

JOANNA PAGACZ, JOLANTA POLACZEK\*

## SYNTEZA POCHODNYCH KWASU ASPARAGINOWEGO

### SYNTHESIS OF ASPARTIC ACID DERIVATIVES

#### Streszczenie

W artykule scharakteryzowano najbardziej znane kopolimery kwasu asparaginowego, jednego z najważniejszych związków biodegradowalnych. Na szczególną uwagę zasługuje opracowana w Katedrze Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych metoda otrzymywania PKA i jego pochodnych z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego. Stanowi ona alternatywę dla obecnie stosowanych metod i dlatego badania nad jej rozwinięciem są w toku.

*Słowa kluczowe: kopolimery kwasu asparaginowego, materiały biodegradowalne, promieniowanie mikrofalowe*

#### Abstract

Aspartic acid has a great importance as biodegradable compound and this paper characterizes its the most known copolymers. In the Department of Chemistry and Technology of Polymers, Cracow University of Technology a method of synthesis poly(aspartic acid) and its derivatives was developed. It is an alternative way in compare to conventional methods. Further studies in this area are in progress.

*Keywords: aspartic acid copolymers, biodegradable materials, microwave radiation*

---

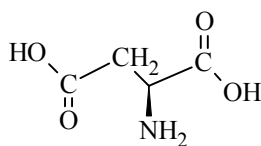
\* Mgr inż. Joanna Pagacz, dr inż. Jolanta Polaczek, Katedra Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych, Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej, Politechnika Krakowska.

### Oznaczenia

KA	– kwas asparaginowy
SAM	– sól amonowa kwasu maleinowego
PKA	– poli(kwas asparaginowy)
PSI	– polisukcynimid
ODA	– oktadecyloamina
DDA	– dodecyloamina
DMF	– dimetyloformamid
DMSO	– dimetylosulfotlenek
PHEA	– poli(2-hydroksyetyloaspartamid)
DDS	– <i>Drug Delivery System</i>
PAL	– kopolimer kwas asparaginowy/kwas mlekowy
PLAc	– poli(kwas mlekowy)

### 1. Wstęp

Kwas asparaginowy (aminobursztynowy) (KA – rys. 1) jest naturalnym aminokwasem wchodzącym w skład wielu białek, głównie roślinnych.



Rys. 1. Struktura kwasu asparaginowego

Fig. 1. Aspartic acid structure

Spełnia istotne funkcje w organizmie, biorąc udział w syntezie argininy, pirymidyn i puryn. Ponadto pobudza aktywność neuronów, ułatwia tworzenie engramów (śladów pamięciowych), ułatwia uczenie, zapamiętywanie oraz odtwarzanie informacji, wzmacnia koncentrację, jak również poprawia samopoczucie. Ma właściwości anaboliczne, bowiem pobudza wydzielanie somatotropiny (hormonu wzrostu), insuliny oraz glukagonu. Stosowany jest do badań biochemicznych i klinicznych jako składnik żywności w mikrobiologii oraz jako półprodukt w syntezie organicznej [1].

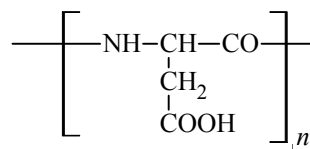
W wyniku polimeryzacji kwasu asparaginowego otrzymuje się, w zależności od metody syntezy oraz użytych surowców, rodzinę związków różniących się budową i ciężarem cząsteczkowym. Poli(kwas asparaginowy) (PKA) otrzymuje się na drodze polikondensacji pochodnych  $\alpha$ -aminokwasów, termicznej polimeryzacji kwasu asparaginowego lub soli amonowej kwasu maleinowego – SAM (otrzymanej w reakcji bezwodnika maleinowego i wodorotlenku amonu) bądź też w wyniku biologicznej syntezy z użyciem cyjanobakterii.

W Katedrze Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych Politechniki Krakowskiej opracowano innowacyjną metodę otrzymywania poli(kwasu asparaginowego), w której ogrzewanie jest prowadzone za pomocą promieniowania mikrofalowego [2].

Dziedzina zastosowań poli(kwasu asparaginowego) jest bardzo szeroka ze względu na to, że ma on wiele bardzo korzystnych właściwości, wśród których najbardziej istotna jest jego pełna biodegradowalność. Poza tym charakteryzuje się również nietoksycznością oraz rozpuszczalnością w wodzie.

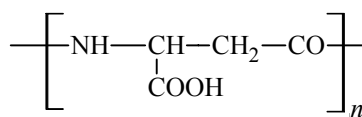
## 2. Otrzymywanie pochodnych kwasu asparaginowego, ich właściwości i zastosowanie

Kwas asparaginowy tworzy polimery zawierające w swej strukturze grupy karboksylowe, co zaprezentowane zostało na rysunkach poniżej.



Rys. 2. Struktura kwasu poli( $\alpha$ -asparaginowego)

Fig. 2. Poly( $\alpha$ -aspartic acid) structure



Rys. 3. Struktura kwasu poli( $\beta$ -asparaginowego)

Fig. 3. Poly( $\beta$ -aspartic acid) structure

W związku z tym możliwe jest otrzymanie wielu pochodnych poli(kwasu asparaginowego), takich jak sole czy kopolimery, przy czym zapis „pochodne poli(kwasu asparaginowego)” jest poprawny, ponieważ przypuszcza się, że w pierwszym etapie reakcji zachodzi polimeryzacja kwasu asparaginowego, a dopiero później przyłączenie do łańcucha polimeru cząsteczki komonomera.

Pierwsze doniesienia na temat kopolimeryzacji kwasu asparaginowego pojawiły się już ok. 1960 r., kiedy to Fox i współpracownicy uzyskali kopolimery kwasu asparaginowego z innymi aminokwasami [3]. Kopolimery PKA otrzymywane są w wyniku reakcji bezwodnika maleinowego, wodorotlenku amonu i poliamin; w reakcji kwasu asparaginowego z poliaminami [4]; w procesie polikondensacji kwasu asparaginowego z kwasem mlekowym, cytrynowym, glikolowym, jabłkowym, winowym, glukonowym, glukuronowym, sorbitolem, glicerolem, glukozą, fruktozą, maltozą, glicyną, seryną, cysteiną oraz w wyniku modyfikacji kwasem adypinowym, bursztynowym, fталowym, krotonowym, stearynowym, palmitynowym, tereftalowym i in. [5].

