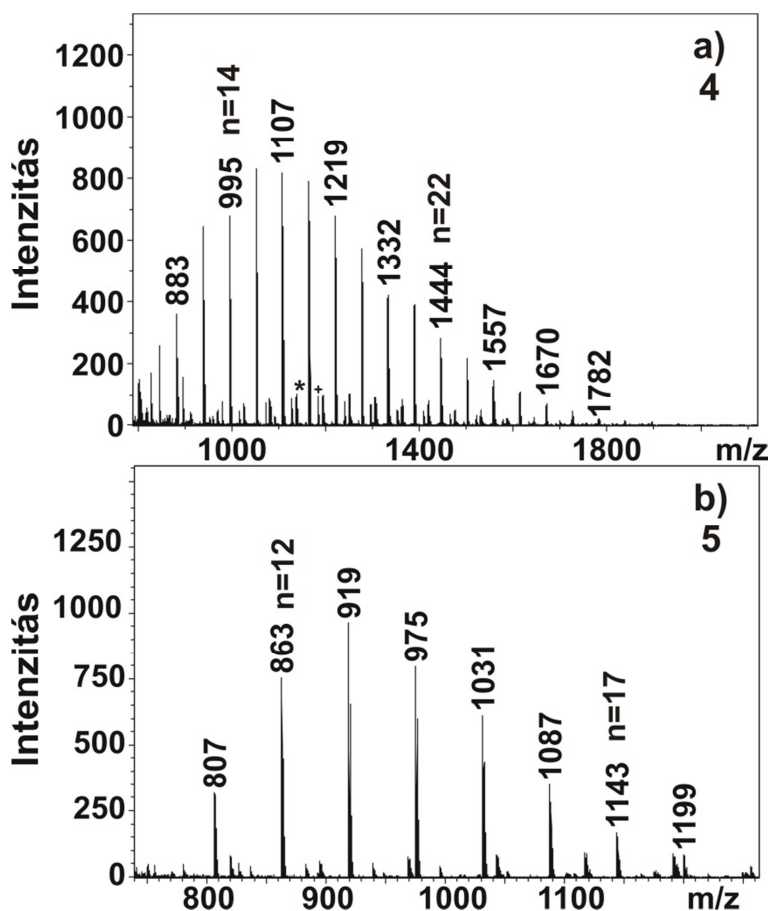
Egy vegyület ESI-MS vizsgálatához általában szükség van a molekulában olyan effektív molekula részre (poláris csoport), amelyhez az ionizáló ion kapcsolódhat a stabil addukt ion kialakításához. Ezzel szemben vizsgálataim során olyan apoláris polimereket tanulmányoztam, amelyek

egyáltalán nem vagy csak kis molekularészletükben rendelkeznek poláris csoporttal. Ennek megfelelően pozitív ionmódban nem sikerült addukt ionokat képezni, az ESI körülmények között gyakran alkalmazott Na^+ és K^+ ionokkal. Továbbá NH_4^+ ionnal sem következett be ionizáció annak ellenére, hogy korábban DART körülmények között bizonyítottam a $[\text{PIB}+\text{NH}_4]^+$ addukt ionok keletkezését és tanulmányozhatóságát. Negatív ionmódban a poliizobutilén mintákhoz NO_3^- és Cl^- ionokat adva a polimer sorozatok egyértelműen azonosíthatóak voltak. Ennek megfelelően a **18. ábrán** a klór telekelikus, olefin telekelikus és a hidroxil telekelikus poliizobutilének ESI-MS spektrumai láthatóak.



18. ábra A klór, olefin és hidroxil telekelikus poliizobutilének tömegspektrumai NO_3^- ionnal ionizálva, n a polimerizáció fokot jelöli. A tömegspektrumokon megjelölt (*) további sorozatok a kloridionnal képzett addukt ionokhoz tartoznak.

A **18. ábrán** a megjelenő polimer sorozatok a pontos tömegek és a csúcsok közötti különbségek alapján megfelelnek a poliizobutilén származékoknak. Például az olefin telekelikus poliizobutilén esetében a 12 monomer egységet tartalmazó ($n=12$) polimer mért tömege 1004,974, ami jól egyezik a számolt tömeggel (1004,974). Hasonlóan jó egyezés található a többi polimer mért és számolt m/z értékei között is. A **18. ábrán** a NO_3^- ionnal képzett sorozatok mellett másik sorozat is megjelent, amely megfelelt a kloridionnal képzett addukt ionoknak. Ez a rendszerben jelen lévő kis mennyiségű kloridionok hatására keletkezett. Ahogy az a tömegspektrumokról látható a dikumil iniciátort tartalmazó polimerek jól vizsgálhatóak ESI körülmények között. Még az olefin telekelikus PIB is megfelelő intenzitású jelet adott annak ellenére, hogy ebben az esetben, a hidroxil és klór telekelikus származékkal szemben, ez nem tartalmaz poláris végcsoportot. Ez arra engedett következtetni, hogy az ionizáció a végcsoporttól függetlenül is lejátszódik. Az aromás iniciátor egység ionizációban játszott szerepének a meghatározásához további, teljesen telített poliizobutilén származékokat is megvizsgáltam (**4**, **5**). A **4** polimer klór végcsoportot tartalmaz, viszont az **5** poliizobutilén teljesen apoláris. ESI körülmények között ezeket a PIB származékokat is sikerült ionizálni. A kapott tömegspektrumok a **19. ábrán** találhatóak.



19. ábra A klór (4) és metil (5) terminált poliizobutilének ESI-MS spektruma.

A **19. ábrán** található tömegspektrumok egyértelműen bizonyítják, hogy apoláris PIB származékok elektroporlasztásos ionizációjához negatív ionmódban nem szükséges az aromás iniciátor jelenléte. Továbbá, olyan polimerek is vizsgálhatóak, amelyek egyáltalán nem tartalmaznak hetero atomokat és kettős kötések sem (**19 b ábra**). A poliizobutilének ezeken a tömegspektrumokon is azonosíthatóak a pontos tömegek alapján. A klór végcsoportot tartalmazó PIB ($n=16$) addukt ion mért m/z értéke 1107.092, ami ebben az esetben is jó egyezést mutat a számolt értékkel, amely 1107.092 m/z .

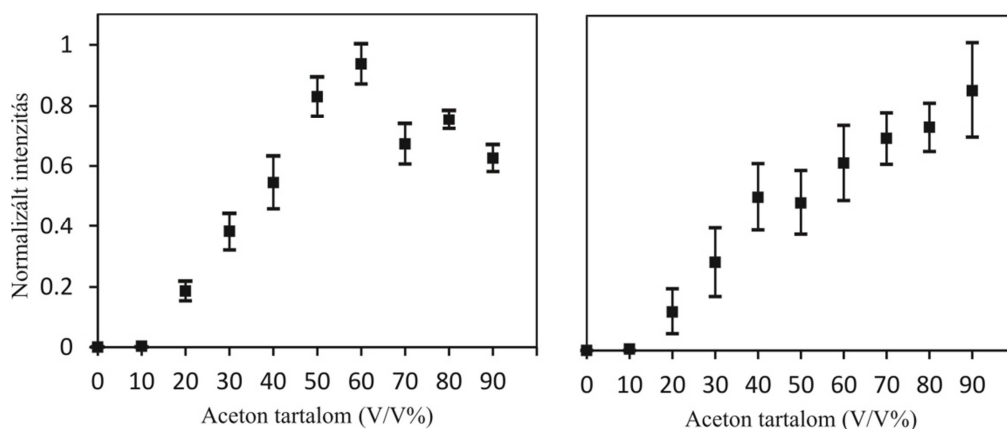
Ezek a spektrumokon is megjelenik további sorozatokként a kloridionnal ionizálódott polimer sorozatok is. Emellett az klór terminált poliizobutilén (4) tömegspektrumán egy harmadik sorozat is található. Ez a sorozat egy hidrogén klorid veszteséssel származtatható a NO_3^- ionnal képzett addukt ionokból. Ez a sorozat egyaránt képződhetett az alkalmazott ESI körülmények között, de a polimer feldolgozásakor is keletkezhetett.

4.3.2. *Az oldószer hatása a poliizobutilének ionizációjára*

Az alkalmazott oldószereknek kiemelkedő szerep jutott az ESI ionizáció esetében, mivel a porlasztás során töltött cseppek csak akkor keletkeznek, ha az oldószer legalább kis mértékben poláris. Ezzel szemben a vizsgált apoláris polimerek elsősorban apoláris oldószerekben oldhatóak a megfelelő koncentrációban. Ezért apoláris vegyületek ESI-MS méréséhez kompromisszumot kell kötni és olyan oldószert vagy oldószer elegyet kell használni, amely egyaránt megfelel a vizsgált komponensek oldhatóságának és az ESI ionforrásnak is. Ahhoz, hogy ezt tanulmányozzam többféle oldószer elegy alkalmasságát is megvizsgáltam. A legalkalmasabbnak az aceton diklórmétán elegy bizonyult. Az eddig bemutatott tömegspektrumok mindegyike 50/50 V/V% aceton diklórmétán elegyben volt felvéve. Emellett kis szénatomszámú alkoholok alkalmazhatóságát is megvizsgáltam.

A diklórmétán jó oldószere az apoláris poliizobutiléneknek, de tiszta diklórmétán alkalmazásával a tömegspektrumon nagyon kis intenzitással vagy egyáltalán nem kaptam jelet. Ezzel szemben már kis mennyiségű poláris oldószer hozzáadásával is jelentősen nőtt a jel/zaj viszony. Ahhoz, hogy tanulmányozzam az oldószer hatását, a hidroxil telekelikus (3c) és a klór terminált származékot (4) vizsgáltam diklórmétán/aceton elegyben, 0-90 %V/V aceton tartalom esetében. A mérések során állandó NH_4NO_3

koncentrációt alkalmaztam. Emellett, a mintabevitelhez egy 20 μL -es bemérő csapot használtam a megfelelő reprodukálhatóság eléréséhez. A mintabevivő csap használatakor az áramlási sebesség 100 $\mu\text{L}/\text{perc}$, a mosófolyadék pedig diklórmetán volt. A kapott eredmények a **20. ábrán** találhatóak.

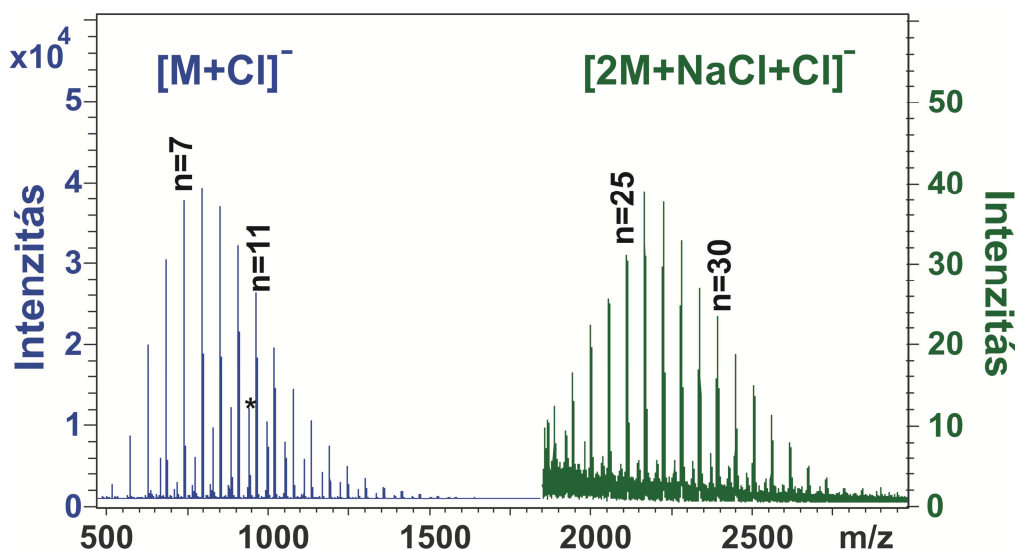


20. ábra A hidroxil telekelikus és a klór terminált poliizobutilének tömegspektrumainak az intenzitása az alkalmazott oldószer elegy acetontartalmának függvényében. Az ionizáló ágens NO_3^- ion volt.

