

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **221159**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **399632**

(51) Int.Cl.

**C08G 63/91 (2006.01)**

**C08G 63/664 (2006.01)**

(22) Data zgłoszenia: **22.06.2012**

---

(54) **Sposób wytwarzania funkcjonalizowanych makromonomerów  
polihydroksyalkanianowych**

---

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

**23.12.2013 BUP 26/13**

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

**29.02.2016 WUP 02/16**

(73) Uprawniony z patentu:

**CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH  
I WĘGLOWYCH POLSKIEJ AKADEMII NAUK,  
Zabrze, PL**

**POLITECHNIKA ŚLĄSKA, Gliwice, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**MAREK KOWALCZUK, Zabrze, PL**

**PIOTR KURCOK, Gliwice, PL**

**MICHAŁ MICHALAK, Danków, PL**

**JAN ZAWADIAK, Gliwice, PL**

**ADAM A. MAREK, Ruda Śląska, PL**

(74) Pełnomocnik:

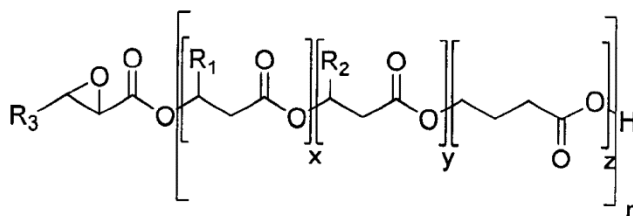
**rzecz. pat. Iwona Brodowska**

---

**PL 221159 B1**

## Opis wynalazku

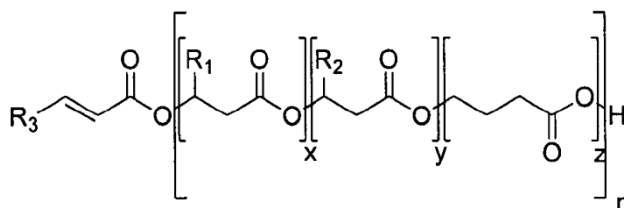
Przedmiotem wynalazku jest metoda wytwarzania makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych) (PHA) posiadających grupę końcową z wbudowanym pierścieniem epoksydowym o ogólnym wzorze 1, w którym  $x$ ,  $y$ ,  $z$  i  $n$  oznaczają liczby naturalne, gdzie  $x \geq 1$ , a  $y$  i  $z \geq 0$ ,  $n \leq 120$ ;  $R_1$  i  $R_2$  są różne, a  $R_3$  jest takie same jak  $R_1$  lub  $R_2$  i oznaczają grupę o wzorze  $C_mH_{2m+1}$ , gdzie  $m=1-18$ , dla zastosowania do wytwarzania koniugatów substancji biologicznie aktywnych posiadających grupy zdolne do reakcji z ugrupowaniem epoksydowym, zwłaszcza aminowe, tiolowe, hydroksylowe, bezwodnikowe lub karboksylowe, oraz w syntezie polimerów o zróżnicowanej architekturze łańcucha.



wzór 1

Poli(3-hydroksyalkaniany) (PHA), są naturalnymi poliestrami, które są syntezowane jako materiał zapasowy przez wiele organizmów prokariotycznych. Najbardziej rozpowszechnionym PHA jest poli([R]-3-hydroksyamaślan) (nPHB). W organizmach eukariotycznych nPHB wykorzystywany jest do budowy kanałów jonowych w błonach komórkowych. Z kolei amorficzny poli([R,S]-3-hydroksyamaślan) (aPHB) może być między innymi otrzymywany na drodze anionowej polimeryzacji z otwarciem pierścienia  $\beta$ -butyrolaktonu (BL). Zarówno PHB jak i produkty jego degradacji są biokompatybilne. Produkty wykonane z tych materiałów, jak również koniugaty substancji bioaktywnych z tym polimerem potencjalnie mogą być stosowane w medycynie. (Pidubnyak V., Kurcok P., Matuszowicz A., Głowała M., Fiszer-Kierzkowska A., Jedliński Z., Juzwa M., Krawczyk Z. *Biomaterials* 2004, 25, 5271; M. Juzwa, A. Rusin, B. Zawidlak-Węgrzyńska, Z. Krawczyk, I. Obara, Z. Jedliński *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 1785; B. Zawidlak-Węgrzyńska, M. Kawalec, I. Bosek, M. Juzwa, G. Adamus, A. Rusin, P. Filipczak, M. Głowała-Kosińska, K. Wolańska, Z. Krawczyk, P. Kurcok *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 1833).

