

# **SINTEZA, CARACTERIZAREA ȘI DEGRADAREA UNOR NOI OLIGOESTERI DIN MATERII PRIME REGENERABILE**

Teză destinată obținerii  
titlului științific de doctor  
la

Universitatea Politehnica Timișoara  
în domeniul INGINERIE CHIMICĂ  
de către

**Chim. Diana - Maria Aparaschivei**

Conducător științific: prof.univ.dr.ing. Francisc Peter  
Referenți științifici: c.ș.I.dr.ing. Carmen Gabriela Boeriu  
prof.univ.dr.ing. Monica Ioana Toșa  
prof.univ.dr.ing. Corneliu Mircea Davidescu

Ziua susținerii tezei: 19.04.2019

Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

- |   |  |
|---|--|
| 1. Automatică                               | 10. Știința Calculatoarelor                |
| 2. Chimie                                   | 11. Știința și Ingineria Materialelor      |
| 3. Energetică                               | 12. Ingineria sistemelor                   |
| 4. Ingineria Chimică                        | 13. Inginerie energetică                   |
| 5. Inginerie Civilă                         | 14. Calculatoare și tehnologia informației |
| 6. Inginerie Electrică                      | 15. Ingineria materialelor                 |
| 7. Inginerie Electronică și Telecomunicații | 16. Inginerie și Management                |
| 8. Inginerie Industrială                    | 17. Arhitectură                            |
| 9. Inginerie Mecanică                       | 18. Inginerie civilă și instalații         |

Universitatea Politehnica Timișoara a inițiat seriile de mai sus în scopul diseminării expertizei, cunoștințelor și rezultatelor cercetărilor întreprinse în cadrul școlii doctorale a universității. Seriile conțin, potrivit H.B.Ex.S Nr. 14 / 14.07.2006, tezele de doctorat susținute în universitate începând cu 1 octombrie 2006.

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2019

Această publicație este supusă prevederilor legii dreptului de autor. Multiplicarea acestei publicații, în mod integral sau în parte, traducerea, tipărirea, reutilizarea ilustrațiilor, expunerea, radiodifuzarea, reproducerea pe microfilme sau în orice altă formă este permisă numai cu respectarea prevederilor Legii române a dreptului de autor în vigoare și permisiunea pentru utilizare obținută în scris din partea Universității Politehnica Timișoara. Toate încălcările acestor drepturi vor fi penalizate potrivit Legii române a drepturilor de autor.

România, 300159 Timișoara, Bd. Republicii 9,  
Tel./fax 0256 403823  
e-mail: editura@edipol.upt.ro

## Cuvânt înainte

Teza de doctorat a fost elaborată pe parcursul activității de doctorat în cadrul Departamentului de Chimie Aplicată și Ingineria Compușilor Organici și Naturali - CAICON, Facultatea de Chimie Industrială și Ingineria Mediului a Universității Politehnica Timișoara.

Adresez mulțumiri deosebite și sunt profund recunoscătoare conducătorului de doctorat, domnului Prof. Dr. Ing. Francisc Peter, pentru îndrumarea științifică, sprijinul permanent, răbdarea și înțelegerea acordate pe parcursul întregii perioade de cercetare și elaborare a prezentei teze de doctorat.

Îmi exprim întreaga considerație față de membrii comisiei de doctorat, domnul Prof. Dr. Ing. Nicolae Vaszilcsin, decan al Facultății de Chimie Industrială și Ingineria Mediului a Universității Politehnica Timișoara, doamna C.Ș. I. Dr. Ing. Carmen Gabriela Boeriu de la Universitatea Wageningen din Olanda, doamna Prof. Dr. Ing. Monica Ioana Toșa de la Universitatea „Babeș-Bolyai” din Cluj-Napoca și domnul Prof. Dr. Ing. Corneliu Mircea Davidescu de la Universitatea Politehnica Timișoara, care au răspuns solicitării de a face parte din comisia de analiză a tezei și pentru sugestiile științifice importante în vederea îmbunătățirii acestei teze.

Doresc să mulțumesc membrilor comisiei de îndrumare, domnilor Prof. Dr. Ing. Lucian Rusnac, Conf. Dr. Ing. Geza Bandur și Ș.I. Dr. Ing. Valentin Badea pentru timpul acordat și pentru sfaturile științifice valoroase oferite pe parcursul elaborării și realizării acestei lucrări.