A **20. ábrán** látható, hogy az oldószer elegy összetételének hatása eltérő volt a különböző származékok esetében. Tiszta diklórmetánból vagy alacsony acetontartalmú elegyből csak nagyon kis intenzitású jelet kaptam, viszont növelve az acetontartalmat a polimer sorozat intenzitása nagymértékben növekedett. A hidroxil telekelikus származék (**3c**) esetében az intenzitás növekedése folyamatos volt, amíg a klór terminált polimer (**4**) intenzitása 60 %V/V acetontartalomnál maximumot ért el. Ennek a jelenségnek az értelmezéséhez felhasználtam a Fernandez de la Mora és Locertales által publikált egyenletet, ami az ionáram mértékét írja le nagy vezetőképességű oldatok elektroporlasztása esetében [110]. Az egyenlet a következő (16):

$$I = f(\epsilon_r) \sqrt{\gamma \kappa V_F \epsilon_r} \quad (16)$$

ahol $f(\epsilon_r)$ egy numerikus függvény, ϵ_r relatív dielektromos állandó, γ a felületi feszültség, κ az elektromos vezetés és V_F az áramlási sebesség. A diklórmétán relatív dielektromos állandója 9, a felületi feszültsége 27.2 mN/m. Az acetón relatív dielektromos állandója 21, amíg felületi feszültsége hasonló a diklórmétánéhoz, 23.5 mN/m [111]. Ezek mellett az oldószer elegyhez adott NH_4NO_3 koncentrációja szintén befolyásolja az oldószer és oldószer elegyek vezetőképességét. A sók disszociációjának mértéke nagymértékben függ az oldószer polaritásától, ezáltal polárisabb oldószerben ennek hatása nagyobb. Ez magyarázza, hogy az acetón mennyiségének növelésével miért nőtt a polimer sorozat intenzitása. A klór terminált polimer (4) esetében viszont 60 % V/V acetón tartalom növelésével csökkent a kapott intenzitás. Ez látszólag ellent mond az előző okfejtésnek. Ennek oka, hogy a klór terminált poliizobutilén származéknak (4) az oldhatósága rosszabb, mint a hidroxil telekelikus polimeré (3c). Ez egyezik azzal a ténnyel, hogy az aromás rendszer jelenléte csökkenti a poliizobutilén alapú polimerek vegyszerállóságát. Ekkor a porlasztás során keletkező cseppek méretének csökkenésével azok acetónban egyre gazdagabbak lettek, a diklórmétán alacsonyabb forráspontjának köszönhetően. Ezáltal a cseppekből kevesebb szabad polimer lánc jutott gáz fázisba, csökkentve az ionizáció mértékét. Az acetón mellett további kis szénatomszámú alkoholok felhasználhatóságát is megvizsgáltam. Ilyen oldószer az etanol és a 2-propanol. Ezekben az oldószerekben jelentősen kisebb a poliizobutilén származékok oldhatósága, ezáltal ezek alkalmazhatósága is sokkal korlátozottabb, viszont polaritásuk nagyobb, mint az acetóné, így kedvezve az ionizációnak. A hidroxil telekelikus polimer (3c) etanolban felvett tömegspektruma a **21. ábrán** látható.

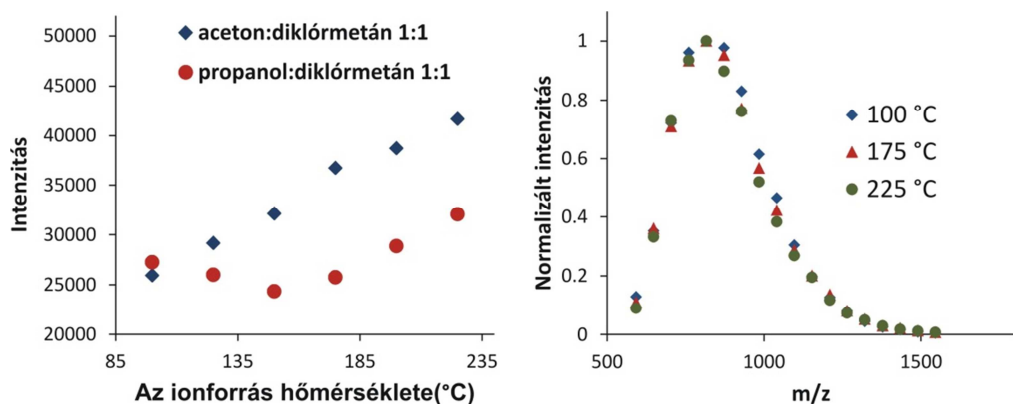


21. ábra A hidroxil telekelikus polimer tömegspektruma etanolban. A jelölt (*) sorozat az $[M+NO_3]^-$ addukt ionokhoz tartozik.

A **21. ábráról** leolvasható, hogy a hidroxil telekelikus származék (**3c**) tömegspektrumán egy további sorozat jelent meg 1800- 2900 m/z tartományban. Ezek a csúcsok a pontos tömegek alapján megfelelnek a $[2 \cdot \mathbf{3c} + NaCl_2]^-$ dimer addukt ionoknak. Annak ellenére, hogy dimerek és trimerek képződése jellemző az ESI ionforrásra, ilyen nagy molekulatömegű apoláris vegyületek esetében ehhez hasonló dimerek megjelenését még nem publikálták korábban.

4.3.3. A hőmérséklet hatásának vizsgálata az ionizációra

Megvizsgáltam a hőmérséklet hatását a kapott jelek intenzitására, emellett tanulmányoztam annak a molekulatömeg eloszlásra gyakorolt hatását is. Modell polimerként a hidroxil telekelikus polimert (**3c**) választottam. A vizsgált hőmérséklet tartomány 100-225 °C volt, oldószerként aceton/diklórmétán (50/50 % V/V) és 2-propanol/diklórmétán (50/50 % V/V) elegyét használtam. A kapott eredmények a **22. ábrán** láthatóak.



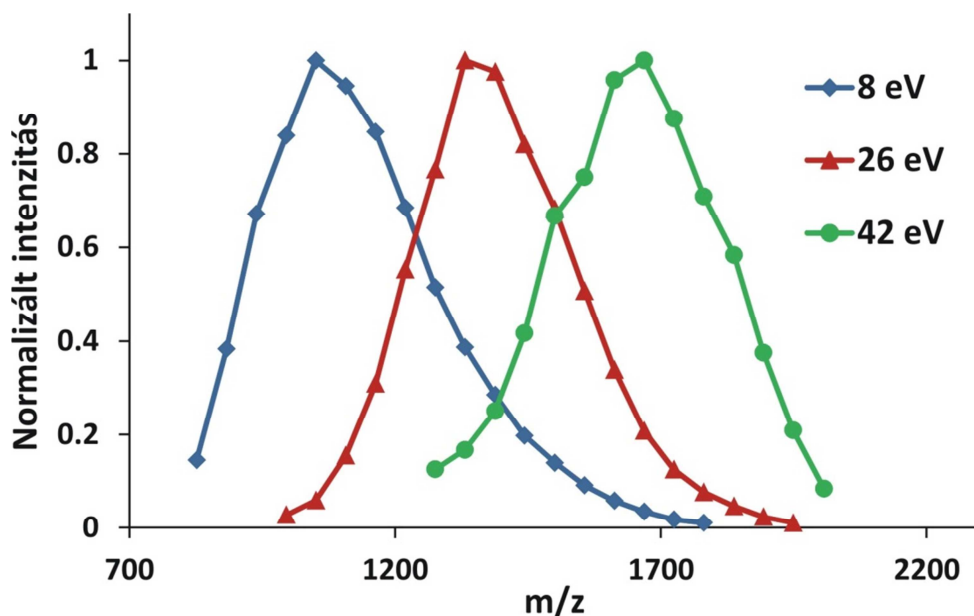
22. ábra Az ESI-MS intenzitások (a) és a mért molekulatömeg eloszlás (b) függése az alkalmazott hőmérséklettől.

A **22 ábrán** látható, hogy a hőmérséklet növekedésével nőtt a kapott jel intenzitása. Habár a 2-propanol/diklórmétán elegy esetében 100 és 175 °C között kis mértékű csökkenés figyelhető meg. A két oldószer elegy összehasonlításakor megállapítottam, hogy az acetone tartalmú elegy megfelelőbb oldószer az apoláris polimerek vizsgálatára. Ez elsősorban az acetone és a 2-propanol illékonyasága közötti különbséggel értelmezhető. Az acetone forráspontja 56 °C, amíg a 2-propanolé jelentősen nagyobb, 82 °C [111]. Az illékonyabb oldószer (acetone) könnyebben elpárolog, ezáltal nagyobb mértékű deszolvatációt tesz lehetővé. Emellett az ionizáció mértékét az oldószer dielektromos állandója is jelentős mértékben befolyásolja, ahogy azt korábban tárgyaltam, viszont az acetone és a 2-propanol dielektromos állandója nagyon hasonló, 21 és 20 [111]. Továbbá a **22. ábra** egyértelműen mutatja, hogy a különböző polimerizáció fokhoz tartozó normált intenzitások nagyon jó illeszkednek egymásra jelezve, hogy a hőmérsékletnek a vizsgált tartományban (100-225 °C) nincs hatása a mért számátlag molekulatömegre.

4.3.4. A számátlag molekulatömeg változásának vizsgálata az ütközési energia függvényében

A poliizobutilén származékok addukt ionjait negatív ionmódban NO_3^- és Cl^- ion hozzáadásával segítetttem elő ($[\text{PIB}+\text{NO}_3]^-$, $[\text{PIB}+\text{Cl}]^-$). A vizsgálatok során a NO_3^- ionnal ionizálódott polimer sorozatok nagyobb intenzitással jelentek meg a tömegspektrumon, mint a megfelelő $[\text{PIB}+\text{Cl}]^-$ addukt ionok. Az addukt ionok képzéséhez az NH_4NO_3 és NH_4Cl sók telített oldatát használtam aceton/diklórmétán 50/50 %V/V elegyben. Ezáltal a sók pontos koncentrációja a mintákban nem ismert, de állandó. Ahhoz, hogy meghatározzam, melyik anion alkalmasabb a poliizobutilén származékok vizsgálatára metanolt alkalmaztam oldószerként, mivel ebben az oldószerben azoknak már számottevő az oldhatósága. A két sót ekvimoláris mennyiségben hozzáadva a hidroxil telekelikus poliizobutilénhez (**3c**) a kapott tömegspektrumon a $[\text{PIB}+\text{NO}_3]^-$ addukt ionok intenzitása 3- 4-szer nagyobb volt, mint a $[\text{PIB}+\text{Cl}]^-$ addukt ionoké.

A keletkezett addukt ionok stabilitásának vizsgálatához tanulmányoztam azok ütközés indukált disszociációját. Ahhoz, hogy egyszerre vizsgáljam a polimer sorozatok összes tagját csak az ütközési cella feszültségét változtattam prekursor ion kiválasztása nélkül. Az ütközési energia növelésével a polimer sorozat számátlag molekulatömege egyre nagyobb érték felé tolódott el. A **23. ábra** a **4** polimer számátlag molekulatömeg változását és annak eltolódását mutatja az ütközési energia függvényében.