Degradacja poli(3-hydroksyalkanianów) zgodnie z mechanizmem E1cB (Zgłoszenie patentowe PCT/IT2008/000646) prowadzi do otrzymania produktów posiadających grupy końcowe zawierające podwójne wiązanie, jak pokazano we wzorze 2, w którym  $x$ ,  $y$ ,  $z$  i  $n$  oznaczają liczby naturalne, gdzie  $x \geq 1$ , a  $y$  i  $z \geq 0$ ,  $n \leq 120$ ;  $R_1$  i  $R_2$  są różne a  $R_3$  jest takie same jak  $R_1$  lub  $R_2$  i oznaczają grupę o wzorze  $C_mH_{2m+1}$ , gdzie  $m=1-18$ , które ze względu na swoją budowę jest stosunkowo mało reaktywne. Tak otrzymane produkty, zawierające grupy końcowe posiadające podwójne wiązanie, mają relatywnie ograniczone zastosowanie w dalszej syntezie.



wzór 2

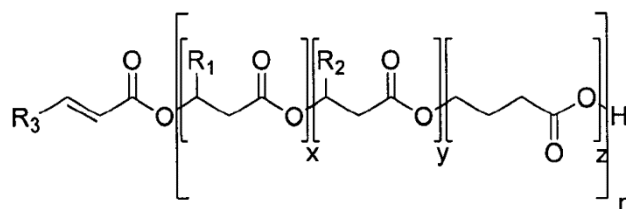
Epoksydy są jedną z najważniejszych grup związków w chemii organicznej. Wynika to z ich wysokiej reaktywności, będącej skutkiem naprężenia trójczłonowego heterocyklicznego pierścienia oksiranowego. Epoksydy mogą reagować z szeroką gamą związków chemicznych takich jak: aminy, alkohole, tiole, azydki i inne.

Najbardziej rozpowszechnioną metodą otrzymywania epoksydów jest utlenianie odpowiednich alkenów. Ugrupowanie krotonianowe w krotonianie metylu czy etylu (ugrupowanie analogiczne do grupy końcowej polimeru otrzymywanego w wyniku degradacji PHB) może być utlenione różnymi metodami wymagającymi użycia rozpuszczalników i co najmniej równomolowej ilości środka utleniającego

go takiego jak np. nadtlenuki organiczne, nadtlenek wodoru, nadkwasy organiczne [US 3053856, US 2316604, US 2754325, M. Michalak, M. Kawalec, P. Kurcok, Polym. Degrad. Stab. 2012, 97, 1861]. Znana jest również metoda syntezy PHA funkcjonalizowanych grupami karboksylowymi i aldehydowymi (Zgłoszenie patentowe P-396926). Jednak w literaturze brak doniesień na temat otrzymywania poli(hydroksyalkanianów) funkcjonalizowanych ugrupowaniem epoksydowym na drodze utleniania w fazie stałej, bez użycia rozpuszczalników organicznych.

Nieoczekiwanie okazało się, że sposobem według wynalazku, w reakcji utleniania sproszkowanego lub amorficznego PHA funkcjonalizowanego końcowymi grupami zawierającymi wiązanie podwójne jak przedstawiono we wzorze 2, można otrzymać makromonomery funkcjonalizowane ugrupowaniem epoksydowym o wzorze 1, aktywne w dalszych reakcjach, a ugrupowanie estrowe PHA pozostaje stabilne w warunkach prowadzenia reakcji.