Deosebite mulțumiri și apreciere adresez doamnei Prof. Dr. Ing. Carmen Gabriela Boeriu pentru oportunitatea de a efectua un stagiul de cercetare la Universitatea Wageningen din Olanda, o parte din activitatea de cercetare fiind inclusă în cadrul tezei. Doresc să îmi exprim recunoștința pentru îndrumarea competentă, entuziasmul și experiența profesională și personală dobândită în cadrul stagiului.

*I would like to express my appreciation and thanks to my colleagues from Wageningen University and Research Centre, especially to Dr. Guus Frissen, Marinella van Leeuwen, Dr. Ben van der Broek, Wouter Teunissen and Willen Vogelzang for all the support and helpful discussions. Special thanks go to my friends made during my internship in Wageningen, especially to Dr. Malgorzata Kaisler and MSc. Fatma Al-Manji for all the inspirational and constructive discussions and for the wonderful moments spent in The Netherlands.*

Mulțumesc domnului Prof. Dr. Ing. Eugen Șișu de la Universitatea de Medicină și Farmacie Victor Babeș Timișoara, pentru sprijinul acordat în analiza MALDI TOF-MS, domnului Conf. Dr. Ing. Mihai Medeleanu, directorul Departamentului CAICON al Universității Politehnica Timișoara pentru îndrumarea și ajutorul acordat în modelarea moleculară a poliesterilor, domnului Conf. Dr. Ing. Geza Bandur, pentru sprijinul acordat în analiza termică a produșilor de reacție, domnului Ș.I. Dr. Ing. Valentin Badea, pentru înregistrarea și interpretarea spectrelor RMN și domnului Ș.I. Dr. Biol. Vasile Gherman de la Universitatea Politehnica Timișoara pentru timpul și ajutorul acordat în realizarea degradărilor microbiologice.

Mulțumiri cordiale doamnei Conf. Dr. Ing. Gabriela Preda de la Universitatea de Vest din Timișoara, care a avut încredere în mine și mi-a îndreptat pașii spre domeniul cercetării științifice, având-o totodată ca model pedagogic în activitatea didactică.

Un rol esențial le-au avut colegele și prietenele, Ș.I. Dr. Ing. Anamaria Todea și Ș.I. Dr. Ing. Iulia Păușescu, cărora le rămân profund recunoscătoare pentru sfaturile științifice valoroase și sprijinul permanent acordat pe plan profesional, cât și personal. Alături de domnul Ing. Ionuț Bîțcan, m-au încurajat, motivat și sprijinit cu precădere în momentele dificile și am beneficiat de un cadru ambiental plăcut.

Mulțumesc conducerii Institutului de Chimie „Coriolan Drăgulescu”, doamnei C.Ș. I Dr. Chim. Otilia Costișor, precum și fostelor colege din cadrul Programului de cercetare 4, în special doamnei C.Ș. II Dr. Ing. Ramona Tudose, pentru sprijinul și înțelegerea acordate pe parcursul anilor de doctorat.

Toată recunoștința și cele mai calde mulțumiri le adresez părinților mei, Costică și Georgeta Aparaschivei, surorii mele, Andreea Săloi și familiei ei, precum și prietenului meu Bogdan Dreavă, care m-au iubit necondiționat și m-au susținut din toate punctele de vedere, m-au încurajat să continui și să finalizez această teză.

Timișoara, aprilie 2019

Diana-Maria Aparaschivei

Părinților și surorii mele

Aparaschivei, Diana-Maria

**SINTEZA, CARACTERIZAREA ȘI DEGRADAREA UNOR NOI OLIGOESTERI DIN MATERII PRIME REGENERABILE**

Teze de doctorat ale UPT, Seria 4, Nr. 87, Editura Politehnica, 2019, 160 pagini, 54 figuri, 26 tabele.