23. ábra A klór terminált poliizobutilén ESI-MS intenzitásának eloszlása és annak eltolódása az ütközési energia változtatásával

A számátlag molekulatömeg növekedése az ütközési energia emelésével a kisebb molekulatömegű polimerek és a hozzájuk kapcsolódó ionok disszociációjával magyarázható. A kisebb tömegű polimerekből keletkező addukt ionok disszociációjához kisebb energia szükséges, aminek oka az úgynevezett DOF (szabadsági fokok) effektus. A molekulát alkotó atomok számának növekedésével nő a rezgési szabadsági fokok száma is. A szabadsági fokok száma meghatározza, hogy az adott molekula mennyi energia tárolására képes, mielőtt bekövetkezik a disszociáció. A kevesebb atomot tartalmazó vegyületek így hamarabb elérik azt a kritikus energia értéket, ahol kapcsolódó ion és a polimer közötti kötés felhasad. A DOF hatás mellett az eltolódást okozhatta az ütközési cellában fellépő tömeg diszkrimináció és az ionok tömegfüggő kiszóródása is. Ezeknek az effektusoknak a vizsgálatához a tanulmányozott poliizobutilénekhez hasonló molekulatömegű polipropilénoxid molekulatömeg változását is

meghatároztam az ütközési energia függvényében. Ezeket a méréseket pozitív ionmódban végeztem Li^+ ion hozzáadásával. A propilénoxid Li^+ ionnal képzett addukt ionok erre azért alkalmasak, mert azok a poliizobutilének tanulmányozásához használt ütközési energia tartományban nem fragmentálódnak [33]. A polipropilénoxid számátlag molekulatömegében nem következett be eltolódás 8 és 30 eV ütközési energia között. Ez alapján megállapítható, hogy a tömeg diszkriminációnak és a kiszóródásnak nem volt számottevő hatása a számátlag molekulatömeg eltolódására, annak oka a DOF effektus volt. Ezek mellett az is megállapítottam, hogy a NO_3^- és Cl^- ionokkal képzett addukt ionok már kis ütközési energia hatására disszociáltak, tehát a fragmentáció aktiválási energiája szintén alacsony.

A tömegspektrumokon található intenzitás eloszlás modellezhető a disszociáció sebességének felhasználásával. A fragmentáció energetikai leírására disszociálatlan hányadot (SY) használtam (1. egyenlet).

A polimerek tandem tömegspektrometriás vizsgálatokor a fragmentáció egyetlen lépése az addukt ion disszociációja volt a semleges polimer lánccá és az anionná. Az anionok tömege kicsi és a mérések kivitelezésekor ezek intenzitásának követésére nem volt lehetőség, ezért a SY görbék felvételéhez a prekursor ion abszolút intenzitásait használtam, amely esetében az 1. egyenlet a 17. egyenletre egyszerűsödik.

$$\text{SY} = \frac{I_p}{I_{p,0}} \quad (17)$$

ahol $I_{p,0}$ a prekursor ion intenzitása kis ütközési energia alkalmazása mellett. Ezáltal a disszociálatlan hányad görbék meghatározhatóak a polimerek ütközés indukált disszociációs vizsgálatából. A disszociálatlan prekursor ionok mennyisége megadható a fragmentáció reakció sebességi állandójának a felhasználásával (18. egyenlet).

$$I_p = I_{p,0} e^{-k\tau} \quad (18)$$

ahol k az unimolekuláris disszociációhoz rendelhető reakció sebességi állandó és τ a mérések időskálája. A 17. és 18. egyenletek összevonásával az SY értékek a következőképpen számolhatóak (19):

$$SY = e^{-k\tau} \quad (19)$$

Az unimolekuláris disszociáció reakció sebességének hőmérsékletfüggése az Arrhenius egyenlettel írható le (20).

$$k(T) = A e^{-\frac{E_a}{RT_{\text{eff}}}} \quad (20)$$

ahol A a preexponenciális tényező, E_a az aktiválási energia és T_{eff} az effektív hőmérséklet. A T_{eff} a prekursor ion belső energiájával (E_{int}) kifejezhető az 21. egyenlet szerint.

$$T_{\text{eff}} = \frac{E_{\text{int}}}{cRv} \quad (21)$$

ahol v a szabadsági fokok száma, c arányossági tényező, amely a megadja az aktív oszcillátorok számát. Ezek mellett, a belső energia az ütközési energia függvényében kifejezhető (22).

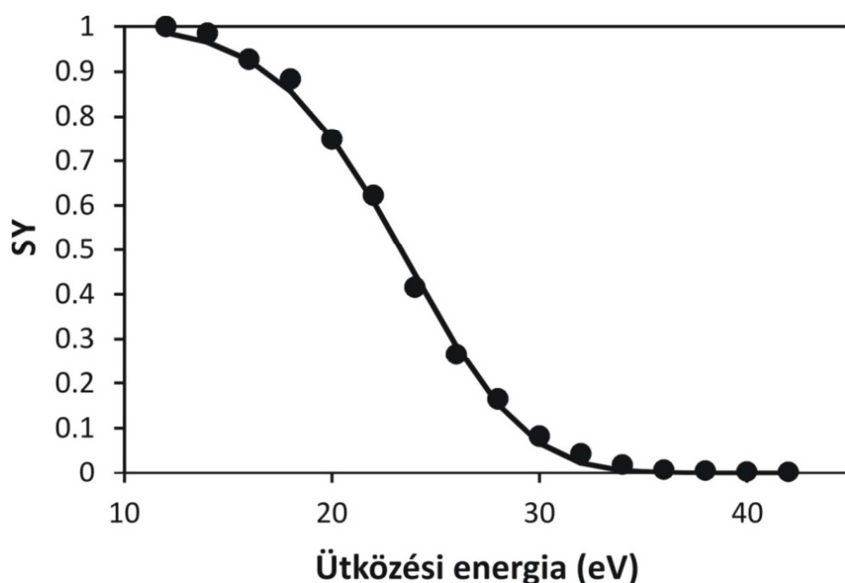
$$E_{\text{int}} = E_{\text{int},0} + \alpha CE \quad (22)$$

ahol $E_{\text{int},0}$ a kezdeti belső energia, az α arányossági tényező, amely számos faktortól függ (az ütközési keresztmetszet, molekulatömeg, az ütközések során az energiaátadás hatásfoka). Az SY görbék mérési pontokra való

illesztéséhez a következő egyenletet használtam fel, amely a 19. 20. 21. és 22. egyenletek kombinálásával kaptam.

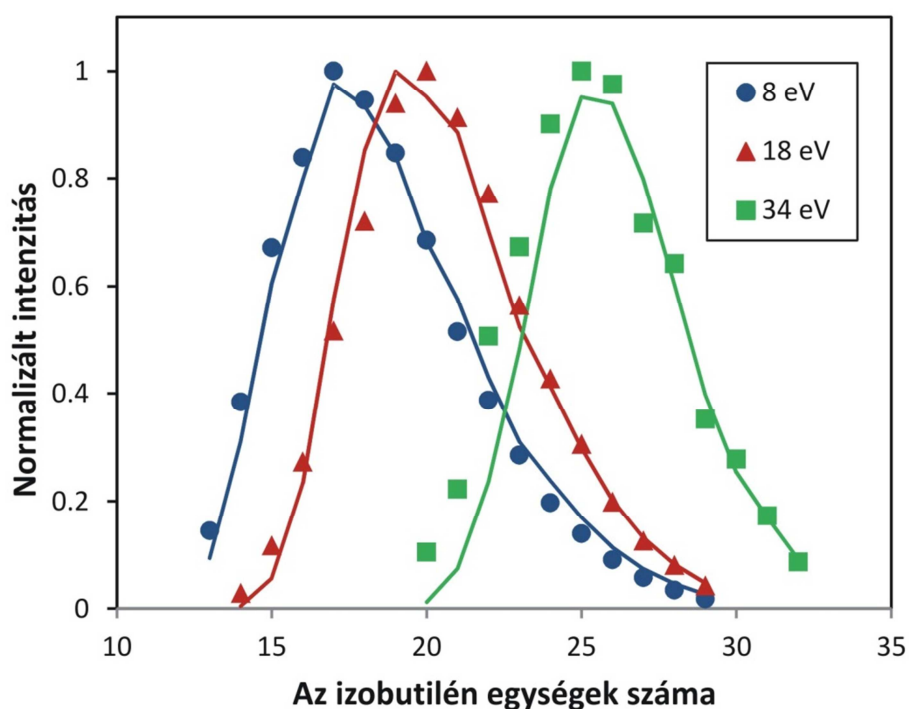
$$SY = \exp\left(-a e^{-\frac{v}{b+d CE}}\right) \quad (23)$$

Az egyenletben az $a=A\tau$, $b=E_{\text{int},0}/cE_a$ és $d=\alpha/cE_a$. A 23. egyenletben található konstans értékeket illesztéssel határoztam meg. A c értékének (a szabadsági fokokból az effektív oszcillátorok kiszámításához használt arányossági tényező) 0,2-t használtam. Az illesztéshez egyszerre használtam fel az különböző polimerizáció fokú addukt ionokhoz tartozó SY görbéket. A 4 poliizobutilén polimerizáció fokhoz tartozó mért és illesztett SY görbéje a 24. ábrán látható.



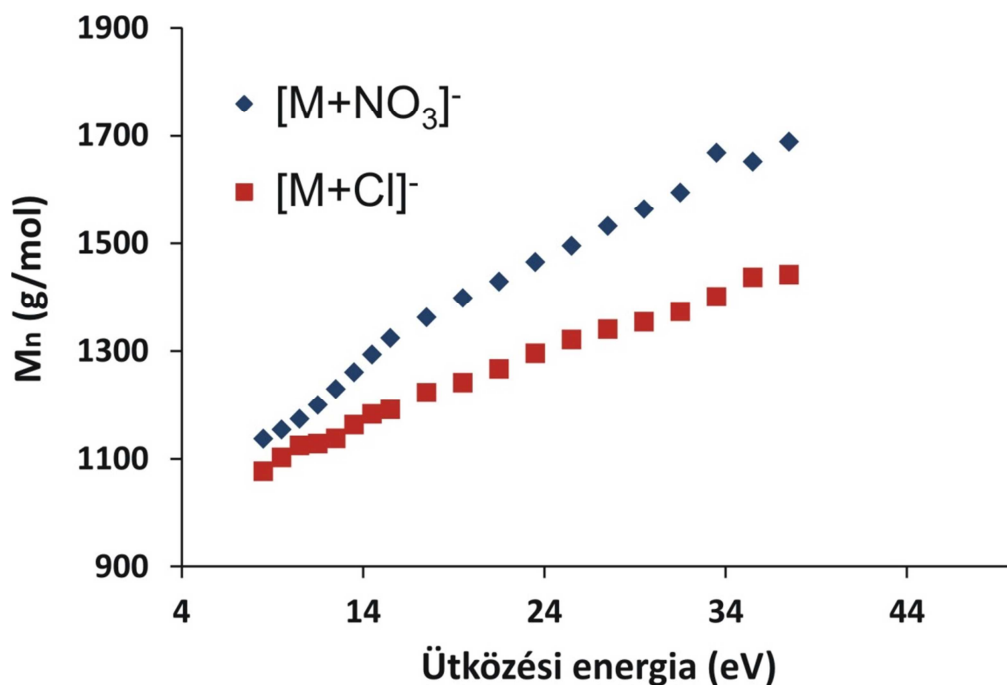
24. ábra A klór terminált poliizobutilén (n=21) disszociálatlan hányad (SY) görbéje. A pontok a mérési, a vonal a számolt eredményt mutatja.

A **24. ábrán** látható, hogy a mért és számolt SY értékek jól egyeznek, az így meghatározott paraméterek értékei a következők voltak: $a=6290$, $b=31,2$ és $d= 2,23$. A konstansok felhasználásával kiszámolható, hogy adott ütközési energia mellett mekkora lesz az SY értéke. A **25. ábrán** a mért és a 23. egyenlettel számolt ESI-MS intenzitások láthatóak.



25. ábra A mért (pontok) és számolt (vonalt) ESI-MS intenzitások és intenzitás eloszlások különböző ütközési energiák esetében. A számolt eloszlásokat az 23. egyenlet alapján határoztam meg, ahol $a=6290$, $b=31,2$ és $d= 2,23$.

A **25. ábrán** a számolt és mért molekulatömeg eloszlások jó egyezést mutatnak. Ezáltal megállapítható, hogy a használt modell alkalmas a tömegspektrumon megjelenő intenzitás eloszlás leírására az ütközési energia változtatásával.