Do komonomerów o największym znaczeniu zalicza się:

- aminokwasy: lizyna, kwas 6-aminokapronowy, glutaminowy,
- kwasy hydroksykarboksylowe: mlekowy, cytrynowy, winowy,

- aromatyczne kwasy aminokarboksylowe, takie jak: kwas 4-aminobenzoesowy, 4-aminofenylacetony, 4-aminofenylbutylowy,
- glikol etylenowy, tlenek etylenu.

Modyfikacja poli(kwasu asparaginowego) przebiega również na drodze reakcji z aminami alifatycznymi, takimi jak oktadecyloamina, dodecyloamina czy propyloamina.

Zarówno proces kopolikondensacji, jak i modyfikacji prowadzone są w zakresie temperatur 170–260°C i w czasie od 5 min do 2 h. Uzyskuje się w ten sposób pochodne KA o ciężarze cząsteczkowym w przedziale 600–100 000 z wydajnością sięgającą nawet 100% [6].

Pochodne kwasu asparaginowego znajdują zastosowanie w produkcji nawozów, środków zapobiegających powstawaniu kamienia kotłowego, detergentów, jako dodatki do kosmetyków (w pastach do zębów – ograniczają tworzenie się kamienia nazębnego), jako dodatki zapobiegające tworzeniu nalotów i osadów w procesie produkcji cukru, smary do pasów transportujących, środki zwiększające wchłanianie substancji odżywczych, dodatki przy wyrobie papieru, kleje, dyspergatory, inhibitory korozji [7, 8], jako materiały superabsorbujące [9]. Zastosowanie kopolimerów w medycynie można sprowadzić do trzech głównych zagadnień, takich jak systemy kontrolowanego uwalniania leków (ang. *Drug Delivery System*), nośniki leków oraz membrany selektywne.

### 3. Najważniejsze pochodne kwasu asparaginowego

#### 3.1. Poli(kwas asparaginowy) modyfikowany oktadecyloaminą

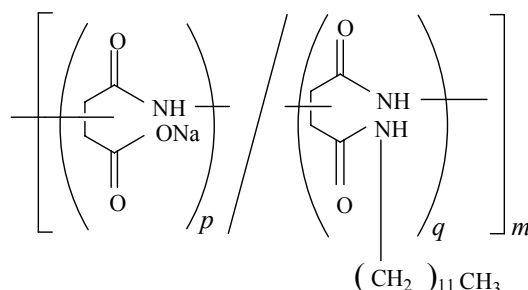
Oktadecyloamina (ODA) jest ciałem stałym o brudno-białym kolorze i charakterystycznym amoniakalnym zapachu. Nie rozpuszcza się w wodzie, ale jest rozpuszczalna w alkoholach, eterach, benzenie, a szczególnie w chloroformie. Jej temperatura wrzenia wynosi 346,8°C, jest więc substancją o niskiej lotności.

Wytwarzana jest w procesie katalitycznego uwodornienia nitrylu kwasu stearynowego. ODA stosowana jest jako środek antykorozyjny w systemach obiegu wody (dzięki właściwościom błonotwórczym), jako produkt pośredni do produkcji izocyjanianu oktadecylu i środków powierzchniowo czynnych, jako środek przeciwbrylający, czynnik flotacyjny, czynnik w przemyśle naftowym ograniczający zdzieralność powierzchni asfaltowych [10]. Bardzo istotne jest również jej zastosowanie w systemach kontrolowanego dostarczania leku oraz w produkcji nośników leków.

Znane są następujące metody otrzymywania pochodnych KA z oktadecyloaminą:

- **modyfikacja z udziałem** ODA na łańcuchu polisukcynimidu (PSI) – KA poddaje się polimeryzacji do PSI, który zawiera grupy aminowe zdolne do reakcji z ODA. Otrzymany związek poddaje się w końcowym etapie hydrolizie zasadowej. Uzyskuje się pochodne o  $M_n \sim 17\,000$ , z wydajnością w zakresie 85–95%. Strukturę pochodnej KA z ODA przedstawiono na rys. 4 [11],
- **polimeryzacja „prekursorów” KA** (takich, jak mono- lub dionowe sole kwasów maleinowego, fumarowego i jabłkowego) z ODA na skutek:
  - a) polimeryzacji cienkowarstwowej, która polega na naniesieniu mieszaniny „prekursora” KA z ODA w postaci cienkiej warstwy na ogrzewaną powierzchnię, gdzie zachodzi proces polimeryzacji „prekursorów” KA i przyłączenia





Rys. 5. Struktura poli(kwasu asparaginowego) modyfikowanego DDA

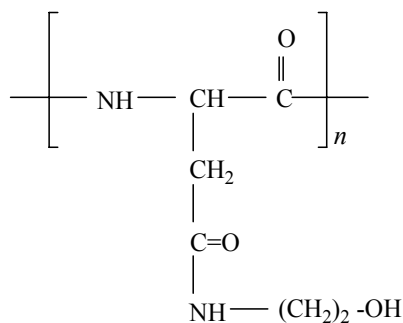
Fig. 5. Structure of poly(aspartic acid) modified with dodecylamine

Wprowadzenie DDA do struktury PKA pozwala na otrzymanie związku wykazującego właściwości amfifilowe ze względu na zawarte w łańcuchu grupy hydrofilowe i hydrofobowe, dzięki czemu w środowisku wodnym związek ten tworzy micelle.

W pierwszym etapie syntezy otrzymuje się PSI w wyniku katalizowanej kwasem ortofosforowym polimeryzacji w masie, a następnie rozpuszcza się PSI w DMF i dodaje odpowiednią ilość dodecyloaminy. Proces jest prowadzony w atmosferze azotu, w temperaturze 100°C przez ok. 7 h. Uzyskuje się wydajność w zakresie 84–89%. Produkt poddawany jest w końcowym etapie hydrolizie za pomocą roztworu wodorotlenku sodu [14].

### 3.3. Poli(2-hydroksyetylo aspartamid) (PHEA)

Poli(aminokwasy) szczepione na łańcuchach bocznych dają rozpuszczalne w wodzie i charakteryzujące się biozgodnością agregaty, zbudowane z hydrofobowego rdzenia oraz hydrofilowej otoczki. Do tych związków należy poli(kwas asparaginowy) modyfikowany etanoloaminą, określany w literaturze jako poli(2-hydroksyetylo aspartamid (PHEA). Ma on charakter amfifilowy, a ponadto charakteryzuje się nietoksycznością, biozgodnością i immunogennością, przez co znajduje zastosowanie w systemach kontrolowanego uwalniania leków (DDS), do produkcji środków zwiększających objętość osocza oraz tzw. proleków, które ulegają biotransformacji do postaci czynnej.