Sposób wytwarzania sfunkcjonalizowanych makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych), według wynalazku polega na tym, że krystaliczne lub amorficzne poli(3-hydroksyalkaniany) posiadające grupę końcową zawierającą podwójne wiązanie o wzorze 2,



**wzór 2**

poddaje się, w fazie stałej, reakcji utleniania tlenem, w obecności inicjatora w ilości 0,05–10% wagowych, wybranego z grupy obejmującej nadtlenuki oraz związki azowe, w zakresie temperatur 50–160°C, do uzyskania stopnia przereagowania od 40–100%.

Utlenianie prowadzi się z dodatkiem inicjatora, w ilości korzystnie 0,5–6% części wagowych makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych), a jako inicjatory stosuje się związki nadtlenukowe, korzystnie nadtlenek dikumylu i dilauroilu oraz jako związki azowe, korzystnie 2,2'-azodiizobutyronitryl (AIBN) i 1,1'-azobis(cykloheksanokarbonitryl) ACHN.

W sposobie według wynalazku, korzystnie reakcję utleniania prowadzi się dla: amorficznych PHA w zakresie temperatur 70–100°C, a krystalicznych PHA w zakresie temperatur 115–140°C do uzyskania stopnia przereagowania, korzystnie 50–80%.

Związki o wzorze 1 mogą potencjalnie być użyte do wytwarzania koniugatów substancji biologicznie aktywnych posiadających grupy zdolne do reakcji z ugrupowaniem epoksydowym, zwłaszcza aminowe, tiolowe, hydroksylowe, bezwodnikowe lub karboksylowe, oraz w syntezie polimerów o zróżnicowanej architekturze łańcucha.

Zaletą sposobu według wynalazku jest wyeliminowanie użycia rozpuszczalnika organicznego, a tym samym konieczności wydzielenia, oczyszczania jak również suszenia produktu przed użyciem go w dalszych procesach. Dodatkowo, finalny produkt jest otrzymywany w postaci proszku lub polimeru amorficznego co pozwala na jego bezpośrednie wykorzystanie do syntezy odpowiednich koniugatów z substancjami bioaktywnymi lub do syntezy polimerów o złożonej architekturze łańcucha głównego.

Poniższe przykłady ilustrują sposób wytwarzania według wynalazku makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych) posiadających epoksydowe grupy końcowe.

#### Przykład I

Do szklanego reaktora o pojemności 100 ml wprowadzono mieszaninę 2,5 g krotonianu nPHB ( $M_n = 1700$  g/mol) i 0,025 g (1% wag.) nadtlenuku dikumylu. Kolbę zanurza się w łaźni grzejnej. Nad powierzchnię poli(3-hydroksymaślanu) doprowadzono tlen z szybkością 15 dm<sup>3</sup>/h i prowadzono proces utleniania w temperaturze 135°C. Po 10, 20 i 40 h uzyskano biały proszek o zawartości ugrupowań epoksydowych wynoszącej odpowiednio 70% ( $M_n = 1600$  g/mol), 80% ( $M_n = 1500$  g/mol), 90% ( $M_n = 1100$  g/mol).

#### Przykład II

W warunkach jak w przykładzie I, utlenianie 2,5 g krotonianu nPHB ( $M_n = 1700$  g/mol) prowadzono z dodatkiem 0,15 g (6% wag.) nadtlenuku dikumylu. Po 6 i 12 h uzyskano biały proszek o zawartości ugrupowań epoksydowych i masie wynoszącej odpowiednio 70 ( $M_n = 1600$  g/mol) i 80% ( $M_n = 1500$  g/mol).