26. ábra A számátlag molekulatömeg változása az alkalmazott ütközési energia függvényében (klór terminált poliizobutilén, 4)

A 26. ábra a klór terminált poliizobutilén számátlag molekulatömegének a változását mutatja az ütközési energia függvényében. A számátlag molekulatömeg közel lineárisan változott az ütközési energia növelésével. Az ábráról leolvasható, hogy a $[4+Cl]^-$ addukt ionok esetében a számátlag molekulatömeg lassabban nő, kisebb a meredeksége. Ez azt mutatja, hogy ezeknek az addukt ionoknak ($[4+Cl]^-$) a disszociációjához nagyobb energia szükséges, mint a NO_3^- ionnal képzett addukt ionoknak. Ennek a megállapításnak a további igazolásához tandem tömegspektrometriás vizsgálatokat végeztem. A vizsgált oldat a polimer mellett mindkét aniont tartalmazta így egyszerre jelentek meg a Cl^- és NO_3^- ionokkal képzett addukt ion sorozatok. Az ionok koncentrációját úgy választottam meg, hogy a két sorozat intenzitása közel azonos legyen. Kiválasztott m/z értéknek a

különböző ionokkal képzett, de azonos polimerizáció fokkal rendelkező ionok m/z értékének számtani átlagát vettem. A kiválasztási ablakot olyan szélesre állítottam, hogy az addukt ionok csúcsai még láthatóak legyenek. Ilyen paraméterek mellett tanulmányozva az addukt ionok ütközés indukált disszociációját azt kaptam, hogy a $[4+\text{NO}_3]^-$ addukt ion intenzitása nagyobb mértékben csökkent, mint a megfelelő $[4+\text{Cl}]^-$ addukt ioné. Ezek a mérési eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a $[4+\text{Cl}]^-$ addukt ionok stabilabbak, mint a hozzájuk tartozó $[4+\text{NO}_3]^-$ addukt ionok. Ez a megállapítás látszólag ellent mond annak a ténynek, hogy a NO_3^- ionnal alkotott addukt ionok nagyobb, 3-, 4-szeres intenzitással jelentek meg, mint kloridionnal. Ez abból következik, hogy az ionizáció hatásfokát nemcsak a keletkező ionok stabilitása határozza meg. Ez az eredmény azt sugallja, hogy a NO_3^- ionok felületi sűrűsége nagyobb, mint a kloridionoké.

Az $[\text{M}+\text{NO}_3]^-$ és $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ addukt ionok szerkezetének és kötési energiáik további tanulmányozására kvantumkémiai számításokat végeztem. A számításokhoz az 5 poliizobutylént választottam modellvegyületként. A lánc hosszak hatásának vizsgálatához tanulmányoztam a 4, 6, 8 és 10 polimerizáció fokkal rendelkező láncokat. A kapott eredményeket a **8. táblázat** foglalja össze.

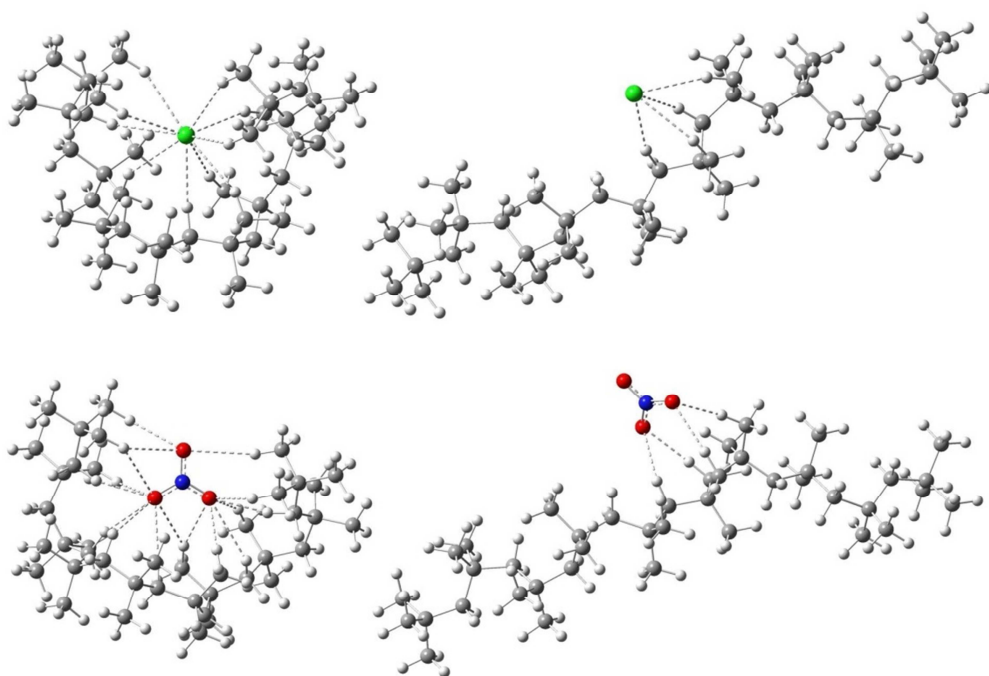
8. táblázat A vizsgált PIB polimerek és addukt ionok relatív zéró ponti korrigált elektron energiái, és a konformerek addukt ionjainak képződési energiái.

Konformer (PIB/addukt ion)	Az IB ismétlődő egységek száma (n)	A konformerek relatívenergiája (kJ/mol)	Az addukt ionok képződési energiája (kJ/mol)
PIB-n4-nyílt	4	0.0	–
PIB-n4-zárt	4	0.7	–
PIB-n4-klorid- nyílt	4	0.0	-36.0
PIB-n4-klorid-zárt	4	-7.3	-44.1
PIB-n4-nitrát- nyílt	4	0.0	-26.3
PIB-n4-nitrát-zárt	4	-7.6	-34.6
PIB-n6- nyílt	6	0.0	–
PIB-n6-zárt	6	6.2	–
PIB-n6-klorid-zárt	6	*	-59.0
PIB-n6-nitrát- zárt	6	*	-47.5
PIB-n8- zárt	8	*	–
PIB-n8-klorid- zárt	8	*	-58.8
PIB-n8-nitrát- zárt	8	*	-46.8
PIB-n10- nyílt	10	0.0	–
PIB-n10-félig nyílt	10	5.1	–
PIB-n10-zárt	10	8.9	–
PIB-n10-klorid- nyílt	10	0.0	-42.0
PIB-n10-klorid-félig nyílt	10	-11.4	-58.9
PIB-n10-klorid- zárt	10	-11.8	-62.3
PIB-n10-nitrát- nyílt	10	0.0	-31.6
PIB-n10-nitrát- zárt	10	-5.1	-45.6

* jelölt konformerek közül csak a zárt konformációt vizsgáltam

A **8. táblázat** alapján megállapítható, hogy a nyílt konformerek energetikailag kedvezőbbek, mint a megfelelő zárt konformerek az ionok jelenléte nélkül. Ez a különbség a polimerizáció fokkal egyre növekszik, de a $n=4$ polimerizáció foknál a konformerek közötti energia különbség csekély, 0.7 kJ/mol . Néhány esetben egy további lehetséges konformer létezését is figyelembe vettem. Ez a félig nyílt konformer. Addukt ionok esetében a zárt konformer a stabilabb, mivel ekkor az anionnal több hidrogén lép kölcsönhatásba, mint a nyílt konformer esetében, stabilizálva a kialakult szerkezetet. A félig nyílt szerkezet esetében a relatív energia értékek a nyílt és a zárt konformerek energiái között találhatók. Ez azt mutatja, hogy a kialakult szerkezetet elsősorban az anion-hidrogén kölcsönhatások határozzák meg, nem a polimer lánc konformációja.

Az $n=4$ és $n=6$ polimerizáció fokú polimerek esetében a kloridionnal képzett addukt ionok képződési energiái között jelentős különbség van. Ezzel szemben a monomeregységek számának további növelése már csak kisebb mértékű energia nyereséggel jár. Az $n=6$, 8 és 10 polimerizáció fokú polimerek képződési energiája közel azonos ($\sim 60 \text{ kJ/mol}$). Ez a megállapítás igaz a nitrátionokkal képzett addukt ionokra is, annyi különbséggel, hogy azok energiái kisebbek. Emellett mindenképpen meg kell jegyezni, hogy a kloridionnal alkotott félig nyílt szerkezetű addukt ion ($n=10$) képződési energiája közel azonos a szintén kloridionnal képzett ($n=6$ és 8) zárt konformációjú addukt ionokéval. Ebből arra lehet következtetni, hogy az említett két különböző konformer esetében az eltérő polimerizáció fok ellenére az anion-hidrogén kötések száma közel azonos. A számolásokkal meghatározott nyílt és zárt konformerek szerkezete klorid- és nitrátionokkal a **27. ábrán** látható.



27. ábra Az $[5+\text{Cl}]^-$ és $[5+\text{NO}_3]^-$ addukt ionok nyílt és zárt konformereinek szerkezete. A polimerizáció fok $n=10$.

A 27. ábrán jól látható, hogy a zárt konformer esetében a polimer lánc teljes mértékben körül öleli az aniont, amíg a nyílt konformer esetében kevesebb hidrogén található az anion közelében. A klorid addukt ionok a zárt konformer kialakulásakor 10 klorid-hidrogén kötés alakul ki, amíg a nyílt konformer csak 4 ilyen kötés kialakítására képes. A nitráttal képzett nyílt konformer szerkezete nagyon hasonló a kloridionnal képzett addukt ionéhoz, ezzel szemben a zárt konformerek között már jelentős különbség található. A nitráttal képzett zárt konformerrel rendelkező addukt ionokban már 16 oxigén-hidrogén kötés alakul ki.

Az $n=10$ polimerizáció fokú poliizobutilén esetében a kialakult addukt ionokban a polimer lánc teljesen körül öleli az aniont, amiből arra lehet

következtetni, hogy a polimerizáció fok további növelésével nem alakul ki stabilabb szerkezetű addukt ion.

Az elméleti számítások eredményei mutatják, hogy a képződési energiája a $[5+\text{NO}_3]^-$ ionnak kisebb (10-15 kJ/mol), mint a megfelelő $[5+\text{Cl}]^-$ ionoknak. Ez jól egyezik a tandem tömegspektrometriás mérésekkel, ahol megállapítottam, hogy a kloridionnal képzett addukt ionok disszociációjához több energiára van szükség.

Bizonyítottam, hogy az ESI ionforrás alkalmas kis molekulatömegű apoláris vegyületek ionizációjára, de emellett azt is megvizsgáltam, hogy az ESI-MS módszerrel mért számátlag molekulatömeg és annak eloszlása mennyire tükrözi valós értékeket. A vizsgált polimerek számátlag és tömegátlag molekulatömegét az ESI-MS mellett GPC-vel is megvizsgáltam. Egy polimer molekulatömeg és annak eloszlásának vizsgálhatósága kiemelt jelentőséggel bír egy vizsgálati módszer alkalmazhatóságának szempontjából. A MS-sel és GPC-vel meghatározott molekulatömegek a **9. táblázatban** találhatóak.

9. táblázat A vizsgált poliizobutilén származékok számátlag molekulatömege és polidiszperzitása GPC és ESI-MS módszerrel.

Minta	M_n (GPC) (g/mol)	M_w/M_n (GPC)	M_n (MS) (g/mol)	M_w/M_n (MS)
3a	2160	1.40	1190	1.04
3b	2020	1.33	1390	1.04
3c	870	1.11	890	1.03
4	1200	1.09	1170	1.03
5	670	1.12	960	1.01

A **9. táblázatból** jól látszik, hogy a nagyobb molekulatömegű **3a** és **3b** polimerek esetében a két módszerrel meghatározott számátlag molekulatömeg

között az eltérés jelentős. Fontos megjegyezni, hogy ezeknek a származékoknak a polidiszperzitása is nagyobb, mint a többi poliizobutilénnek. Ez jelentősen befolyásolja a tömegspektrumot, mivel ekkor a tömeg diszkriminancia hatás jobban érvényesül. A kisebb molekulatömegű láncok nagyobb hatásfokkal ionizálódnak, így azokat sokkal érzékenyebben detektáljuk, mint a nagyobb molekulatömegű frakciót. Ezáltal az ESI-MS körülmények között a mért számátlag molekulatömeg széles molekulatömeg eloszlású polimerek esetében kisebb lesz, mint a valós. Ezzel szemben a többi poliizobutilén (3c, 4, 5) ESI-MS-sel és GPC-vel mért számátlag molekulatömege között jó egyezés található. A 5 polimer esetében a tömegspektrometriásan meghatározott M_n érték nagyobb, mint a valós. Ez azzal magyarázható, hogy a kis molekulatömegű láncokkal képzett addukt ionok disszociációja már az ionforrásban vagy az ütközési cellában való áthaladáskor lejátszódott, ezáltal azok nem érik el a detektort.