Rys. 6. Struktura poli(2-hydroksyetylo aspartamidu)

Fig. 6. Molecular structure of poly(2-hydroxyethyl aspartamide)

Otrzymywany jest w wyniku polimeryzacji KA, a następnie otwarcia pierścienia cyklicznego PSI za pomocą etanoloaminy. Proces prowadzony jest w środowisku rozpuszczalnika (zazwyczaj w DMF), w temperaturze ok. 30°C i w czasie 6 h. Produkt końcowy jest wytrącany z roztworu za pomocą mieszaniny etanol/eter etylowy (w stos. obj. 1:1). Otrzymuje się w ten sposób kopolimery o ciężarze cząsteczkowym wynoszącym  $M_n \sim 33\,500$  i z wydajnością w przedziale 80–90% [15].

PHEA jest poddawana dodatkowo modyfikacjom za pomocą związków, takich jak metakrylan diglicydyli czy kwas dehydrocholowy, co prowadzi do otrzymania rozpuszczalnych w wodzie i wrażliwych na światło związków. Są one w następnym etapie przekształcane w hydrożele (z użyciem np. N-N'-metylenobisakrylomidu) w wyniku wolnorodnikowej polimeryzacji inicjowanej promieniowaniem UV lub promieniowaniem  $\gamma$ . Hydrożele te ulegają szybkiemu pęcznieniu oraz częściowej degradacji w czasie inkubacji w obecności enzymów hydrolitycznych [15, 16].

Ostatnio prowadzone są również badania nad szczepieniem na łańcuchu PHEA poliglikolidu, który jest pierwszym syntetycznym polimerem degradowalnym, stosowanym do produkcji materiałów chirurgicznych. Grupy hydroksylowe w PHEA spełniają rolę makroinicjatora w procesie kopolimeryzacji z glikolidem [17].

### 3.4. Kopolimery KA z $\omega$ -aminokwasami

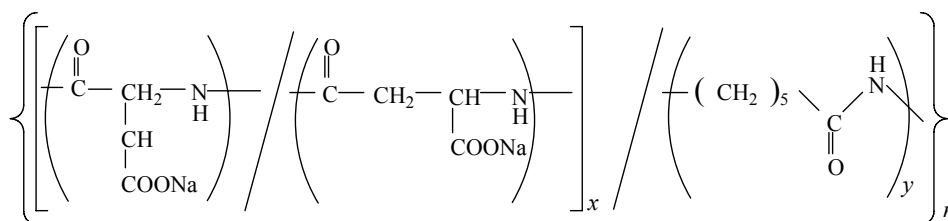
Poli(aminokwasy), zaliczane do materiałów biodegradowalnych, są stosowane głównie w medycynie oraz do produkcji kosmetyków i tkanin, przy czym badania skupiły się przede wszystkim na poli(kwasie glutaminowym) i poli(kwasie asparaginowym).

Japońscy naukowcy (Tomida i in.) [18] podjęli próby syntezy kopolimerów KA z  $\omega$ -aminokwasami, takimi jak: kwas 4-aminobutanowy, 6-aminokapronowy i 11-aminoundekanolowy. Proces prowadzono w mieszaninie mezytylen/sulfolan (w stos. wag. 2,3:1,0), w obecności kwasu ortofosforowego jako katalizatora, w atmosferze gazu obojętnego (azotu) i w czasie ok. 4,5 h.

Spośród kopolimerów KA z aminokwasami na szczególną uwagę zasługuje kopolimer z kwasem 6-aminokapronowym (rys. 6). Polikondensacja prowadzona jest w roztworze mezytylen/sulfolan z dodatkiem katalizatora (85%  $H_3PO_4$ ), w temperaturze 180°C, przez ok. 4,5 h i z wydajnością dochodzącą do 84% [19, 20].

Kopolimer ten wykazuje korzystne właściwości termiczne, a mianowicie topi się poniżej temperatury rozkładu, co jest cechą charakterystyczną dla tworzyw termoplastycznych. Poza tym w zależności od zawartości ugrupowania sukcyminidowego wykazuje różną rozpuszczalność w metanolu: wraz ze wzrostem zawartości merów PSI zmniejszają się rozpuszczalność w metanolu oraz średni ciężar cząsteczkowy kopolimeru.

W Katedrze kwas 6-aminokapronowy poddano kopolimeryzacji w polu promieniowania mikrofalowego, z użyciem soli amonowej kwasu maleinowego (SAM) i KA jako komonomerów. Uzyskany w ten sposób PSI poddawano w kolejnym etapie hydrolizie w środowisku zasadowym, a następnie kopolimeryzacji z kwasem 6-aminokapronowym. Reakcje prowadzono w roztworze węglanu propylenu, w obecności  $H_3PO_4$  jako katalizatora bądź bezkatalitycznie. Nie uzyskano poprawy wydajności procesu (w procesie bezkatalitycznym wyniosła ona 43% z zastosowaniem SAM, a z udziałem KA osiągnęła wartość 55%), jednak wyeliminowano katalizator oraz znacznie skrócono czas całego procesu (z 4,5 h do ok. 40 min) [12, 21]. Na rysunku 7 przedstawiono budowę kopolimeru kwasu asparaginowego z kwasem 6-aminokapronowym.



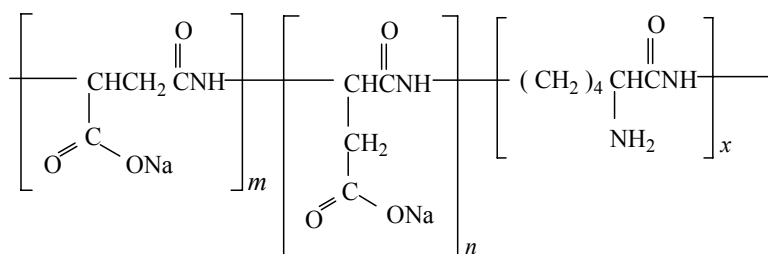
Rys. 7. Struktura kopolimeru KA/kwas 6-aminokapronowy

Fig. 7. Structure of (aspartic acid/6-aminocaproic acid) copolymer

### 3.5. Kopolimer KA/lizyna

Lizyna jest niepolarnym aminokwasem o charakterze zasadowym, jednym z najbardziej rozpowszechnionych w przyrodzie. Należy ją dostarczać z pożywieniem ze względu na to, że niemożliwa jest jej bezpośrednia synteza w organizmie człowieka. Stosowana jest jako dodatek do pasz, mąki i produktów mącznych, a występuje w postaci krystalicznego proszku, łatwo rozpuszczalnego w wodzie. Jest zawarta w białkach roślin i zwierząt oraz stanowi niezbędny składnik białek budulcowych, szczególnie w mięśniach i kościach. Ponadto wchłania wapń, poprawia koncentrację umysłową, łagodzi objawy przeziębienia, grypy oraz opryszczki. Jej niedobór powoduje m.in. anemię i wypadanie włosów oraz objawia się zmęczeniem i rozdrażnieniem.

