

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **238248**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **426830**

(51) Int.Cl.
C08G 63/78 (2006.01)
C08G 63/40 (2006.01)

(22) Data zgłoszenia: **28.08.2018**

(54)

Sposób otrzymywania poli(bursztynianu glicerolu)

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

09.03.2020 BUP 06/20

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

02.08.2021 WUP 18/21

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA WARSZAWSKA,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**AGNIESZKA GADOMSKA-GAJADUR,
Warszawa, PL
PAWEŁ RUŚKOWSKI, Wołomin, PL
LUDWIK SYNORADZKI, Warszawa, PL
MICHAŁ WRZECIONEK, Kielce, PL
DOROTA KOŁBUK-KONIECZNY,
Warszawa, PL
OLIWIA JEZNACH, Warszawa, PL
MONIKA BUDNICKA, Warszawa, PL
MONIKA SZYMANIAK, Przysucha, PL**

(74) Pełnomocnik:

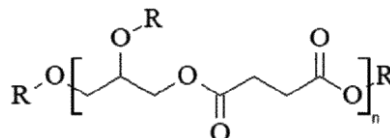
rzec. pat. Iwona Płodzich-Hennig

PL 238248 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania poli(bursztynianu glicerolu).

Poli(bursztynian glicerolu) (PBG) jest poliestrem gliceryny i kwasu bursztynowego o wzorze 1, w którym R oznacza kwas bursztynowy lub wodór.



Wzór 1

PBG jest mało znanym polimerem – jak dotąd liczba prac opisujących ten polimer nie przekroczyła dwudziestu. Ostatnio jednak obserwuje się wzrost zainteresowania poliestrami gliceryny, głównie z powodu stosowania zasad zielonej chemii. Glicerol (1,2,3-propanotriol) jest głównym współproduktem w przemyśle wytwarzania biopaliw. W 2008 r. Amerykański Departament Energii ogłosił listę dwunastu blokowych chemikaliów, które można wytwarzać z cukrów i innych odnawialnych surowców poprzez przemiany biologiczne lub chemiczne i które można przekształcić w wysokowartościowe materiały biologiczne lub chemikalia. Na tej liście znajdują się glicerol i kwas bursztynowy.

W jednostce powtarzalnej PBG znajduje się aż 5 grup, które mogą brać udział w tworzeniu wiązań wodorowych. Krótki łańcuch alifatyczny części pochodzącej od kwasu, a także możliwość zakończenia łańcucha grupami hydroksylowymi, bądź karboksylowymi, pozwala otrzymać materiał o silnym charakterze hydrofilowym. Odpowiednio prowadzony proces syntezy pozwala wytworzyć nowy materiał hydrożelowy. Kwaśne grupy boczne i końcowe wpływają na wrażliwość materiału na pH oraz siłę jonową. Materiał ten jest biodegradowalny, co potwierdzają obecne doniesienia literaturowe (Agach M., Delbaere S., Marinkovic S., Estrine B., Nardello-Rataj V., *Polymer Degradation and Stability* 97 (2012) 1956–1963).

Polimer może być stosowany w: inżynierii tkanek miękkich, chrząstki, siatkówki, nerwowej, regeneracji tkanek serca oraz jako uzupełnienie perforacji błony bębenkowej. Ponadto może być wykorzystany jako nośnik leków, uszczelniacz chirurgiczny lub jako powierzchnia kontaktowa czujników biomedycznych. Oprócz rusztowań komórkowych, opatrunków na rany, czy soczewek kontaktowych, polimer ten może być wykorzystany jako hiperrozgałęziony polioliol poliestrowy – HBP (ang. hyper branched polyesterpolyol), z szerokim zakresem właściwości fizycznych i chemicznych.

Znane są cztery metody syntezy poli(bursztynianu glicerolu) różniące się substratami oraz sposobem prowadzenia procesu. Są to: (a) polikondensacja kwasu bursztynowego i gliceryny; (b) stopniowa synteza kwasu bursztynowego i acetalu benzylidenowego; (c) polimeryzacja enzymatyczna bursztynianu dimetylu i gliceryny; i (d) katalizowana polikondensacja bezwodnika bursztynowego i gliceryny.