5. Összefoglalás

Munkám során ESI körülmények között keletkező noszkapin és hidrasztin dimerek addukt ionjainak tandem tömegspektrometriás vizsgálatát végeztem el királis megkülönböztetés céljából. Ezek a vegyületek két kiralitás centrummal rendelkeznek. A dimer addukt ionokat pozitív ionmódban vizsgáltam, ionizáló ágensként Li^+ , Na^+ , K^+ és Cs^+ iont használtam. A dimerek disszociációja már alacsony ütközési energia használata mellett lejátszódott. Megállapítottam, hogy a dimerek fragmentációjának egyetlen lépése azok disszociációja (Li^+ ion esetében további fragmentáció is lejátszódik). A fragmentáció energiaszintjének vizsgálatával felvettem a komponensek SY görbéit, amelyek alapján illesztéssel meghatároztam azok karakterisztikus ütközési energiáit (CE_{50}). A királis megkülönböztetést a karakterisztikus ütközési energia alapján végeztem el. A diasztereomerek homodimereinek a CE_{50} értékei között jelentős különbséget találtam, viszont az enantiomer párok ilyen módon nem megkülönböztethetők.

Ahhoz, hogy a sztereoizomerek CE_{50} értékei között tovább növeljem a különbséget királis segédreagenst használtam. A segédreagens L-, D-lizin és L-, D-tirozin volt. A heterodimerek fragmentációja során szintén csak a dimerek disszociációja volt jellemző, de termékionként csak a noszkapin és hidrasztin jelent meg. A heterodimerek vizsgálatával már az enantiomer párok CE_{50} értékei között is jelentős különbség található. Továbbá a heterodimerek felhasználhatóak enantiomer tisztaság meghatározására is, mivel keverékek CE_{50} értékei és az enantiomer felesleg között lineáris összefüggést találtam.

A homodimerek kötési energiáinak meghatározására egy ütközési modellt használtam, amellyel kiszámolható a fragmentáció aktiválási

energiája. Ezeket az eredményeket kvantumkémiai számításokkal is alátámasztottam.

Munkám további részében megvizsgáltam a DART ionforrás alkalmazhatóságát poliizobutilének (olefin telekelikus, klór telekelikus és szukcinsav anhidrid végcsoporttal rendelkező) vizsgálatára. Megállapítottam, hogy a pozitív és negatív ionmód egyaránt alkalmas ezeknek a polimereknek az ionizációjára. A polimerek ionizációjához segédreagensként ammónium kloridot használtam. Negatív ionmódban klorid addukt $[M+Cl]^-$ ionok képződtek, kivéve a PIBSA polimert, amely deprotonált formában $[M-H]^-$ jelent meg. Meghatároztam, hogy negatív ionmódban akár 1000 Da tömegű polimerek is ionizálhatóak, viszont ezek az addukt ionok fragmentációs vizsgálatokra nem alkalmasak. Pozitív ionmódban ammónium ionnal ionizálva jelentős mértékű fragmentációs folyamatok voltak megfigyelhetőek. Továbbá oxidációs reakciók is lejátszódtak, amelyek eredményeképpen kialakultak az $[M+O+NH_4]^+$ $[M+2O+NH_4]^+$ addukt ionok. Pozitív ionmódban a PIBSA polimert nem sikerült detektálni. Elvégeztem az ammónium ionnal képzett addukt ionok fragmentációs vizsgálatát és javaslatot tettem azok fragmentációs útvonalára. Emellett a fragmentáció alapján meghatároztam, hogy az oxidáció minden esetben a lánc végén található olefin csoportokon játszódott le. Megállapítottam, hogy a DART-MS tömegspektrumokon mért számátlag molekulatömeg kisebb, mint a valós (APPI-(-)MS) alapján érték. Ennek tanulmányozására megvizsgáltam a hőmérséklet hatását a mért molekulatömegekre és annak eloszlására, továbbá kidolgoztam egy modellt, ami értelmezi a mért molekulatömeg eltérését a valós értéktől.

Kimutattam, hogy klorid- és nitrácionokkal kis molekulatömegű poliizobutilének, mint a klór telekelikus, az olefin telekelikus, a hidroxil telekelikus, a klór terminált és a metil terminált poliizobutilének

elektroporlasztásos körülmények között ionizálhatóak és karakterizálhatóak. Ezek a vizsgálatok kiterjeszttek az ESI ionforrás alkalmazhatóságát apoláris polimerekre.

Kimutattam, hogy az ESI ionizációhoz szükséges, hogy az alkalmazott oldószer poláris karakterű legyen a töltött cseppek keletkezésének érdekében. Ezzel ellentétben az apoláris karakterű poliizobutilének inkább apoláris oldószerekben oldódnak. Ezért megvizsgáltam az oldószer összetételének hatását a kapott jelre a hidroxil telekelikus és klór terminált poliizobutilének esetében. Oldószer elegyként diklórmétán/aceton elegyét használtam 0-90% acetontartalom között. Kis acetontartalom (<20%) esetében csak nagyon kis intenzitású jelet kaptam, viszont növelve az acetontartalmat a hidroxil telekelikus polimer sorozatának intenzitása folyamatosan emelkedett, amíg a klór terminált származék intenzitása 60 V/V% acetontartalomnál maximumot ért el. Ez a jelenség a két poliizobutilén oldhatóság közötti különbségével magyarázható.

Emellett tanulmányoztam a keletkező addukt ionok stabilitását azok ütközés indukált disszociációjával, MS és MS/MS módban is. Megállapítottam, hogy a fragmentáció egyetlen lépése az addukt ion disszociációja a semleges polimerré és az anionná. MS módban növelve az ütközési energiát a mért számátlag molekulatömeg is egyre növekedett, ami azért következett be, mert a kisebb polimer láncokból képződött addukt ionok disszociációja kisebb energiánál játszódott, mint a nagyobb méretűeké, mivel azok rezgési szabadsági foka nagyobb. Megállapítottam, hogy az $[M+Cl]^-$ addukt ionok disszociációs energiája nagyobb, mint az $[M+NO_3]^-$ addukt ionoké. Ezt további MS/MS vizsgálatokkal is alátámasztottam. Ezzel szemben ekvimoláris mennyiségben alkalmazva a NO_3^- és Cl^- ionokat az $[M+NO_3]^-$ addukt ionok intenzitása 3-4-szer nagyobb, mint a megfelelő

$[M+Cl]^-$ addukt ionoké. Az addukt ionok stabilitásának tanulmányozásához kvantumkémiai számításokat is végeztem.

Az ESI-MS módszerrel meghatározott számátlag molekulatömegek jól egyeztek a valós molekulatömeggel (GPC) akkor, ha a vizsgált polimer polidiszperzitása kicsi. Ha ez nem teljesül, akkor az a tény, hogy a kisebb molekulatömegű láncok könnyebben ionizálhatók már jelentős mértékben befolyásolja a mért molekulatömeg eloszlást.

6. Summary

Noscapine and hydrastine stereoisomers with two chirality centres were distinguished based on the energy dependent fragmentation of their dimers. The homo- and heterodimers of the stereoisomers were generated in the ESI ion source. I determined the characteristic collision energies for all types of dimers studied and I utilized those for the differentiation of the stereoisomers. For the generation of dimers four cations were applied (Li^+ , Na^+ , K^+ and Cs^+). The heterodimers of the noscapine and hydrastine were formed with tyrosine and lysine. I proved that the homodimers are suitable for the differentiation of the diastereomers. Using of the chiral selectors the difference between the CE_{50} values increased and the enantiomer pairs of noscapine and hydrastine could be differentiated. Additionally, linear relationship was found between the stereoisomer composition and the characteristic collision energies. Thus further information could be obtained on the stereoisomeric composition, which could be determined with good accuracy.

Furthermore, linear correlation was found between the CE_{50} values and the reciprocal of the ion radius of the cation, which was in good agreement with the result of DFT calculations.

It could be concluded, that the tandem mass spectrometric method was capable of identifying the noscapine and hydrastine stereoisomers and determining the stereoisomeric composition. In addition, this tandem mass spectrometric approach can be extended to other classes of stereoisomeric compounds.

In the second part of my work I investigated three different polyisobutylene derivatives in both the positive and negative ion modes of DART-MS. In order to produce the chlorinated and ammoniated adduct ions

NH₄Cl as an auxiliary reagent was applied. I found that the DART-MS in negative ion mode was capable of studying the intact polymer chains of chlorine and olefin telechelic polyisobutylenes with chloride ion however, these adduct ions were not suitable for tandem mass spectrometric measurements. The PIBSA polymer was detected as deprotonated ion, [M-H]⁻.

In contrast, in positive ion mode significant fragmentation and oxidation processes occurred generating the [M+O+NH₄]⁺ [M+2O+NH₄]⁺ series. Hence, important structural information could be obtained from the MS/MS on the position of the bifunctional initiator and the “arm-length” distribution in the polymer.

A simple model based on the Clausius-Clapeyron equation was proposed to interpret the number average molecular weight and its distribution observed in the DART-MS. Knowing the value of b constant and the relative concentrations of the polymers the number average molecular weight and the molecular weight distribution in the DART-MS spectra can be predicted.

I showed that polyisobutylene (PIB) derivatives having different end-groups could be ionized under electrospray conditions in negative ion mode, independently of the presence and absence of aromatic initiator moiety, with the formation of [M+Cl]⁻ and [M+NO₃]⁻ adduct ions. This finding extended the capability of ESI-MS to the analysis of non-polar polymers and makes this method valuable when other ion-sources more appropriate for the investigation of non-polar compounds such as APPI-MS are not available. However, to obtain good quality ESI-MS spectra in the negative mode solvent mixtures containing polar solvent were necessary. I determined that the dichloromethane-acetone mixture was suitable for the ionization of many

types of polyisobutylene derivatives. Ethanol and 2-propanol gave further possibilities. Applying ethanol the series of the dimers of the hydroxyl telechelic polyisobutylene with NaCl_2^- ion were detected.

I investigated the collision induced dissociation of the generated adduct ions in the normal MS and MS/MS modes. I determined that the only fragmentation step was the dissociation of the anion from the polymer chain. Furthermore, the result showed that the adduct ions suffered significant fragmentation at relatively low collision energies and this finding was further supported by high level quantum chemical calculations. Thus, the low molecular weight fraction of the adduct ions may have decomposed during the transmission, while the higher molecular weight part can survive owing to DOF effect, causing an apparent increase in the value of M_n . On the other hand, polyisobutylene derivatives with higher polydispersities ($M_w/M_n > 1.3$) could also be analyzed by ESI-MS, but the M_n value obtained by ESI-MS spectrum was lower than those obtained by GPC. The energy-dependent CID MS and MS/MS measurements showed that bond dissociation energy for the $[\text{PIB}+\text{Cl}]^-$ was higher than for the $[\text{PIB}+\text{NO}_3]^-$ ion. This is in line with the results of high level quantum chemical calculations. Despite of this fact, PIBs with NO_3^- ion yielded ESI-MS spectra of higher quality than with Cl^- ion.