Kopolikondensacja KA z lizyną prowadzi do otrzymania biodegradowalnego, amfoterycznego związku, którego strukturę przedstawiono na rys. 8. Znajduje on zastosowanie w produkcji absorbowalnych kompleksów polielektrolitycznych używanych w systemach DDS.



Rys. 8. Wzór strukturalny kopolimeru kwasu asparaginowego z lizyną

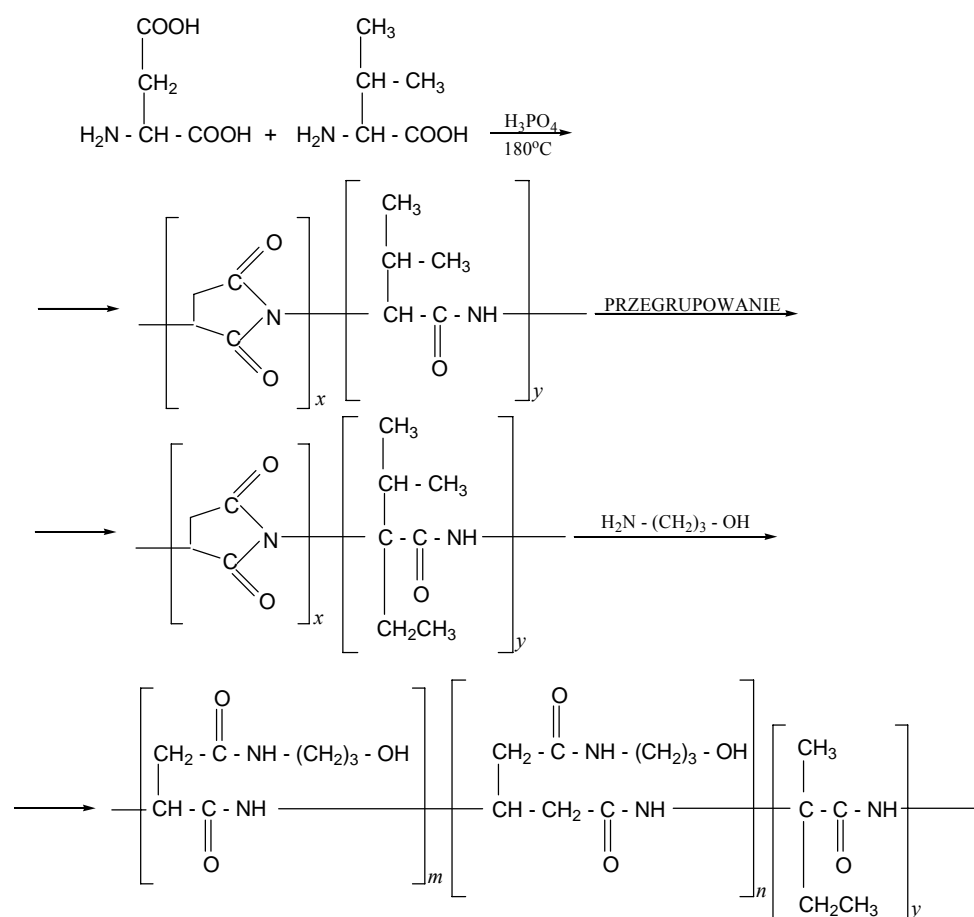
Fig. 8. Structural formula of (aspartic acid/lysine) copolymer

Kopolimeryzację lizyny z KA prowadzi się na kilka sposobów:

- z użyciem KA – polikondensacja lizyny z L-KA, w obecności katalizatora (85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), w 160°C, przez ok. 3,5 h w warunkach obniżonego ciśnienia, a następnie hydroliza zasadowa; otrzymuje się produkty o ciężarze cząsteczkowym  $M_n = 15\ 000\text{--}46\ 000$  z wydajnością zmieniającą się w przedziale 52–79% [22];
- z użyciem SAM – proces prowadzony w masie, w temperaturze ok. 250°C, przez 1 h; charakteryzuje się bardzo wysoką wydajnością, sięgającą nawet 100%, otrzymane produkty mają ciężary cząsteczkowe wynoszące  $M_n \sim 1928$  [6];



- w warunkach promieniowania mikrofalowego (metoda opracowana w Katedrze) – bezkatalitycznie, z użyciem SAM lub KA, skrócono czas reakcji do 41 min, wydajność wyniosła 62–68%. Zastosowanie ogrzewania mikrofalowego miało wpływ na rozpuszczalność kopolimeru: otrzymany produkt charakteryzował się brakiem rozpuszczalności w większości rozpuszczalników (woda, aceton, DMF, DMSO, eter naftowy, glikol etylenowy). Barwa kopolimeru zmieniała się wraz z ilością lizyny od jasnorożowej aż po jasnopomarańczową [12].



Rys. 9. Schemat syntezy kopolimeru KA/walina [23]

Fig. 9. Route of aspartic acid/valine copolymer synthesis [23]

### 3.6. Kopolimer KA/walina

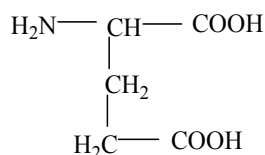
Walina (kwas L-(+)-aminoizowalerianowy) jest egzogennym aminokwasem wytwarzanym przez rośliny. Spotykana jest w postaci substancji krystalicznej, nierozpuszczalnej w eterze dietylowym, trudno rozpuszczalnej w etanolu oraz słabo rozpuszczalnej w wodzie.

Bierze udział w biosyntezie kwasu pantotenowego, a ponadto jest niezbędna w procesie wytwarzania energii. Wpływa również na gospodarkę hormonalną i reguluje metabolizm.

Kopolimer waliny z KA otrzymuje się w wyniku polikondensacji L-KA z walina w obecności 85%  $H_3PO_4$ , w temperaturze  $160^\circ C$ , pod obniżonym ciśnieniem, w czasie 4 h. Wydajność procesu osiąga nawet 69%. Otrzymany produkt rozpuszcza się w DMF i DMSO [23]. Strukturę kopolimeru zaprezentowano na rys. 9.