Najpopularniejszą metodą syntezy poli(bursztynianu glicerolu) jest bezrozpuszczalnikowa polikondensacja kwasu bursztynowego i gliceryny (metoda a) prowadzona w podwyższonej temperaturze. Reakcję prowadzi się w kolbie zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne oraz aparat Deana-Starka, który służy do odseparowania powstałej wody od mieszaniny reakcyjnej. W tej metodzie nie stosuje się katalizatora, a reakcja prowadzona jest w podwyższonej temperaturze 120–190°C (K.C. Cheng, T.H. Chuang, T.H. Tsai, W.J. Guo, W.F. Su, *European Polymer Journal* 44 (2008) 2998–3004). Stosunek molowy gliceryny do kwasu bursztynowego waha się 0,6–1,9, ale powinien wynosić więcej niż 4:3, w celu uniknięcia zjawiska żelowania. Przy odpowiednio długim czasie (24 h) następuje intensywne sieciowanie makrocząsteczek, co prowadzi do powstania materiału w postaci nierozpuszczalnego żelu. Jeżeli reakcja jest przerwana przed nastąpieniem żelowania, produktem jest ciecz o wysokiej lepkości, niskiej masie cząsteczkowej (ok. 1000 g/mol), konwersji substratów 95–98% i wysokim współczynnikiem dyspersji (2–3). (Valerio O., Pin J.M., Misra M., Mohanty A.K., *ACS Omega* 1 (2016) 1284–1295). Autorzy nie opisują metody oczyszczania ciekłej postaci polimeru z nieprzereagowanych substratów.

Substratami w reakcjach otrzymywania dendrymerów poli(bursztynianu glicerolu) są kwas bursztynowy oraz acetal benzylidenowy (metoda b), który otrzymuje się w reakcji gliceryny i benzaldehydu.

Syntezę prowadzi się stopniowo pozbywając się każdorazowo zabezpieczenia gliceryny (M. A. Carnahan, M. W. Grinstaff, *Macromolecules* 34 (2001) 7648–7655). Od liczby powtórzonych etapów zależy masa cząsteczkowa i stopień rozgałęzienia otrzymanego polimeru. Średnia wagowo masa molowa produktu otrzymanego tą metodą wyniosła 10 715 Da, natomiast średnia liczbowo masa molowa wyniosła 8 720 Da (dyspersyjność 1,23). Jest to metoda niezwykle czasochłonna i pracochłonna (wiele etapów).

Polimeryzacja enzymatyczna jest obiecującą alternatywą do tradycyjnej polimeryzacji chemicznej (metoda c). Związane jest to z prowadzeniem reakcji w łagodnych warunkach oraz wysoką aktywnością katalityczną enzymów, w tym wysoką regio-, chemo- i enancjoselektywnością. Reakcję bursztynianu dimetylu i gliceryny katalizowaną immobilizowaną lipazą B z *Candida Antarctica*, prowadzi się w stosunku równomolowym, w temperaturze 70°C, pod próżnią, przez 6 h. Niestety, stopień konwersji tej reakcji był niski i wyniósł 6,1%. Jak dotąd uzyskano jednak jedynie oligomery oraz dimery PBG, co sprawia, że metoda ta jest przemysłowo bezużyteczna. (X. Zhao, J. Noro, J. Fu, H. Wang, C. Silva, A. Cavaco-Paulo, *Process Biochemistry* 66 (2018) 82–88).

Poli(bursztynian gliceryny) w postaci super-usieciowanego poliestru o niskiej lepkości można otrzymać w dwustopniowej reakcji, w której substratami są bezwodnik bursztynowy i gliceryna (metoda d). Reakcja katalizowana jest chlorkiem cyny(II). W pierwszym etapie glicerynę i bezwodnik miesza się w stosunku molowym 1:3 i dodaje się 1% (w/w) katalizatora. Reakcję prowadzi się w temperaturze 120°C, pod ciśnieniem atmosferycznym. Tak otrzymany oligomer był zbudowany z jednej cząsteczki gliceryny i trzech cząsteczek kwasu bursztynowego. W drugim etapie, do mieszaniny dodaje się kolejną porcję gliceryny (tak, by stosunek molowy oligomeru do gliceryny wyniósł 1:3). Reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od 150°C do 160°C. Wodę usuwa się ze środowiska reakcji za pomocą aparatu Deana-Starka. Otrzymano w ten sposób silnie rozgałęziony oligomer (V. Somiseti, S. Allauddin, R. Narayan, K. Raju, *RSC Advances*. 5 (2015) 74003–74011).