7. Tudományos publikációk

I A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények:

1. **T. Nagy**, Á. Kuki, B. Antal, L. Nagy, M. Purgel, A. Sipos, M. Nagy, M. Zsuga and S. Kéki, *Chiral differentiation of the noscapine and hydrastine stereoisomers by electrospray ionization tandem mass spectrometry*, *Journal of Mass Spectrometry*, 50, (1), 240-246, 2015 IF:2.38
2. L. Nagy, **T. Nagy**, Gy. Deák, Á. Kuki, B. Antal, M. Zsuga and S. Kéki, *Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry (DART-MS) of Highly Non-polar Low Molecular Weight Polyisobutylenes*, *Journal of Mass Spectrometry*, 50, (9), 1071-1078, 2015 IF:2.38
3. L. Nagy, **T. Nagy**, Gy. Deák, Á. Kuki, M. Purgel, M. Narmandakh, B. Iván, M. Zsuga and S. Kéki, *Can non-polar polyisobutylenes be measured by electrospray ionization mass spectrometry? Anion-attachment proved to be an appropriate method*, *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 27, (3), 432-442, 2016 IF: 2.95

II A disszertációhoz kapcsolódó konferencia előadások

1. Nagy T., Kuki Á., Nagy L., Zsuga M., Kéki S., *Több kiralitás centrumot tartalmazó vegyület, a noszkapin, izomereinek megkülönböztetése tandem tömegspektrometriás módszerrel*, XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia Nagybánya, 2013.
2. Antal B., Kuki Á., Nagy T., Nagy L., Purgel M., Sipos A., Nagy M., Zsuga M., Kéki S.: *Az ESI körülmények között képződött noszkapin dimerek fragmentációjának az aktiválási energiájának becslése tandem tömegspektrometriás módszerrel*, XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, Románia 2014.
3. Nagy L., Nagy T., Deák Gy., Kuki Á., Antal B., Zsuga M., Kéki S.: *Kis molekulatömegű apoláros polimerek vizsgálata DART ionizációs körülmények között*, XXI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíksomlyó, Románia 2015

4. T. Nagy, L. Nagy, Gy. Deák, Á. Kuki, M. Purgel, M. Narmandakh, B. Iván, M. Zsuga, S. Kéki, Application of electrospray ionization mass spectrometry for the characterization of non-polar polymers, I. Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Romania 2016

III Az értekezésben nem tárgyalt közlemények:

1. L. Nagy, Á. Kuki, T. Nagy, A. Mándi, Gy. Deák, M. Nagy, Gy. Batta, M. Zsuga and S. Kéki, Collision-induced dissociation study of isosilychristin, a constituent of Silymarin, *Rapid Communications of Mass Spectrometry*, 27, (12), 1413-1416, 2013 IF: 2.25
2. Á. Kuki, L. Nagy, T. Nagy, M. Zsuga, S. Kéki, Arm-length distribution in four-arm star-propoxylated ethylenediamine polyol by tandem massspectrometry, *Journal of MassSpectrometry*, 48, (10), 1125-1127, 2013 IF: 2.38
3. D. Nagy, T. Nagy, A. Balogh, Cs. Falussy, J. Posta, Atomization of Cadmium Compounds Under Reactive and Inert High-Temperature Environment with Stationary Sample Introduction, *Applied Spectroscopy*, 68, (03), 272-279, 2014IF: 1.88
4. S. Banerjee, R. Tripathy, D. Cozzens, T. Nagy, S. Keki, M. Zsuga, R. Faust, Photoinduced Smart, Self-Healing Polymer Sealant for Photovoltaics, *Applied Material & Interfaces*, 7, (3), 2064-2072, 2015 IF: 6.72
5. Á. Kuki, L. Nagy, T. Nagy, M. Zsuga, S. Kéki, Detection of nicotine as an indicator of tobacco smoke by direct analysis in real time (DART) tandem mass spectrometry, *Atmospheric Environment*, 100, 74-77, 2015 IF: 3.28
6. T. Nagy, B. Antal, K. Czifrák, I. Papp, J. Karger-Kocsis, M. Zsuga, S. Kéki, New insight into the kinetics of diisocyanate-alcohol reactions by high performance liquid chromatography and mass spectrometry, *Journal of Applied Polymer Science*, 132, (25), 2015 IF: 1.77
7. G. Damache, P. Albu, A. Ardelean, G. Ardelean, D. Ardelean, M. Horge, T. Nagy, M. Braun, M. Zsuga, S. Kéki, M. Costache, A. Dinischiotu, Histopatological alterations and oxidative stress in liver and kidney of *Leuciscus cephalus* following exposure to heavymetals in the Tur River, North Western Romania, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 119, 198-205, 2015 IF: 2.76

8. G. Shemirani, Á. Kuki, L. Nagy, **T. Nagy**, M. Zsuga, S. Kéki, *Electrospray ionization tandem mass spectrometry of the star-shaped propoxylated diethylenetriamine polyols*, *Journal of Mass Spectrometry*, 50, (7), 914-917, 2015 IF: 2.38
9. **T. Nagy**, B. Antal, A. Dékány-Adamozcky, J. Karger-Kocsis, M. Zsuga, S. Kéki, *Uncatalyzed reactions of 4,4'-diphenylmethane-diisocyanate with polymer polyols as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry*, *Royal Society of Chemistry Advances*, 6, 47023-47032, 2016 IF: 3,84
10. B. Antal, Á. Kuki, L. Nagy, **T. Nagy**, M. Zsuga, S. Kéki, *Rapid detection of hazardous chemicals in textiles by direct analysis in real-time mass spectrometry (DART-MS)*, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2016 DOI: 10.1007/s00216-016-9603-z IF:3,13

IV A disszertációhoz nem kapcsolódó konferencia előadások

1. **T. Nagy**, Á. Kuki, L. Nagy, Gy. Deák, M. Nagy, Gy. Batta, M. Zsuga, S. Kéki, *Characterization of isosilychristin by tandem mass spectrometry The XIVth International Symposium of „Young People and Multidisciplinary Research” Timisoara, 2012*
2. **Nagy T.**, Kuki Á., Nagy L., Deák Gy., Nagy M., Batta G., Zsuga M., Kéki S., *A máriatövis egy kevésbé ismert alkotórészének, az izoszilikrisztinnak a karakterizálása XVIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Félxfürdő, 2012*
3. **T. Nagy**, Á. Kuki, L. Nagy, Gy. Deák, M. Nagy, Gy. Batta, M. Zsuga, S. Kéki, *Fragmentation of isosilychristin under electrospray condition, Academic Days of “VasileGoldis” Western University of Arad, Arad, 2013*
4. Kuki Á., Nagy L., **Nagy T.**, Zsuga M., Kéki S., *Négykarú propoxilált etilén-diamin karhosszúság eloszlásának vizsgálata tandem tömegspektrometriával, XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Nagybánya, 2013.*
5. Nagy L., Kuki Á., **Nagy T.**, Zsuga M., Kéki S., *Poliizobutilén polimerek szukcinsav-anhidriddel képzett származékainak karakterizálása atmoszférikus nyomású fotoionizációs körülmények között, XIX. Nemzetközi Vegyészkonferencia Nagybánya, 2013.*

6. S. Banarjee, R. Tripathy, D. Cozzens, T. Nagy, S. Kéki, M. Zsuga, R. Faust, Smart, self-healing coatings, *Smart Functional Materials for Shaping Our Future*, Debrecen 2014.
7. Nagy T., Nagy L., Kuki Á., Szabó K., Sipos A., Zsuga M., Kéki S.: A noszkapin és noszkapin származékok fragmentációjának vizsgálata ESI-MS/MS módszerrel, XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2014.
8. Kuki Á., Nagy L., Nagy T., Zsuga M., Kéki S., Dohányfüst és dohányfüst-maradék analízise valós idejű közvetlen analízis ionizációs (DART) tandem tömegspektrometriával, XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2014.
9. Nagy L., Kuki Á., Nagy T., Zsuga M., Kéki S., Apoláris polimerek karakterizálása atmoszférikus nyomású fotoionizációs körülmények között, XX. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Kolozsvár, 2014.
10. Antal B., Kuki Á., Nagy L., Nagy T., Zsuga M., Kéki S., A római kömény, a fűszerkömény és az édeskömény gyors elemzése valós idejű közvetlen analízis alkalmazásával, XXI. Nemzetközi Vegyészkonferencia, Csíksomlyó, 2015
11. Nagy T., Kuki Á., Nagy L., Zsuga M., Kéki S., Az ötkarú propoxilált dietiléntriamin hosszúság szerinti kareloszlásának meghatározása tandem tömegspektrometriás módszerrel, XXI. Nemzetközi vegyészkonferencia, Csíksomlyó, 2015
12. B. Antal, Á. Kuki, L. Nagy, T. Nagy, M. Zsuga, S. Kéki, Toxic Compounds in textiles identified by direct analysis in real time mass spectrometry (DART-MS), I. Young Researchers' International Conference on Chemistry and Chemical Engineering, Romania 2016

8. Irodalom jegyzék

1. Griffiths, J., *A Brief History of Mass Spectrometry*. Analytical Chemistry, 2008. **80**(15): p. 5678-5683.
2. Kind, T. and O. Fiehn, *Metabolomic database annotations via query of elemental compositions: Mass accuracy is insufficient even at less than 1 ppm*. BMC Bioinformatics, 2006. **7**(1): p. 1-10.
3. Kim, S., R.P. Rodgers, and A.G. Marshall, *Truly "exact" mass: Elemental composition can be determined uniquely from molecular mass measurement at ~0.1 mDa accuracy for molecules up to ~500 Da*. International Journal of Mass Spectrometry, 2006. **251**(2-3): p. 260-265.
4. Yamashita, M. and J.B. Fenn, *Electrospray ion source. Another variation on the free-jet theme*. The Journal of Physical Chemistry, 1984. **88**(20): p. 4451-4459.
5. Kobarle, P. and U.H. Verkerk, *On the Mechanism of Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESIMS)*, in *Electrospray and MALDI Mass Spectrometry*. 2010, John Wiley & Sons, Inc. p. 1-48.
6. Fenn, J., M. Mann, C. Meng, S. Wong, and C. Whitehouse, *Electrospray ionization for mass spectrometry of large biomolecules*. Science, 1989. **246**(4926): p. 64-71.
7. Pan, H., *A non-covalent dimer formed in electrospray ionisation mass spectrometry behaving as a precursor for fragmentations*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2008. **22**(22): p. 3555-3560.
8. Müller, C., B. Kanawati, T.M. Rock, S. Forcisi, F. Moritz, and P. Schmitt-Kopplin, *Dimer ion formation and intermolecular fragmentation of 1,2-diacylglycerols revealed by electrospray ionization Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry for more comprehensive lipid analysis*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2014. **28**(15): p. 1735-1744.
9. Lorenz, S.A., P.M. Bigwarfe Jr, S.V. Balasubramanian, G.J. Fetterly, R.M. Straubinger, and T.D. Wood, *Noncovalent dimerization of paclitaxel in solution: Evidence from electrospray ionization mass spectrometry*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2002. **91**(9): p. 2057-2066.
10. Cody, R.B., J.A. Laramée, and H.D. Durst, *Versatile New Ion Source for the Analysis of Materials in Open Air under Ambient Conditions*. Analytical Chemistry, 2005. **77**(8): p. 2297-2302.
11. Gross, J.H., *Direct analysis in real time—a critical review on DART-MS*. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2014. **406**(1): p. 63-80.
12. Robb, D.B., T.R. Covey, and A.P. Bruins, *Atmospheric Pressure Photoionization: An Ionization Method for Liquid Chromatography–Mass Spectrometry*. Analytical Chemistry, 2000. **72**(15): p. 3653-3659.