**Przykład III**

W warunkach jak w przykładzie I, utleniano mieszaninę 2,5 g kopolimeru poli(3-hydroksymaślan-co-3-hydroksywalerian)(P(3HB-co-12%3HV)) posiadającego grupy końcowe zawierające wiązanie podwójne jak we wzorze 2 o  $M_n = 1700$  g/mol z 0,025 g (1% wag.) nadtlenu dikumylu. Reakcję prowadzono w temperaturze 120°C. Po 10 i 20 h uzyskano biały proszek o zawartości ugrupowań epoksydowych i masie wynoszącej odpowiednio 60% ( $M_n = 1600$  g/mol) i 70% ( $M_n = 1500$  g/mol).

**Przykład IV**

W warunkach jak w przykładzie I, utlenianie 2,5 g krotonianu poli(3-hydroksymaślanu-co-4-hydroksymaślanu)(P(3HB-co-9%4HB)) ( $M_n = 1700$  g/mol) prowadzono z dodatkiem 0,025 g (1% wag.) nadtlenu dilauroilu. Reakcję prowadzono w temperaturze 120°C. Po 20 i 40 h uzyskano biały proszek o zawartości ugrupowań epoksydowych i masie wynoszącej odpowiednio 65% ( $M_n = 1700$  g/mol) i 80% ( $M_n = 1500$  g/mol).

**Przykład V**

W warunkach jak w przykładzie I, utlenianie mieszaniny 2,5 g krotonianu poli(3-hydroksymaślanu-co-3-heksanianu)(P(3HB-co-14%3HHx)) ( $M_n = 1700$  g/mol) prowadzono z dodatkiem 0,025 g (1% wag.) nadtlenu dilauroilu w temperaturze 120°C. Po 20 i 40 h uzyskano biały proszek o zawartości ugrupowań epoksydowych i masie wynoszącej odpowiednio 65% ( $M_n = 1700$  g/mol) i 80% ( $M_n = 1500$  g/mol).

**Przykład VI**

W warunkach jak w przykładzie I, utlenianie 2,5 g krotonianu nPHB ( $M_n = 1700$  g/mol) prowadzono z dodatkiem 0,025 g 2,2'-azodiizobutyronitrylu (AIBN). Po 40 h uzyskano biały proszek o zawartości ugrupowań epoksydowych i masie wynoszącej odpowiednio 50% ( $M_n = 1200$  g/mol).

**Przykład VII**

W warunkach jak w przykładzie I, utlenianie 2,5 g krotonianu aPHB ( $M_n = 1600$  g/mol) prowadzono z dodatkiem 0,075 g (3% wag.) nadtlenu dikumylu, prowadzono w temperaturze 100°C. Po 12 h uzyskano polimer amorficzny o zawartości ugrupowań epoksydowych i masie wynoszącej odpowiednio 60% ( $M_n = 1600$  g/mol).

**Przykład VIII**

W warunkach jak w przykładzie I, utlenianie 2,5 g krotonianu aPHB ( $M_n = 1600$  g/mol) prowadzono przy użyciu 0,075 g (3% wag.) 2,2'-azodiizobutyronitrylu (AIBN), prowadzono w temperaturze 70°C. Po 8 h uzyskano polimer amorficzny o zawartości ugrupowań epoksydowych i masie wynoszącej odpowiednio 55% ( $M_n = 1600$  g/mol).

**Przykład IX**

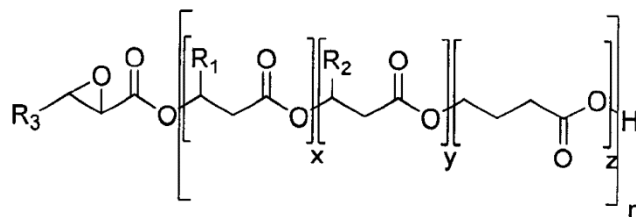
Ataktyczny PHB funkcjonalizowany grupami epoksydowymi (0,25 g,  $M_n = 1600$  g/mol) poddaje się reakcji z 0,21  $\mu$ l (0,19 mmol) N-heksyloaminą w dichlorometanie, w temperaturze 30°C przez 40 h. Następnie, mieszanina reakcyjna została przemyta dwukrotnie 1% wodnym roztworem HCl i pięciokrotnie wodą a produkt wytrącono w heksanie. Otrzymano 0,15 g (wydajność 57%) 3-(heksyloamino)-2-hydroksymaślanu aPHB.