### 3.7. Kopolimer KA/kwas l-glutaminowy

Kolejnym związkiem używanym do kopolimeryzacji z KA jest kwas glutaminowy, aminokwas o charakterze kwaśnym (rys. 10).

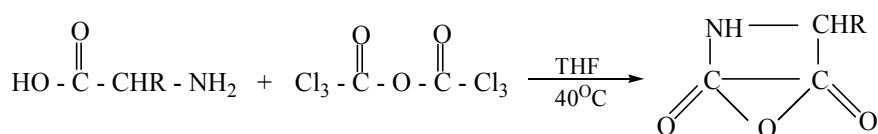


Rys. 10. Struktura kwasu glutaminowego

Fig. 10. Structure of glutamic acid

Kwas glutaminowy spełnia istotną rolę w przewodzeniu impulsów nerwowych, a ponadto uczestniczy w przemianach azotowych. Ma postać rozpuszczalnej w wodzie krystalicznej substancji stałej. Tworzy biodegradowalny polimer otrzymywany metodą syntezy mikrobiologicznej oraz chemicznej. Poli( $\gamma$ -kwas glutaminowy) jest używany w systemach uwalniania leków (DDS) oraz jako substancja absorbująca w rolnictwie, farmacji i przemyśle chemicznym.

Badania nad syntezą kopolimerów szczepionych kwasu glutaminowego oraz kwasu asparaginowego prowadzone były już w latach 90. XX w. Stosowano wówczas jako surowce bezwodniki otrzymane w wyniku fosgenizacji  $\alpha$ -aminokwasów (rys. 11) oraz aminy pierwszorzędowe [24].

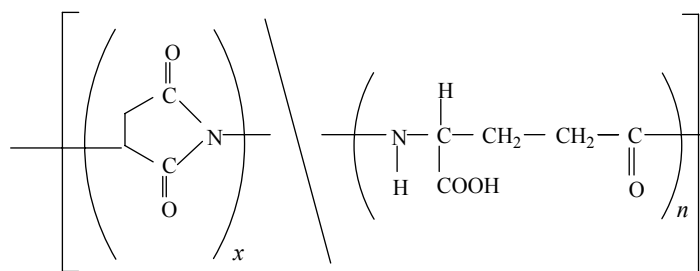


Rys. 11. Synteza bezwodników poprzez fosgenację  $\alpha$ -aminokwasów

Fig. 11. Synthesis of anhydride by phosgenation of  $\alpha$ -aminoacid

Obecnie otrzymuje się również kopolimery szczepione kwasu glutaminowego z kwasem asparaginowym, a syntezy prowadzone są bezpośrednio z L-KA i kwasu L-glutaminowego, metodą polimeryzacji w masie, w obecności katalizatora. Uzyskuje się wydajności sięgające 70%, przy czym udowodniono, że wydajność, czystość produktu oraz średni ciężar cząsteczkowy zwiększają się wraz ze wzrostem ilości katalizatora i zmniejsza-

niem stosunku molowego L-KA/L-kwas glutaminowy. Najlepsze wyniki uzyskano w czasie reakcji 2–4 h, w zakresie temperatur 180–200°C ( $M_w \sim 13\ 000$ ) [25].



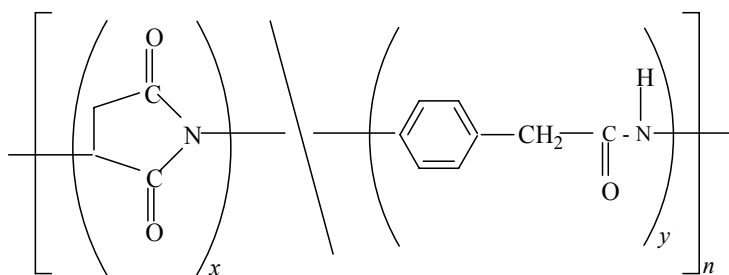
Rys. 12. Struktura chemiczna kopolimeru (KA/ $\gamma$ -kwas glutaminowy)

Fig. 12. Structural formula of (aspartic acid/ $\gamma$ -glutamic acid) copolymer

### 3.8. Kopolimery KA z aromatycznymi kwasami aminokarboksylowymi

Do kolejnych pochodnych kwasu asparaginowego można zaliczyć kopolimery z aromatycznymi kwasami aminokarboksylowymi (rys. 13), takimi jak: kwas 4-aminobenzoesowy, 4-aminofenylaoctowy, 4-aminometylobenzoesowy, 4-(4-aminofenyl)masłowy oraz 4-aminocynamonowy. Polimeryzacja prowadzona jest w mieszaninie mezytylen/sulfolan, w obecności katalizatora – 85%  $H_3PO_4$ , w temperaturze ok. 189°C, przez 4,5 h. Uzyskuje się produkty o średnim ciężarze cząsteczkowym  $M_w \sim 15\ 100$ , z wydajnością sięgającą 91%.

Wprowadzenie do łańcucha kopolimeru ugrupowania aromatycznego ma na celu polepszenie właściwości termicznych [26].



Rys. 13. Struktura kopolimeru kwasu asparaginowego z kwasem 4-aminofenylaoctowym

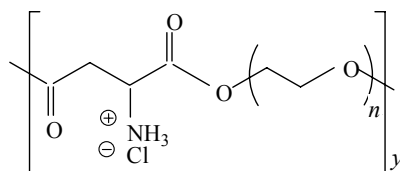
Fig. 13. Structure of aspartic acid/4-aminophenylacetic acid copolymer

### 3.9. Kopolimer KA z glikolem etylenowym

Glikol etylenowy stosowany jest w płynach niezamarzających do chłodnic samochodowych, jako rozpuszczalnik, do produkcji żywic poliestrowych, włókien syntetycznych, plastyfikatorów oraz do produkcji materiałów wybuchowych. Poddany polimeryzacji tworzy związek charakteryzujący się biozgodnością, niską toksycznością i antygenowością oraz dobrą rozpuszczalnością w wodzie i innych popularnych rozpuszczalnikach. Polime-

ryczne pochodne glikolu etylenowego łączy się z lekami, białkami oraz enzymami, zachowując przy tym ich aktywność. Glikol etylenowy czy też glikol poli(etylenowy) poddawany jest także kopolimeryzacji z różnorodnymi monomerami, a szczególnie z liniowymi poliestrami, takimi jak poli(kwas mlekowy) oraz z aminokwasami, wśród których na uwagę zasługuje kopolimer z lizyną, posiadający w swej budowie wolne grupy zdolne do przyłączenia leku czy innego aktywnego czynnika.