13. Syage, J.A., M.D. Evans, and K.A. Hanold, *Photoionization mass spectrometry*. American Laboratory, 2000. **32**(24): p. 24-29.
14. Edmond de, H. and S. Vincent, *Mass Spectrometry Principles and Applications*. 2007: Jhon Wiley & Sons.
15. Karas, M., D. Bachmann, U. Bahr, and F. Hillenkamp, *Matrix-assisted ultraviolet laser desorption of non-volatile compounds*. International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes, 1987. **78**: p. 53-68.
16. Karas, M. and F. Hillenkamp, *Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10,000 daltons*. Analytical Chemistry, 1988. **60**(20): p. 2299-2301.
17. Tanaka, K., H. Waki, Y. Ido, S. Akita, Y. Yoshida, T. Yoshida, and T. Matsuo, *Protein and polymer analyses up to m/z 100 000 by laser ionization time-of-flight mass spectrometry*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 1988. **2**(8): p. 151-153.
18. Schriemer, D.C. and L. Li, *Detection of High Molecular Weight Narrow Polydisperse Polymers up to 1.5 Million Daltons by MALDI Mass Spectrometry*. Analytical Chemistry, 1996. **68**(17): p. 2721-2725.
19. McLafferty, F., *Tandem mass spectrometry*. Science, 1981. **214**(4518): p. 280-287.
20. Ma, Y.L., Q.M. Li, H. Van den Heuvel, and M. Claeys, *Characterization of flavone and flavonol aglycones by collision-induced dissociation tandem mass spectrometry*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 1997. **11**(12): p. 1357-1364.
21. Han, X. and R.W. Gross, *Structural determination of picomole amounts of phospholipids via electrospray ionization tandem mass spectrometry*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 1995. **6**(12): p. 1202-1210.
22. Biemann, K. and H. Scoble, *Characterization by tandem mass spectrometry of structural modifications in proteins*. Science, 1987. **237**(4818): p. 992-998.
23. Nagy, L., Á. Kuki, K. Szabó, A. Sipos, M. Zsuga, and S. Kéki, *Fragmentation study of noscapine derivatives under electrospray conditions*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2014. **28**(7): p. 822-828.
24. Hunt, D.F., J.R. Yates, J. Shabanowitz, S. Winston, and C.R. Hauer, *Protein sequencing by tandem mass spectrometry*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1986. **83**(17): p. 6233-6237.
25. Nesvizhskii, A.I., A. Keller, E. Kolker, and R. Aebersold, *A Statistical Model for Identifying Proteins by Tandem Mass Spectrometry*. Analytical Chemistry, 2003. **75**(17): p. 4646-4658.
26. Dančík, V., T.A. Addona, K.R. Clauser, J.E. Vath, and P.A. Pevzner, *De Novo Peptide Sequencing via Tandem Mass Spectrometry*. Journal of Computational Biology, 1999. **6**(3-4): p. 327-342.

27. Dawson, P.H., *Quadrupole mass analyzers: Performance, design and some recent applications*. Mass Spectrometry Reviews, 1986. **5**(1): p. 1-37.
28. Sleno, L. and D.A. Volmer, *Ion activation methods for tandem mass spectrometry*. Journal of Mass Spectrometry, 2004. **39**(10): p. 1091-1112.
29. Johnson, A.R. and E.E. Carlson, *Collision-Induced Dissociation Mass Spectrometry: A Powerful Tool for Natural Product Structure Elucidation*. Analytical Chemistry, 2015. **87**(21): p. 10668-10678.
30. Bakhtiar, R. and Z. Guan, *Electron Capture Dissociation Mass Spectrometry in Characterization of Peptides and Proteins*. Biotechnology Letters, 2006. **28**(14): p. 1047-1059.
31. Coon, J.J., J. Shabanowitz, D.F. Hunt, and J.E.P. Syka, *Electron Transfer Dissociation of Peptide Anions*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2005. **16**(6): p. 880-882.
32. Kuki, Á., B. Biri, L. Nagy, G. Deák, J. Kalmár, A. Mándi, M. Nagy, M. Zsuga, and S. Kéki, *Collision induced dissociation study of the major components of silymarin*. International Journal of Mass Spectrometry, 2012. **315**: p. 46-54.
33. Kuki, Á., G. Shemirani, L. Nagy, B. Antal, M. Zsuga, and S. Kéki, *Estimation of Activation Energy from the Survival Yields: Fragmentation Study of Leucine Enkephalin and Polyethers by Tandem Mass Spectrometry*. Journal of The American Society for Mass Spectrometry, 2013. **24**(7): p. 1064-1071.
34. Drahos, L. and K. Vékey, *MassKinetics: a theoretical model of mass spectra incorporating physical processes, reaction kinetics and mathematical descriptions*. Journal of Mass Spectrometry, 2001. **36**(3): p. 237-263.
35. Baerco, T. and P.M. Mayerfn, *Statistical Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus quasiequilibrium theory calculations in mass spectrometry*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 1997. **8**(2): p. 103-115.
36. Burlingame, A.L., R.K. Boyd, and S.J. Gaskell, *Mass Spectrometry*. Analytical Chemistry, 1996. **68**(12): p. 599-652.
37. Wu, L. and F.G. Vogt, *A review of recent advances in mass spectrometric methods for gas-phase chiral analysis of pharmaceutical and biological compounds*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2012. **69**: p. 133-147.
38. Wu, L., W. Andy Tao, and R.G. Cooks, *Kinetic method for the simultaneous chiral analysis of different amino acids in mixtures*. Journal of Mass Spectrometry, 2003. **38**(4): p. 386-393.
39. Hyryläinen, A.R.M., J.M.H. Pakarinen, P. Vainiotalo, G. Stájer, and F. Fülöp, *Diastereochemical Differentiation of β -Amino Acids Using Host-Guest Complexes Studied by Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2007. **18**(6): p. 1038-1045.
40. Vincenti, M. and A. Irico, *Gas-phase interactions of calixarene- and resorcinarene-cavitands with molecular guests studied by mass*

- spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2002. **214**(1): p. 23-36.
41. Shizuma, M., M. Ohta, H. Yamada, Y. Takai, T. Nakaoki, T. Takeda, and M. Sawada, *Enantioselective complexation of chiral linear hosts containing monosaccharide moieties with chiral organic amines*. *Tetrahedron*, 2002. **58**(21): p. 4319-4330.
 42. Hyryläinen, A.R.M., J.M.H. Pakarinen, E. Forró, F. Fülöp, and P. Vainiotalo, *Chiral Differentiation of Some Cyclopentane and Cyclohexane β -Amino Acid Enantiomers Through Ion/Molecule Reactions*. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2009. **20**(7): p. 1235-1241.
 43. Giles, K., J.L. Wildgoose, D.J. Langridge, and I. Campuzano, *A method for direct measurement of ion mobilities using a travelling wave ion guide*. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2010. **298**(1-3): p. 10-16.
 44. Domalain, V., V. Tognetti, M. Hubert-Roux, C.M. Lange, L. Joubert, J. Baudoux, J. Rouden, and C. Afonso, *Role of Cationization and Multimers Formation for Diastereomers Differentiation by Ion Mobility-Mass Spectrometry*. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 2013. **24**(9): p. 1437-1445.
 45. Gaucher, S.P. and J.A. Leary, *Influence of metal ion and coordination geometry on the gas phase dissociation and stereochemical differentiation of N-glycosides*. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2000. **197**(1-3): p. 139-148.
 46. Yu, C.-T., Y.-L. Guo, G.-Q. Chen, and Y.-W. Zhong, *Chiral recognition of zinc(II) ion complexes composed of bicyclo[3.3.0] octane-2,6-diol and s-naproxen probed by collisional-induced dissociation*. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2004. **15**(6): p. 795-802.
 47. Daikoku, S., T. Ako, R. Kato, I. Ohtsuka, and O. Kanie, *Discrimination of 16 Structural Isomers of Fucosyl Galactoside Based on Energy-Resolved Mass Spectrometry*. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2007. **18**(10): p. 1873-1879.
 48. Memboeuf, A., L. Jullien, R. Lartia, B. Brasme, and Y. Gimbert, *Tandem Mass Spectrometric Analysis of a Mixture of Isobars Using the Survival Yield Technique*. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, 2011. **22**(10): p. 1744-1752.
 49. Yao, Z.-P., T.S.M. Wan, K.-P. Kwong, and C.-T. Che, *Chiral Analysis by Electrospray Ionization Mass Spectrometry/Mass Spectrometry. 1. Chiral Recognition of 19 Common Amino Acids*. *Analytical Chemistry*, 2000. **72**(21): p. 5383-5393.
 50. Odian, G., *Introduction*, in *Principles of Polymerization*. 2004, John Wiley & Sons, Inc. p. 1-38.

51. Jackson, C.A. and W.J. Simonsick, *Application of mass spectrometry to the characterization of polymers*. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 1997. **2**(6): p. 661-667.
52. Kallos, G.J., D.A. Tomalia, D.M. Hedstrand, S. Lewis, and J. Zhou, *Molecular weight determination of a polyamidoamine Starburst polymer by electrospray ionization mass spectrometry*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 1991. **5**(9): p. 383-386.
53. Räder, H. and W. Schrepp, *MALDI-TOF mass spectrometry in the analysis of synthetic polymers*. Acta Polymerica, 1998. **49**(6): p. 272-293.
54. Hanton, S.D., *Mass Spectrometry of Polymers and Polymer Surfaces*. Chemical Reviews, 2001. **101**(2): p. 527-570.
55. Xu, K., A. Proctor, and D.M. Hercules, *Studies of polyisobutylene using time-of-flight secondary ion mass spectrometry (TOF-SIMS)*. International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes, 1995. **143**: p. 113-129.
56. Gruending, T., M. Guilhaus, and C. Barner-Kowollik, *Quantitative LC-MS of Polymers: Determining Accurate Molecular Weight Distributions by Combined Size Exclusion Chromatography and Electrospray Mass Spectrometry with Maximum Entropy Data Processing*. Analytical Chemistry, 2008. **80**(18): p. 6915-6927.
57. Nielen, M.W.F., *Maldi time-of-flight mass spectrometry of synthetic polymers*. Mass Spectrometry Reviews, 1999. **18**(5): p. 309-344.
58. McEwen, C.N., W.J. Simonsick, B.S. Larsen, K. Ute, and K. Hatada, *The fundamentals of applying electrospray ionization mass spectrometry to low mass poly(methyl methacrylate) polymers*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 1995. **6**(10): p. 906-911.
59. Williams, C.M., *Electrospray ionization time of flight mass spectrometry of poly(methyl methacrylate) and polystyrene using surface active quaternary ammonium salts*. 2011, East Carolina University.
60. Deery, M.J., K.R. Jennings, C.B. Jasieczek, D.M. Haddleton, A.T. Jackson, H.T. Yates, and J.H. Scrivens, *A Study of Cation Attachment to Polystyrene by Means of Matrix-assisted Laser Desorption/Ionization and Electrospray Ionization-Mass Spectrometry*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 1997. **11**(1): p. 57-62.
61. Wollyung, K.M., C. Wesdemiotis, A. Nagy, and J.P. Kennedy, *Synthesis and mass spectrometry characterization of centrally and terminally amine-functionalized polyisobutylenes*. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2005. **43**(5): p. 946-958.
62. Rivera-Tirado, E., D.J. Aaserud, and C. Wesdemiotis, *Characterization of polyisobutylene succinic anhydride chemistries using mass spectrometry*. Journal of Applied Polymer Science, 2012. **124**(4): p. 2682-2690.
63. Ji, H., N. Sato, Y. Nakamura, Y. Wan, A. Howell, Q.A. Thomas, R.F. Storey, W.K. Nonidez, and J.W. Mays, *Characterization of Polyisobutylene by*

- Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry*. *Macromolecules*, 2002. **35**(4): p. 1196-1199.
64. Kéki, S., M. Nagy, G. Deák, M. Zsuga, and P. Herczegh, *Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometric study of bis(imidazole-1-carboxylate) endfunctionalized polymers*. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2003. **14**(2): p. 117-123.
 65. Kéki, S., J. Török, L. Nagy, and M. Zsuga, *Atmospheric Pressure Photoionization Mass Spectrometry of Polyisobutylene Derivatives*. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2008. **19**(5): p. 656-665.
 66. Kéki, S., L. Nagy, Á. Kuki, and M. Zsuga, *A New Method for Mass Spectrometry of Polyethylene Waxes: The Chloride Ion Attachment Technique by Atmospheric Pressure Photoionization*. *Macromolecules*, 2008. **41**(11): p. 3772-3774.
 67. Nagy, L., V. Pálfi, M. Narmandakh, Á. Kuki, A. Nyíri, B. Iván, M. Zsuga, and S. Kéki, *Dopant-assisted atmospheric pressure photoionization mass spectrometry of polyisobutylene derivatives initiated by mono- and bifunctional initiators*. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2009. **20**(12): p. 2342-2351.
 68. Zhuang, Y., X. Cai, J. Yu, and H. Ju, *Flow injection chemiluminescence analysis for highly sensitive determination of noscapine*. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2004. **162**(2-3): p. 457-462.
 69. Gomez, M.R., L. Sombra, R.A. Olsina, L.D. Martínez, and M.F. Silva, *Development and validation of a capillary electrophoresis method for the determination of codeine, diphenhydramine, ephedrine and noscapine in pharmaceuticals*. *Il Farmaco*, 2005. **60**(1): p. 85-90.
 70. Zughaier, S.M., P. Karna, D.S. Stephens, and R. Aneja, *Potent Anti-Inflammatory Activity of Novel Microtubule-Modulating Brominated Noscapine Analogs*. *PLoS Biology*, 2010. **5**(2): p. e9165-e9165.
 71. M, m. and M. N, *Effect of noscapine, the antitussive opioid alkaloid, on bradykinin-induced smooth muscle contraction in the isolated ileum of the guinea-pig*. *Acta Physiologica Hungarica*, 2001. **88**(3-4): p. 231-237.
 72. Mahmoudian, M. and P. Rahimi-Moghaddam, *The Anti-Cancer Activity of Noscapine: A Review*. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2009. **4**(1): p. 92-97.
 73. Jhaveri, N., H. Cho, S. Torres, W. Wang, A.H. Schönthal, N.A. Petasis, S.G. Louie, F.M. Hofman, and T.C. Chen, *Noscapine inhibits tumor growth in TMZ-resistant gliomas*. *Cancer Letters*, 2011. **312**(2): p. 245-252.
 74. Su, W., L. Huang, Q. Ao, Q. Zhang, X. Tian, Y. Fang, and Y. Lu, *Noscapine sensitizes chemoresistant ovarian cancer cells to cisplatin through inhibition of HIF-1 α* . *Cancer Letters*. **305**(1): p. 94-99.
 75. Yang, Z.-R., M. Liu, X.-L. Peng, X.-F. Lei, J.-X. Zhang, and W.-G. Dong, *Noscapine induces mitochondria-mediated apoptosis in human colon cancer*

- cells *in vivo* and *in vitro*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2012. **421**(3): p. 627-633.
76. Chougule, M., A.R. Patel, P. Sachdeva, T. Jackson, and M. Singh, *Anticancer activity of Noscapine, an opioid alkaloid in combination with Cisplatin in human non-small cell lung cancer*. Lung Cancer, 2011. **71**(3): p. 271-282.
 77. Ye, K., Y. Ke, N. Keshava, J. Shanks, J.A. Kapp, R.R. Tekmal, J. Petros, and H.C. Joshi, *Opium alkaloid noscapine is an antitumor agent that arrests metaphase and induces apoptosis in dividing cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1998. **95**(4): p. 1601-1606.
 78. Gaál, G., P. Kerekes, and R. Bognár, *Über die Begleitalkaloide des Morphins, VI. Die Darstellung der Narcotin-Isomeren*. Journal für Praktische Chemie, 1971. **313**(5): p. 935-939.
 79. Mishra, R.C., P. Karna, S.R. Gundala, V. Pannu, R.A. Stanton, K.K. Gupta, M.H. Robinson, M. Lopus, L. Wilson, M. Henary, and R. Aneja, *Second generation benzofuranone ring substituted noscapine analogs: Synthesis and biological evaluation*. Biochemical Pharmacology, 2011. **82**(2): p. 110-121.
 80. Abdel-Haq, H., M.F. Cometa, M. Palmery, M.G. Leone, B. Silvestrini, and L. Saso, *Relaxant Effects of Hydrastis canadensis L. and its Major Alkaloids on Guinea Pig Isolated Trachea*. Pharmacology & Toxicology, 2000. **87**(5): p. 218-222.
 81. Guerrero, A., K. Kulbaba, and M. Bochmann, *"Highly Reactive" Poly(isobutene)s via Room Temperature Polymerization with a New Zinc-Based Initiator System*. Macromolecules, 2007. **40**(12): p. 4124-4126.
 82. Deák, G., K. Sándor, Z. Lovrity, L. Soós, J. Török, and M. Zsuga, *Műanyagok*. 2006, Debrecen: Kossuth Egyetemi Kiadó.
 83. Puskas, J.E. and G. Kaszas, *Polyisobutylene-Based Thermoplastic Elastomers: A Review*. Rubber Chemistry and Technology, 1996. **69**(3): p. 462-475.
 84. Pinchuk, L., G.J. Wilson, J.J. Barry, R.T. Schoephoerster, J.-M. Parel, and J.P. Kennedy, *Medical applications of poly(styrene-block-isobutylene-block-styrene) ("SIBS")*. Biomaterials, 2008. **29**(4): p. 448-460.
 85. Puskas, J.E. and Y. Chen, *Biomedical Application of Commercial Polymers and Novel Polyisobutylene-Based Thermoplastic Elastomers for Soft Tissue Replacement*. Biomacromolecules, 2004. **5**(4): p. 1141-1154.
 86. Krzysztof, M., *Cationic Polymerizations: Mechanisms, Synthesis & Applications*. Plastics Engineering. 1996, New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc.
 87. Taub, M.B. and R.H. Dauskardt, *Adhesion of Pressure Sensitive Adhesives with Applications in Transdermal Drug Delivery*. MRS Online Proceedings Library Archive, 2000. **662**: p. NN4.9 (6 pages).
 88. Trenor, S.R., A.E. Suggs, and B.J. Love, *Influence of penetration enhancers on the thermomechanical properties and peel strength of a poly(isobutylene)*

- pressure sensitive adhesive*. Journal of Materials Science Letters, 2002. **21**(17): p. 1321-1323.
89. Tan, H.S. and W.R. Pfister, *Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems*. Pharmaceutical Science & Technology Today, 1999. **2**(2): p. 60-69.
 90. Dávid, R., N. Miklós, Z. Miklós, and S. Kéki, *A poliizobutilén gyakorlati alkalmazásai*. Műanyag és gumi, 2013. **50**(3): p. 5.
 91. István, B. and M. Mikhail, Feldstein, *Technology of pressure-sensitive adhesives and products*. 2009, Boca Raton, London, New York: CRC Press Taylor & Francis
 92. Iván, B., K. Almdal, K. Mortensen, I. Johannsen, and J. Kops, *Synthesis, Characterization, and Structural Investigations of Poly(ethyl acrylate)-I-polyisobutylene Bicomponent Conetwork*. Macromolecules, 2001. **34**(6): p. 1579-1585.
 93. Kumar, R., P. Dimitrov, K.J. Bartelson, J. Emert, and R. Faust, *Polymerization of Isobutylene by GaCl₃ or FeCl₃/Ether Complexes in Nonpolar Solvents*. Macromolecules, 2012. **45**(21): p. 8598-8603.
 94. Radhakrishnan, N., A.K. Hijazi, H. Komber, B. Voit, S. Zschoche, F.E. Kühn, O. Nuyken, M. Walter, and P. Hanefeld, *Synthesis of highly reactive polyisobutylenes using solvent-ligated manganese(II) complexes as catalysts*. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2007. **45**(23): p. 5636-5648.
 95. Vasilenko, I.V., D.I. Shiman, and S.V. Kostjuk, *Highly reactive polyisobutylenes via AlCl₃OBu₂-coinitiated cationic polymerization of isobutylene: Effect of solvent polarity, temperature, and initiator*. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2012. **50**(4): p. 750-758.
 96. Kéki, S., M. Nagy, G. Deák, A. Lévai, and M. Zsuga, *Dimethyldioxirane as a new and effective oxidation agent for the epoxidation of α,ω -di(isobutenyl)polyisobutylene: A convenient synthesis of α,ω -di(2-methyl-3-hydroxypropyl)-polyisobutylene*. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2002. **40**(22): p. 3974-3986.
 97. Iván, B., J.P. Kennedy, and V.S.C. Chang, *New telechelic polymers and sequential copolymers by polyfunctional initiator-transfer agents (inifers). VII. Synthesis and characterization of α,ω -di(hydroxy)polyisobutylene*. Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition, 1980. **18**(11): p. 3177-3191.
 98. Kaszas, G., J.E. Puskas, J.P. Kennedy, and C.C. Chen, *Electron-Pair Donors in Carbocationic Polymerization. III. Carbocation Stabilization by External Electron-Pair Donors in Isobutylene Polymerization*. Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry, 1989. **26**(8): p. 1099-1114.

99. P, K., G. P, and B. Gy, *Elimination of phenolic hydroxyl group: Conversion of (-)- α -narcotine into (-)- β -hydrastine*. Acta Chimica Hungarica, 1980. **103**: p. 3.
100. Wickens, J.R., R. Sleeman, and B.J. Keely, *Atmospheric pressure ionisation mass spectrometric fragmentation pathways of noscapine and papaverine revealed by multistage mass spectrometry and in-source deuterium labelling*. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2006. **20**(3): p. 473-480.
101. Kertesz, T.M., L.H. Hall, D.W. Hill, and D.F. Grant, *CE50: Quantifying Collision Induced Dissociation Energy for Small Molecule Characterization and Identification*. Journal of the American Society for Mass Spectrometry, 2009. **20**(9): p. 1759-1767.
102. Sawada, M., Y. Okumura, H. Yamada, Y. Takai, S. Takahashi, T. Kaneda, K. Hirose, and S. Misumi, *Cross-chiral examinations of molecular enantioselective recognition by fast atom bombardment mass spectrometry: Host-guest complexations between chiral crown ethers and chiral organic ammonium ions*. Organic Mass Spectrometry, 1993. **28**(12): p. 1525-1528.
103. Dimitrov, P., J. Emert, J. Hua, S. Keki, and R. Faust, *Mechanism of Isomerization in the Cationic Polymerization of Isobutylene*. Macromolecules, 2011. **44**(7): p. 1831-1840.
104. Puskas, I. and S. Meyerson, *Anomalous carbon numbers in cationic oligomers of propylene and butylenes*. The Journal of Organic Chemistry, 1984. **49**(2): p. 258-262.
105. Chickos, J.S. and J.A. Wilson, *Vaporization Enthalpies at 298.15 K of the n-Alkanes from C21 to C28 and C30*. Journal of Chemical & Engineering Data, 1997. **42**(1): p. 190-197.
106. Chickos, J.S. and W. Hanshaw, *Vapor Pressures and Vaporization Enthalpies of the n-Alkanes from C21 to C30 at T = 298.15 K by Correlation Gas Chromatography*. Journal of Chemical & Engineering Data, 2004. **49**(1): p. 77-85.
107. Chickos, J. and D. Lipkind, *Hypothetical Thermodynamic Properties: Vapor Pressures and Vaporization Enthalpies of the Even n-Alkanes from C78 to C92 at T = 298.15 K by Correlation-Gas Chromatography*. Journal of Chemical & Engineering Data, 2008. **53**(10): p. 2432-2440.
108. Piacente, V., D. Fontana, and P. Scardala, *Enthalpies of Vaporization of a Homologous Series of n-Alkanes Determined from Vapor Pressure Measurements*. Journal of Chemical & Engineering Data, 1994. **39**(2): p. 231-237.
109. Chickos, J.S., H. Zhao, and G. Nichols, *The vaporization enthalpies and vapor pressures of fatty acid methyl esters C18, C21 to C23, and C25 to C29 by*

- correlation – gas chromatography*. *Thermochimica Acta*, 2004. **424**(1–2): p. 111-121.
110. De La Mora, J.F. and I.G. Loscertales, *The current emitted by highly conducting Taylor cones*. *Journal of Fluid Mechanics*, 1994. **260**: p. 155-184.
111. David R. Lide, *Handbook of Chemistry and Physics*. 2005, Boca Raton: CRC.