**Przykład X**

Ataktyczny PHB funkcjonalizowany grupami epoksydowymi (0,25 g,  $M_n = 1600$  g/mol) poddaje się reakcji z metanolem (1 ml) w obecności katalitycznej ilości tetrabromometanu ( $CBr_4$ ) w temperaturze 80°C przez 3 h. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 7 ml dichlorometanu i przemyto trzykrotnie wodą, a następnie wytrącono w heksanie. Otrzymano 0,20 g (wydajność 80%) produktu zawierającego 97% 2-methoksy-3-hydroksymaślanu aPHB oraz 3% 3-methoksy-2-hydroksymaślanu aPHB.

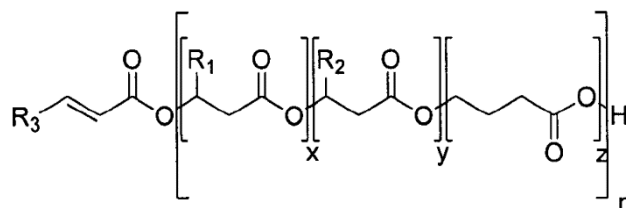
## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania funkcjonalizowanych makromonomerów poli(3-hydroksyalkanianowych) posiadających grupy funkcyjne zawierające ugrupowanie epoksydowe o ogólnym wzorze 1, w którym x, y, z i n oznaczają liczby naturalne, przy czym  $x \geq 1$ ,  $y \geq 0$ ,  $a \leq 120$ ;  $R_1$  i  $R_2$  są różne, a  $R_3$  jest takie same jak  $R_1$  lub  $R_2$  i oznaczają grupę o wzorze  $C_mH_{2m+1}$ , gdzie  $m=1-18$



wzór 1

**znamienny tym**, że krystaliczne lub amorficzne poli(3-hydroksyalkaniany) posiadające grupę końcową zawierającą podwójne wiązanie o wzorze 2,



wzór 2

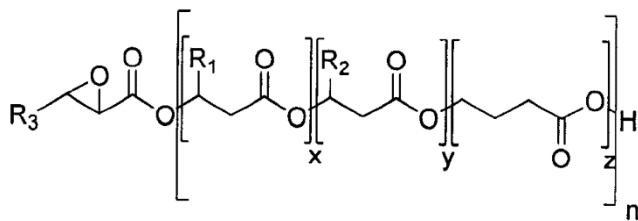
poddaje się, w fazie stałej, w obecności inicjatora wybranego z grupy obejmującej nadtlenki oraz związki azowe, reakcji utleniania tlenem w zakresie temperatur 50–160°C, do uzyskania stopnia przereagowania od 40–100%.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję utleniania prowadzi się dla: amorficznych PHA w zakresie temperatur 70–100°C, a dla krystalicznych PHA w zakresie temperatur 115–140°C, aż do uzyskania stopnia przereagowania 50–80%.

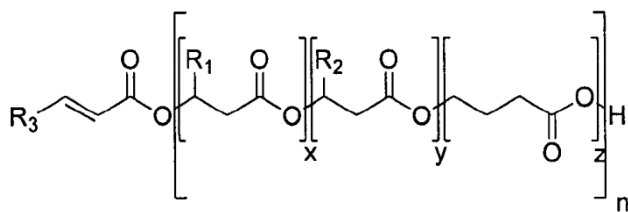
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że utlenianie prowadzi się z dodatkiem inicjatora w ilości 0,05–10%, korzystnie 0,5–6%.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako inicjatory stosuje się związki nadtlenowe, korzystnie nadtlenek dikumylu i nadtlenek dilauroilu, oraz związki azowe, korzystnie 2,2'-azodiizobutyronitryl AIBN i 1,1'-azobis(cykloheksanokarbonitryl) ACHN.

## Rysunki



wzór 1



wzór 2