Prowadzono również liczne badania na temat syntezy kopolimerów blokowych z poli(kwasem asparaginowym). Synteza prowadzona była etapowo. W pierwszej kolejności otrzymywano prepolimer, używając w tym celu odpowiednio przygotowanego bezwodnika kwasu asparaginowego (w celu zapobieżenia polimeryzacji grupy aminowej) [27] oraz poli(etyleno glikol), w roztworze toluenu z dodatkiem katalizatora kwasowego i temperaturze ok. 130°C. Mieszaninę tę poddawano następnie kopolikondensacji w stopie, w temperaturze 130°C, w czasie od 0,5 do 6 h. W końcowym etapie przeprowadzano odblokowanie grupy aminowej. Na rysunku 14 zaprezentowano strukturę chemiczną kopolimeru KA z glikolem poli(etylenowym).



Rys. 14. Budowa chemiczna kopolimeru (KA/glikol poli(etylenowy))

Fig. 14. Chemical structure of (aspartic acid/poly(ethylene glycol)) copolymer

### 3.10. Kopolimer KA z kwasem mlekowym (PAL)

Kwas mlekowy pod względem budowy chemicznej jest związkiem zawierającym asymetryczny atom węgla, przez co występuje w postaci dwóch izomerów L i D. Na skalę przemysłową wytwarzany jest przede wszystkim z węglowodanów pochodzących z produkcji rolniczej (ziemiaki, kukurydza, buraki cukrowe) w procesie fermentacyjnym. W ostatnich latach opracowano ponadto w firmie Cargill niezwykle korzystną pod względem ekonomicznym metodę otrzymywania kwasu mlekowego z sacharozy. Bardziej przydatnym w syntezie organicznej surowcem jest jednak dimer kwasu mlekowego – laktyd, który otrzymuje się m.in. poprzez depolimeryzację oligomerycznego poli(kwasu mlekowego) (PLAc). Znajduje zastosowanie w przemyśle spożywczym (m.in. jako środek konserwujący – E270) oraz w garbarstwie i farbiarstwie.

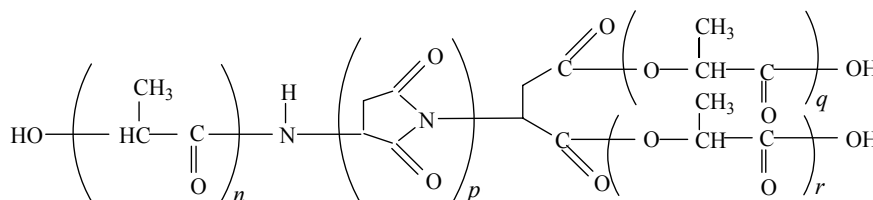
Poli(kwas mlekowy) jest jednym z najważniejszych polimerów biodegradowalnych ze względu na swoje dobre właściwości optyczne i fizyczne oraz możliwość recyklingu i kompostowania. Wśród tworzyw z poli(kwasu mlekowego) do najbardziej znanych należy *EcoPLA*, który przetwarza się metodami wytłaczania, wtrysku i wytłaczania z rozdmuchem na elastyczne folie, włókna, włókniny i powłoki, kubki na napoje i opakowania jogurtów. Firma **Amcort PET Packaging** we współpracy z firmami **Husky** i **NatureWorks LLC** zaprojektowała i zajmuje się produkcją preform, z których formuje się następnie butelki z wykorzystaniem materiału na bazie PLAc. Ze względu na odporność na tłuszcze świetnie nadają się one do przechowywania olejów jadalnych, świeżego mleka, jak również są wy-

korzystywane do przechowywania niegazowanej wody mineralnej. Butelki bazujące na tego typu materiale podczas eksploatacji wykazują wysoką stabilność, a w warunkach kontrolowanej degradacji rozkładają się w ciągu 75–80 dni.

Polimery oparte na kwasie mlekowym są otrzymywane w wyniku bezpośredniej polikondensacji, polimeryzacji z otwarciem pierścienia (ang. *ring opening polymerization*) oraz poprzez reakcję transestryfikacji. Kwas mlekowy może ulegać kondensacji z kwasem asparaginowym, kwasem glikolowym (bądź też z jego dimerem – glikolidem), kwasem 6-hydroksykapronowym, kwasem (D,L)- $\alpha$ -hydroksymasłowym, kwasem (D,L)-migdałowym, kwasem izowalerianowym, 4-hydroksybenzoesowym, cytrynowym,  $\epsilon$ -kapolaktonem,  $\epsilon$ -kapolaktamem [28].

Bezpośrednia polikondensacja kwasu mlekowego jest reakcją równowagową i z tego względu występuje trudność w oddzieleniu produktu ubocznego kondensacji. Ogranicza to otrzymywanie poli(kwasu mlekowego) o wysokich ciężarach cząsteczkowych z powodu zachodzenia reakcji odwrotnej, czyli hydrolizy wiązań estrowych.

Prace badawcze na temat syntezy kopolimeru PAL, jednej z najbardziej znanych pochodnych kwasu mlekowego, prowadzono już w latach 80. XX w. [29]. Strukturę PAL przedstawiono na poniższym rysunku.



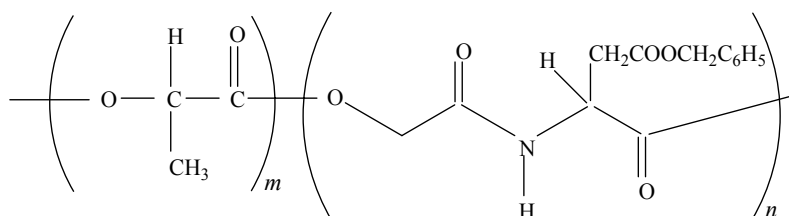
Rys. 15. Struktura kopolimeru PAL

Fig. 15. PAL copolymer structure

PAL jest termoplastycznym polimerem, rozpuszczalnym w wielu rozpuszczalnikach organicznych, zwłaszcza węglowodorowych, natomiast nierozpuszczalnym w wodzie i metanolu [30, 31]. PAL używany jest w inżynierii biomateriałowej, a ponadto stosuje się go w celu modyfikowania właściwości PLAc (jako dodatek antystatyczny, dodatek zwiększający stopień degradacji lub dodatek poprawiający stabilność termiczną PLA) [32].

