

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **227922**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **409280**

(22) Data zgłoszenia: **27.08.2014**

(51) Int.Cl.

C08G 63/08 (2006.01)

C08G 63/83 (2006.01)

A61K 47/34 (2017.01)

(54)

Sposób wytwarzania połączeń polilaktydu z pochodnymi fenolu

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

29.02.2016 BUP 05/16

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.01.2018 WUP 01/18

(73) Uprawniony z patentu:

**POLITECHNIKA WARSZAWSKA,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**AGNIESZKA GADOMSKA-GAJADHUR,
Warszawa, PL**

PAWEŁ RUŚKOWSKI, Wołomin, PL

LUDWIK SYNORADZKI, Warszawa, PL

JOLANTA MIERZEJEWSKA, Warszawa, PL

EMILIA WOJTKIEWICZ, Łoje, PL

ANETA PARZYSZEK, Sulbiny, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Grażyna Padée

PL 227922 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania połączeń polilaktydu z pochodnymi fenolu.

Polilaktyd (PLA) jest szeroko stosowany do produkcji jednorazowych materiałów opakowaniowych, oraz do celów biomedycznych, a zwłaszcza implantów, resorbowalnych nici chirurgicznych, nośników leków, śrub ortopedycznych. Przyłączenie do niego cząsteczek aktywnych biologicznie może generować jego nowe zastosowania, m.in. jako nośnika właściwej substancji aktywnej. Wprowadzanie substancji zakończonych grupą hydroksylową lub karboksylową może być przydatne w syntezie kopolimerów PLA lub rozgałęzionych polilaktydów. Zsyntezowane polilaktydy ze sfunkcjonalizowanymi końcami mogą również znaleźć zastosowanie jako makroligandy w syntezie katalizatorów.

Znane są połączenia polilaktydu z alkoholami tj. metanolem (Grala A.; Ejfler J.; Jerzykiewicz L.B.; Sobota P. *Dalton Transactions* 2011, 40: 4042; Phomphrai K.; Pracha S.; Phonjanthuek P.; Pohmakotr M. *Dalton Transactions* 2008, 23: 3048), t-butanolem (Shustak G.; Gadzinowski M.; Słomkowski S.; Domb A.J.; Mandler D. *New Journal of Chemistry* 2007, 31(1): 163) oraz alkoholem benzylovym (Chen J.L.; Fraser C.L. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127(43): 14956). Takie połączenia są otrzymywane w wyniku dodatku odpowiedniego alkoholu, w stosunku laktyd:alkohol 100:1, pod koniec polimeryzacji L-laktydu prowadzonej w rozpuszczalniku, takim jak THF lub toluen, w temperaturze <100°C, przez 1–15 h, prowadzonej wobec oktanianu cyny(II) jako katalizatora. W wyniku polimeryzacji otrzymuje się polilaktydy z estrową grupą końcową z wysoką wydajnością >90%.

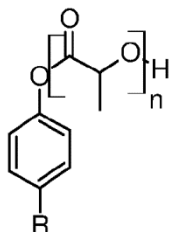
Znane reakcje dotyczą alkoholi. Otrzymanie analogicznych połączeń z fenolami nie jest łatwe ze względu na kwasowy charakter fenolu w porównaniu z obojętnym alkoholem. Powszechnie uważa się, że reakcja liniowego kwasu karboksylowego z kwaśnym fenolem nie zachodzi ze względu na małą nukleofilowość grupy hydroksylowej w fenolu. Estry fenolu otrzymywane są w wyniku reakcji chlorku lub bezwodnika kwasowego z solą sodową fenolu. Z drugiej strony, zastosowania medyczne połączeń polilaktydu z aktywnymi związkami wymagają wyeliminowania 2-etyloheksanianu cyny(II), używanego jako katalizatora w reakcjach laktydu z alkoholami. Katalizator cynowy, pozostając w polimerze powoduje, że nie może on być stosowany do celów biomedycznych.