W związku z coraz większym zainteresowaniem wykorzystaniem PBG istnieje zapotrzebowanie na prostą i wydajną metodę wytwarzania tego polimeru w skali przemysłowej. Opracowanie takiej metody było celem obecnego wynalazku.

Sposób wytwarzania poli(bursztynianu glicerolu) według wynalazku charakteryzuje się tym, że sporządza się mieszaninę gliceryny i bezwodnika bursztynowego w stosunku molowym 0,5:1 do 3:1, przy czym gliceryna zawiera 0,1–1,5% wag wody. Następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 120–160°C przez 1–4 h. Reakcję prowadzi się z intensywnym mieszaniem, pod ciśnieniem atmosferycznym. Następnie mieszaninę schładza się do temperatury 30–45°C, oddestylowuje się wodę poreakcyjną pod ciśnieniem 5–30 mbar, utrzymując temperaturę mieszaniny na poziomie 30–45°C i intensywnie mieszając pozostałość, którą następnie rozpuszcza się w wodzie do uzyskania stężenia 1–5% wag. Otrzymany roztwór dializuje się na membranie z regenerowanej celulozy o punkcie odcięcia 1 kDa, pod ciśnieniem atmosferycznym, przez 24–60 h. Filtrat zamraża się, a następnie liofilizuje pod ciśnieniem 0,001–0,01 mbar i w temperaturze -20 – -50°C.

Korzystnie reakcję prowadzi się z mieszaniem w zakresie 100–200 rpm, a oddestylowanie wody poreakcyjnej z mieszaniem pozostałości w zakresie 200–350 rpm.

Sposób według wynalazku prowadzi się bez udziału katalizatora, a w trakcie reakcji nie odbiera się wody z mieszaniny poreakcyjnej. Stanowi to znaczące uproszczenie procesu, co ma istotne znaczenie w skali przemysłowej. W sposobie według wynalazku zastosowano glicerynę zawierającą określony dodatek wody, co znacząco podniosło stopień estryfikacji i wydajność procesu. Dzięki temu możliwe jest stosowanie gliceryny technicznej, która jest trudna w zagospodarowaniu w innych gałęziach przemysłu. Z kolei pozostawienie wody w mieszaninie poreakcyjnej znacznie obniża jej lepkość. Dzięki temu można łatwo opróżnić reaktor po syntezie, a woda tworzy z nieprzereagowaną gliceryną azeotrop, zatem można oczyścić produkt od nieprzereagowanej gliceryny przez destylację próżniową, a nie powszechnie stosowanymi metodami rozpuszczania-wytrącania. Zastosowanie destylacji azeotropowej obniża koszty procesu. Zastosowanie dializy jako metody oczyszczania pozwala na usunięcie nieprzereagowanych: kwasu bursztynowego, dimerów i trimerów kwasu bursztynowego z gliceryną. Metodą tą wydziela się produkty o większej masie molowej (powyżej 1000 g/mol) i małej dyspersyjności 1–1,2.

Wydajność syntezy według wynalazku jest większa niż 85%, a stopień estryfikacji produktu wynosi 55–75%. Polimer oczyszczony zgodnie z wynalazkiem nie zawiera monomerów oraz oligomerów. Finalnie otrzymuje się lepki воск o stopniu estryfikacji min. 85%, o lepkości 3–30 Pa·s, ciężarze cząsteczkowym minimum 5000 g/mol i dyspersyjności 1–1,2. Wydajność oczyszczania produktu wynosi minimum 90%.

W rezultacie sposób według wynalazku jest bardzo dogodny do wykorzystania w skali przemysłowej.

Sposób według wynalazku został bliżej przedstawiony w przykładach.