Kopolimer PAL można otrzymywać na drodze:

- **polikondensacji** pochodnych KA z zablokowaną grupą  $\beta$ -karboksylową z laktydem, otrzymanych z kwasu L-asparaginowego i kwasu D,L-mlekowego – proces ten nie znalazł zastosowania na skalę przemysłową ze względu na trudności w przygotowaniu monomerów oraz nieodpowiednią reaktywność i strukturę otrzymanych produktów (rys. 16) [33],
- **kopolimeryzacji w masie** KA z laktydem, w zakresie temperatur 160–180°C, pod obniżonym ciśnieniem, w czasie od 5,5 do 26,5 h. Uzyskuje się kopolimery o ciężarach cząsteczkowych w zakresie  $M_w = 6100$ –24 800. Otrzymane produkty poddawane są następnie hydrolizie zasadowej.



Rys. 16. Struktura PAL powstała w wyniku polimeryzacji L-KA z kwasem D,L-mlekowym

Fig. 16. PAL structure copolymer made polymerization L-aspartic acid with D,L-lactic acid

W toku badań stwierdzono, że otrzymany PAL ma rozgałęzioną strukturę złożoną z segmentów pochodzących od PSI i poli(kwasu mlekowego) [30, 31]:

- **polimeryzacji w warunkach promieniowania mikrofalowego** – badania prowadzone były w Katedrze. Stosowane surowce to SAM i KA oraz kwas mlekowy. Uzyskano znaczne skrócenie czasu reakcji – do ok. 30 min. Wydajność procesu mieści się w zakresie 39–48% w przypadku użycia SAM oraz w zakresie 22–57% w procesie z KA, co jest uzależnione od warunków prowadzenia procesu. Synteza prowadzona była metodą rozpuszczalnikową (w roztworze węgla propylenu) oraz metodą w masie, bezkatalitycznie i z użyciem 85%  $H_3PO_4$  i chlorku cynku (II) –  $ZnCl_2$  w charakterze katalizatorów.

Otrzymano produkty o zdefiniowanej strukturze, określonej za pomocą metod, takich jak spektroskopia FT-IR,  $^1H$  NMR. Analizie poddano również właściwości termiczne (z zastosowaniem metod TG i DSC). Kopolimery wykazały odpowiednio stabilność termiczną: SAM/kwas mlekowy – do 260°C, PAL – do ok. 240°C [21, 34, 35].

### 3.11. Kopolimer KA/skrobia

Pochodną kwasu asparaginowego, która wzbudza szczególne zainteresowanie, jest kopolimer z jednym z najbardziej rozpowszechnionych polisacharydów zapasowych – skrobią. Występuje ona głównie w materiale roślinnym: w nasionach i owocach, jak również w korzeniach, kłączach i łodygach roślin. Szczególnie dużo skrobi zawierają ziarna zbóż i bulwy ziemniaków. Skrobia jest białą, bezpostaciową substancją stałą, bez zapachu i smaku, śliską w dotyku. Jest nierozpuszczalna w alkoholu i eterze. Składa się z co najmniej dwóch rodzajów polisacharydów: amylozy, łatwo rozpuszczalnej w wodzie, oraz amylopektyny. Ponadto skrobia zawiera niewielkie domieszki glikolipidów, fosforanów itp.

W farmacji skrobia jest stosowana jako substancja pomocnicza w produkcji leków: w formie wypełniacza, lepiszcza, substancji rozsadzającej i poślizgowej w procesie wytwarzania tabletek.

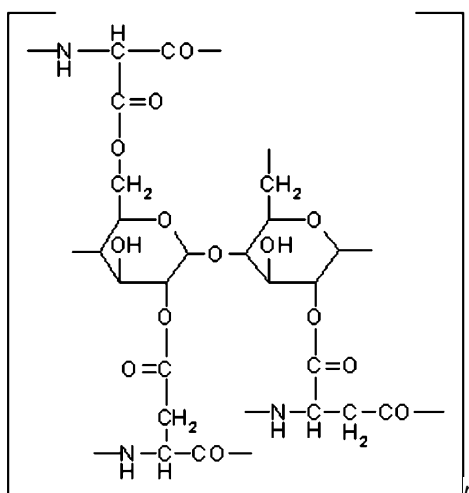
Ze względu na brak reaktywności skrobi przed syntezą jakichkolwiek jej pochodnych należy przeprowadzić aktywację poprzez reakcję z wodorotlenkiem sodu, która prowadzi do otrzymania tzw. kleiku skrobiowego (roztworu skrobi w NaOH).

Badania nad otrzymywaniem kopolimerów skrobi rozpoczęto mniej więcej w 2003 r., używając w tym celu różnorodnych proteogenicznych aminokwasów. Jak wykazały badania, w mieszaninach skrobi z: alaniną, kwasem asparaginowym i glutaminowym, glicyną, izoleucyną, treoniną i waliną otrzymywało się pochodne estrowe, natomiast blendy z: argininą, histydyną oraz z fenyloalaniną tworzyły głównie pochodne amidowe. Możliwa

jest również synteza kopolimerów szczepionych skrobi z polimetakrylamidem, poli(octanem winylu), poliakrylonitrylem i in. [36].

W Katedrze podjęto badania nad syntezą kopolimerów skrobi z kwasem asparaginyowym w warunkach promieniowania mikrofalowego. W zależności od środowiska reakcji proces przebiega różnoetapowo. W przypadku gdy środowisko reakcji jest bezwodne (środowisko rozpuszczalnika PSI – DMF), skrobię aktywowaną roztworem NaOH poddawano suszeniu, a następnie reakcji z PSI. Natomiast skrobia po aktywacji jest używana bezpośrednio w formie „kleiku skrobiowego” w reakcji z rozpuszczalnym w wodzie liniowym poli(kwasem asparaginyowym) [37]. Reakcję kopolimeryzacji prowadzono w reaktorze mikrofalowym, w przypadku użycia PSI synteza kopolimeru przebiegała w roztworze węgla propylenu. Proces przebiegał w zakresie temperatur 40–100°C, z wydajnością w granicach 51–75%. W zależności od ilości monomerów oraz budowy PKA uzyskano produkty o różnej barwie: od beżowej, blad różowej, łososiowej, przez szarozieloną, aż do brązowej.

W wyniku reakcji skrobi z poli(kwasem asparaginyowym) mogą powstać wiązania estrowe pomiędzy grupami hydroksylowymi skrobi i karboksylowymi PKA, zaprezentowane na rys. 17.