W publikacji A.Gadomska, A.Zajęc, E.Wojtkiewicz, P.Ruśkowski, L.Synoradzki, „Optymalizacja procesu otrzymywania połączeń kwasu gentyzynowego z polilaktydem”, „Interdyscyplinarność badań naukowych 2013”, Praca zbiorowa pod redakcją J.Szreka, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2013, str. 75–78, przedstawiono proces otrzymywania polilaktydu zakończonego kwasem gentyzynowym. Reakcję polilaktydu z kwasem gentyzynowym prowadzono w temperaturze 120–170°C, w czasie 14 godzin, z wykorzystaniem jako katalizatora 2-etyloheksanianu magnezu użytego w ilości 0,5–1,5% molowego. Najlepsze rezultaty w odniesieniu do masy cząsteczkowej (około 3500) uzyskano przy udziale katalizatora w ilości 1%_{mol}.

Kwas gentyzynowy, ze względu na obecność dwóch grup hydroksylowych i jednej karboksylowej jest związkiem stosunkowo kwaśnym, przez co łatwiej reaguje z grupą OH z laktydu. Takie połączenie jest stosunkowo łatwo otrzymać. Tymczasem istnieją związki chemiczne zawierające grupę fenolową, których połączenie z polilaktydem otworzyłoby możliwości nowych zastosowań medycznych lub w syntezie chemicznej, ale charakteryzują się znacznie mniejszą reaktywnością w reakcji z laktydem, takie jak np. *p*-aminofenol, paracetamol i hydrochion.

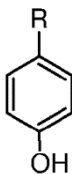
Sposób według wynalazku rozwiązuje te problemy.

Sposób wytwarzania polilaktydu zakończonego pochodną fenolu o wzorze ogólnym 1



Wzór 1

w którym R oznacza grupę NH₂, OH lub NHCOCH₃, według wynalazku charakteryzuje się tym, że mieszaninę pochodnej fenolu o wzorze 2



Wzór 2

oraz laktydu, w stosunku molowym pochodna fenolu/laktyd 0,01–0,1:1, ogrzewa się w obecności 2-etyloheksanianu magnezu lub cynku jako katalizatora, przy stosunku molowym katalizator/laktyd 0,0008–0,001:1, w temperaturze 120–190°C, przez 16–30 h, w atmosferze gazu obojętnego.

Korzystnie katalizator wprowadza się w rozpuszczalniku organicznym o temperaturze wrzenia poniżej 65°C, takim jak na przykład dichlorometan lub chloroform.

Sposób według wynalazku pozwala na uzyskanie połączeń wymienionych pochodnych z grupą fenolową i polilaktydu w jednoetapowej reakcji, bez zużycia katalizatora zawierającego cynę i w obecności bardzo małej ilości katalizatora. Zastąpienie 2-etyloheksanianu cyny(II) związkami magnezu lub cynku w procesie polimeryzacji laktydu umożliwia stosowanie polimeru do celów medycznych, ponieważ są to metale biogodne. Mogą pozostawać w polimerze bez konieczności oczyszczania go z ich pozostałości, gdyż nie są toksyczne dla organizmów żywych. Wyeliminowanie ze środowiska reakcji rozpuszczalników ułatwia wzajemny kontakt reagentów. Niewielka ilość rozpuszczalnika dodawana wraz z katalizatorem ma za zadanie ułatwienie wprowadzenia niewielkiej ilości katalizatora do reakcji oraz jego równomierne rozprowadzenie w masie reakcyjnej. Niska temperatura wrzenia rozpuszczalnika umożliwia łatwe i całkowite usunięcie go z polimeru w trakcie trwania procesu. Wysoka temperatura i długi czas reakcji umożliwia wysoką konwersję laktydu i otrzymanie polimeru o średnim ciężarze cząsteczkowym M_w 4 000–12 000 g/mol z przyłączoną do jego końca pochodną fenolu, wobec katalizatora magnezowego lub cynkowego. Pochodną fenolu wprowadza się do masy reakcyjnej na początku reakcji, a nie, jak w przypadku alkoholi, pod koniec polimeryzacji laktydu, co pozwala na uzyskanie bardziej jednorodnej mieszaniny reakcyjnej.