Przykład 1

Zmieszano glicerol i bezwodnik bursztynowy w stosunku molowym 0,5:1. Gliceryna zawierała 0,1% wody. Reakcję prowadzono pod ciśnieniem atmosferycznym bez udziału katalizatora, w temperaturze 150°C, przez 1 h w reaktorze z mieszadłem mechanicznym (100 rpm). Wydajność syntezy PBG wynosiła 87%, a stopień estryfikacji produktu wynosił 55%. Następnie mieszaninę schłodzono do temp. 40°C i oddestylowano wodę poreakcyjną pod ciśnieniem 10 mbar, utrzymując temperaturę mieszaniny na poziomie 40°C, przy intensywnym mieszaniu pozostałości z szybkością 200 rpm. Pozostałość rozpuszczono w wodzie destylowanej, uzyskując stężenie 4%. Roztwór dializowano na membranie z regenerowanej celulozy o punkcie odcięcia 1 kDa, pod ciśnieniem atmosferycznym, przez 60 h. Filtrat zamrożono i zliofilizowano pod ciśnieniem 0,01 mbar i w temperaturze -50°C. Otrzymano lepki воск o stopniu estryfikacji 89%, o lepkości 27 Pa·s, ciężar cząsteczkowy wynosił 5500 g/mol a dyspersyjność 1,2. Wydajność oczyszczania wynosi min. 95%.

Przykład 2

Zmieszano glicerol i bezwodnik bursztynowy w stosunku molowym 3:1. Gliceryna zawierała 1,5% wody. Reakcję prowadzono pod ciśnieniem atmosferycznym bez udziału katalizatora, w temperaturze 160°C, przez 4 h w reaktorze z mieszadłem mechanicznym (100 rpm). Wydajność syntezy PBG wynosiła 97%, a stopień estryfikacji produktu wynosił 55%. Następnie mieszaninę schłodzono do temp. 30°C i oddestylowano wodę poreakcyjną pod ciśnieniem 30 mbar, utrzymując temperaturę mieszaniny na poziomie 45°C, przy intensywnym mieszaniu pozostałości z szybkością 350 rpm. Pozostałość rozpuszczono w wodzie destylowanej, uzyskując stężenie 5% wag. Roztwór dializowano na membranie z regenerowanej celulozy o punkcie odcięcia 1 kDa, pod ciśnieniem atmosferycznym, przez 52 h. Filtrat zamrożono i zliofilizowano pod ciśnieniem 0,001 mbar i w temperaturze -40°C. Otrzymano lepki воск o stopniu estryfikacji 92%, o lepkości 30 Pa·s, ciężar cząsteczkowy wynosił 8500 g/mol a dyspersyjność 1,15. Wydajność oczyszczania wynosi min. 97%.

Przykład 3

Zmieszano glicerol i bezwodnik bursztynowy w stosunku molowym 1:1. Gliceryna nie zawierała wody. Reakcję prowadzono pod ciśnieniem atmosferycznym bez udziału katalizatora, w temperaturze 150°C przez 4 h w reaktorze z mieszadłem mechanicznym (200 rpm). Wydajność syntezy PBG wynosiła 10%, a stopień estryfikacji produktu wynosi 2,5%. Następnie mieszaninę schłodzono do temp. 40°C i oddestylowano wodę poreakcyjną pod ciśnieniem 10 mbar, utrzymując temperaturę mieszaniny na poziomie 45°C, przy intensywnym mieszaniu pozostałości 200 rpm. Pozostałość rozpuszczono w wodzie destylowanej, uzyskując stężenie 3%. Roztwór dializowano na membranie z regenerowanej celulozy o punkcie odcięcia 1 kDa pod ciśnieniem atmosferycznym przez 60 h. Filtrat zamrożono i zliofilizowano pod ciśnieniem 0,001 mbar i w temperaturze -50°C. Nie otrzymano produktu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania poli(bursztynianu glicerolu) w reakcji polikondensacji glicerolu i bezwodnika bursztynowego, **znamienny tym**, że sporządza się mieszaninę gliceryny i bezwodnika bursztynowego w stosunku molowym 0,5:1 do 3:1, przy czym gliceryna zawiera 0,1–1,5% wag. wody, następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 120–160°C przez 1–4 h, intensywnie mieszając pod ciśnieniem atmosferycznym, po czym mieszaninę schładza się do temperatury 30–45°C, oddestylowuje się wodę poreakcyjną pod ciśnieniem 5–30 mbar, utrzymując temperaturę mieszaniny na poziomie 30–45°C i intensywnie mieszając pozostałość, którą następnie rozpuszcza się w wodzie do uzyskania stężenia 1–5% wag., po czym otrzymany roztwór dializuje się na membranie z regenerowanej celulozy o punkcie odcięcia 1 kDa, pod ciśnieniem atmosferycznym, przez 24–60 h, filtrat zamraża się, a następnie liofilizuje pod ciśnieniem 0,001–0,01 mbar i w temperaturze -20 – -50°C.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się z mieszaniem w zakresie 100–350 rpm.