Rys. 17. Prawdopodobna struktura kopolimeru KA/skrobia

Fig. 17. Probable structure of aspartic acid/starch copolymer

Wyniki przeprowadzonych reakcji dowodzą, że aktywacja grup wodorotlenowych skrobi jest bardziej efektywna w przypadku zastosowania „kleiku skrobiowego” w roztworze wodorotlenku sodu. Wykazano ponadto, że reakcja prowadzona w roztworze węgla propylenu nie daje oczekiwanych rezultatów lub też nie zachodzi w ogóle, co jest spowodowane brakiem rozpuszczalności skrobi w węglanie propylenu [37].

#### 4. Podsumowanie

W artykule zaprezentowano metody otrzymywania pochodnych kwasu asparaginowego, jednego z najważniejszych związków biodegradowalnych. Są to najczęściej kopolimeryzacja w rozpuszczalniku (w cyklicznych węglanach, mieszaninach rozpuszczalników, np. w mieszaninie mezytylen/sulfolan) oraz polikondensacja w masie. Syntezy prowadzono bezkatalitycznie, a także w obecności katalizatora, którym był zazwyczaj 85% roztwór kwasu ortofosforowego. Używano różnorodnych monomerów, takich jak: sole kwasu maleinowego, fumarowego, jabłkowego oraz komonomery: aminokwasy, kwasy hydroksykarboksylowe, aromatyczne kwasy aminokarboksylowe i in.

Na szczególną uwagę zasługuje opracowana w Katedrze Chemii i Technologii Tworzyw Sztucznych metoda z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego. Ma ona wiele zalet, wśród których można wymienić wyeliminowanie z procesu katalizatora, znaczne skrócenie czasu długotrwałych reakcji kopolimeryzacji (dochodzących nawet do ok. 26 h). Ponadto technika mikrofalowa stwarza możliwość otrzymywania związków, które w warunkach konwencjonalnego ogrzewania są trudne do otrzymania.

Kopolimery kwasu asparaginowego obok zdolności do biodegradacji mają także właściwości termoplastyczne, co znacznie rozszerza możliwość ich praktycznego zastosowania, szczególnie w dziedzinie inżynierii biomateriałowej.

#### Literatura

- [1] <http://luskiewnik.strefa.pl/psychostymulantia/p44.htm>, odczyt z dnia 2.06.2008.
- [2] Polaczek J., Pielichowski J., Pielichowski K., Tylek E., Dziki E., *Polimery*, **50** (11-12), 2005, 812.
- [3] Fox S.W., Harada K., *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1960, 3745.
- [4] Patent USA 5,510,426, 1996.
- [5] Patent USA 5,478,919, 1995.
- [6] Patent USA Re. 36,234, 1999.
- [7] Patent USA 6,001,956, 1999.
- [8] Patent USA 6,197,897 B1, 2001.
- [9] Patent USA 6,903,181 B2, 2005.
- [10] <http://www.omri.org/octadecylamine.pdf>, odczyt z dnia 2.06.2008.
- [11] Kang H.S., Shin M.-S., Kim J.-D., Yang J.-W., *Polym. Bull.*, **45**, 2000, 39.
- [12] Bachulska J., *Synteza kopolimerów kwasu asparaginowego w warunkach promieniowania mikrofalowego*, praca magisterska, Politechnika Krakowska, Kraków 2005.
- [13] Kyeong-Won Park, Oh-Yun Kwon, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **25** (7), 2004, 965.
- [14] Nakato T., Tomida M., Suwa M., Morishima Y., Kusuno A., Kakuchi T., *Polym. Bull.*, **44**, 2000, 385.
- [15] Yang S.R., Jeong J.H., Park K., Jong-Duk K., *Coll. Polym. Sci.*, **281**, 2003, 852.



- [16] Giammona G., Pitarresi G., Fabiola Craparo E., Cavallaro G., Buscemi S., Coll. Polym. Sci., **279**, 2001, 771.
- [17] Peng T., Su J., Lin G., Cheng Si-Xue, Zhuo Ren-Xi, Coll. Polym. Sci., **284**, 2006, 834.
- [18] Tomida M., Nakato T., Kakuchi M., Polymer, **37** (19), 1996, 4435.
- [19] Nakato T., Oda K., Yoshitake M., Tomida M., J. Macromol. Sci. Part A Pure Appl. Chem., **36**, 1999, 949.
- [20] Kakuchi T., Shibata M., Matsunami S., Nakato T., Tomida M., J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., **35**, 1997, 285.
- [21] Dziki E., *Badania nad syntezą i modyfikacją poli(kwasu asparaginowego)*, praca doktorska, Politechnika Krakowska, Kraków 2005.
- [22] Jiang H.L., Tang G.P., Zhu K.J., Macromol. Biosci., **1**, 2001, 266.
- [23] Tang G., He B., J. Appl. Polym. Sci., **102**, 2006, 46.
- [24] Oosterling M.L.C.M., Willems E., Schouten A.J., Polymer, **36**, 1995, 4463.
- [25] Rui Z., Tianwei T., J. Appl. Polym. Sci., **100**, 2006, 3626.
- [26] Nakato T., Tomida M., Kusuno A., Shibata M., Kakuchi T., Polym. Bull., **40**, 1998, 647.
- [27] Won C.-Y., Chu C.-C., Lee J.D., J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem., **36**, 1998, 2949.
- [28] Patent USA 7,019,106 B2, 2006.
- [29] Jain G.L., Ray A.R., Makromol. Chem., **182**, 1981, 2557.
- [30] Patent USA 6,372,880, 2002.
- [31] Shinoda H., Assou Y., Suetsugu A., Tanaka K., Macromol. Biosci., **3**, 2003, 34.
- [32] Shinoda H., Asou Y., Kashima T., Kato T., Tseng Y., Yagi T., Polym. Degrad. Stab., **80**, 2003, 241.
- [33] Huang Y.S., Ciu F.Z., Curr. Appl. Phys., **5**, 2005, 546.
- [34] Filek U., *Synteza kopolimeru kwas asparaginowy/kwas mlekowy w warunkach promieniowania mikrofalowego*, praca magisterska, Politechnika Krakowska, Kraków 2004.
- [35] Pagacz J., *Synteza kopolimerów poli(kwasu asparaginowego) w polu promieniowania mikrofalowego*, praca magisterska, Politechnika Krakowska, Kraków 2006.
- [36] Kapuśniak J., Siemion P., Tomasik P., Thermochim. Acta, **397**, 2003, 209.
- [37] Zawadzka M., *Modyfikacja chemiczna poli(kwasu asparaginowego) jako metoda otrzymywania nowych biomateriałów*, praca magisterska, Politechnika Krakowska, Kraków 2005.