Otrzymane sposobem według wynalazku połączenie pomiędzy polilaktydem a *p*-acetoamidofenolem może mieć zastosowanie jako lek o przedłużonym działaniu, gdyż uwalnianie terapeutyku zachodzi w wyniku hydrolizy wiązania estrowego pomiędzy PLA a substancją aktywną. W przypadku hydrochinonu i *p*-aminofenolu otrzymane połączenia mogą zostać zastosowane jako środki konserwujące w kosmetyce lub jako makroligandy do syntezy katalizatorów np. rutenowych.

Wynalazek został bliżej przedstawiony w przykładach.

P r z y k ł a d 1. Otrzymywanie polilaktydu z przyłączonym *p*-acetoamidofenolem (paracetolem).

W cylindrze do polimeryzacji umieszczono 8,64 g (0,06 mol) L-laktydu oraz 0,93 g (0,006 mol) *p*-acetoamidofenolu. Zawartość cylindra ogrzano do temp. 120°C i dodano 1 mL roztworu 2-etyloheksanianu magnezu w dichlorometanie o stężeniu 0,15 M. Reakcję prowadzono w 120°C przez 24 h. Otrzymano poli(L-laktyd) z przyłączoną cząsteczką *p*-acetoamidofenolu o średnim ciężarze molowym $M_w = 10\,300$ g/mol i dyspersji PDI=2,2 (konwersja L-laktydu 97%).

P r z y k ł a d 2. Otrzymywanie polilaktydu z przyłączonym *p*-aminofenolem.

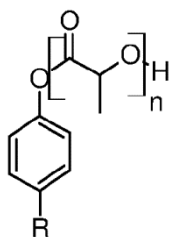
W cylindrze do polimeryzacji umieszczono 8,64 g (0,06 mol) L-laktydu oraz 0,46 g (0,004 mol) *p*-aminofenolu. Zawartość cylindra ogrzano do temperatury 150°C i dodano 0,5 mL roztworu 2-etyloheksanianu cynku w dichlorometanie o stężeniu 0,15 M. Reakcję prowadzono w 150°C przez 8 h. Otrzymano poli(L-laktyd) z przyłączoną cząsteczką *p*-aminofenolu o $M_w = 4\,200$ g/mol i PDI=2,1 (konwersja L-laktydu 95%).

P r z y k ł a d 3. Otrzymywanie polilaktydu z przyłączonym hydrochinonem.

W cylindrze do polimeryzacji umieszczono 8,64 g (0,06 mol) L-laktydu oraz 0,59 g (0,005 mol) hydrochinonu. Zawartość cylindra ogrzano do temp. 150°C i dodano 1,5 mL roztworu 2-etyloheksanianu magnezu w dichlorometanie o stężeniu 0,15 M. Reakcję prowadzono w 150°C przez 24 h. Otrzymano poli(L-laktyd) z przyłączoną cząsteczką hydrochinonu o $M_w = 5\,100$ g/mol i PDI=2,0 (konwersja L-laktydu 96,5%).

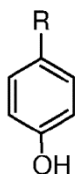
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania polilaktydu zakończonego pochodną fenolu, o wzorze ogólnym 1,



Wzór 1

w którym R oznacza grupę NN_2 , OH lub NHCOCH_3 , polegający na tym, że mieszaninę pochodnej fenolu oraz laktydu, w stosunku molowym pochodna fenolu/laktyd 0,01-0,1:1, ogrzewa się w obecności 2-etyloheksanianu magnezu lub cynku jako katalizatora, w temperaturze 120–190°C, w atmosferze gazu obojętnego, **znamienny tym**, że stosuje się pochodną fenolu o wzorze 2



Wzór 2

- w którym R oznacza grupę NH_2 , OH lub NHCOCH_3 , a reakcję prowadzi się przy stosunku molowym katalizator/laktyd 0,0008–0,001:1, przez 16–30 h.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że katalizator wprowadza się w rozpuszczalniku organicznym o temperaturze wrzenia poniżej 65°C, takim jak dichlorometan lub chloroform.