ISSN: 1842-8223

ISBN: 978-606-35-0286-6

Cuvinte cheie: oligoesteri, lipaze, biocataliză, biopolimeri, degradare enzimatică

Rezumat:

Biopolimerii obținuți din resurse regenerabile sunt încadrați ca produși ai Biotehnologiei albe, fiind obținuți fie prin izolarea biopolimerilor naturali din plante sau microorganisme, fie prin sinteză chimică sau enzimatică *in vitro* utilizând monomeri regenerabili. Polimerii de natură biologică au diverse aplicații în industriile medicală, farmaceutică, alimentară, a lacurilor și vopselelor, textilă, precum și în agricultură și horticultură. Sinteza catalizată de enzime a unor biopolimeri reprezintă la ora actuală o alternativă la obținerea materialelor polimerice pe cale chimică, deoarece biocatalizatorii provin din resurse regenerabile, sunt biodegradabili, pot funcționa în condiții blânde de reacție și au un impact redus asupra mediului înconjurător. Principalul obiectiv al tezei de doctorat a fost sinteza catalizată de lipaze/2-etilhexanoat de staniu (II) și caracterizarea noilor biopoliesteri, utilizând materii prime regenerabile, precum și studii teoretice privind stabilitatea acestora. Au fost sintetizați trei tipuri de copoliesteri utilizând materii prime regenerabile precum esteri liniari și ciclici și hidroxi-acizi. Copoliesterificarea reprezintă o modalitate pentru îmbunătățirea proprietăților unor polimeri deja cunoscuți. Drept materii prime utilizate în sinteza poliesterilor au fost selectați derivați ai 5-hidroximetilfurfuralului, derivați ai acidului itaconic,  $\epsilon$ -caprolactonă și hidroxi-acizi grași. Optimizarea reacțiilor a fost realizată prin investigarea unor parametri de reacție precum raportul molar între reactanți, temperatura, tipul și concentrația biocatalizatorului, cantitatea de apă. Lipazele au fost testate în mai multe cicluri de reacție, precum și în proces continuu de reacție. Caracterizarea oligoesterilor a fost realizată prin tehnica MALDI TOF-MS, metode spectroscopice (RMN, FT-IR), iar proprietățile termice au fost studiate prin TG și DSC. Degradabilitatea biopoliesterilor sintetizați a fost investigată în medii de cultură lichide utilizând enzime și microorganisme.

Adresez mulțumiri deosebite Universității din Wageningen pentru oportunitatea de a efectua o parte din experimentele din cadrul tezei în cadrul grupului Food and Biobased Research.

Adresez mulțumiri Centrului de Medicină Genomică din cadrul Universității de Medicină și Farmacie Victor Babeș din Timișoara pentru analizele MALDI TOF-MS (Seventh Framework Programme (POSCCE Project ID: 1854, code SMIS: 48749, contract 677/09.04.2015).

## CUPRINS

<b>ABREVIERI</b>	8
<b>LISTĂ DE TABELE</b>	9
<b>LISTĂ DE FIGURI</b>	12
<b>1. STUDIU DE LITERATURĂ</b>	15
1.1. Importanța temei	15
1.2. Materii prime regenerabile	17
1.2.1. Hidroxi-acizi	18
1.2.1.1. Acidul 16-hidroxihexadecanoic	18
1.2.1.2. Acidul 12-hidroxistearic	18
1.2.1.3. Acidul ricinoleic	19
1.2.1.4. Acidul 5-hidroximetil-2-furoic	19
1.2.2. Esteri	20
1.2.2.1. Dimetil 2,5-furandicarboxilat	20
1.2.2.2. Dimetil itaconat	20
1.2.2.3. $\epsilon$ -Caprolactona	20
1.2.3. Dialcoolii	21
1.2.3.1. 1,6-Hexandiol	21
1.3. Metode de sinteză a oligo și poliesterilor	21
1.3.1. Polimerizare în solvent	21
1.3.2. Polimerizare în topitură	21
1.3.3. Polimerizare în stare solidă	22
1.3.4. Polimerizare cu deschidere de ciclu	22
1.4. Utilizarea biocatalizatorilor în reacțiile de poliesterificare	25
1.4.1. Polimerizarea enzimatică cu deschidere de ciclu	27
1.4.2. Policondensarea enzimatică	28
1.5. Poliesteri pe bază de materii prime regenerabile	28
1.5.1. Poliesteri pe bază de $\epsilon$ -caprolactonă	28
1.5.2. Poliesteri derivați ai 5-hidroximetilfurfuralului	30
1.5.3. Poliesteri derivați ai acidului itaconic	34
1.6. Degradarea polimerilor	38
1.6.1. Degradarea enzimatică	38
1.6.2. Degradarea microbiană	42
1.7. Modelarea moleculară a compușilor macromoleculari	43
<b>2. CONTRIBUȚII ORIGINALE</b>	46
<b>2.1. Obiectivele tezei de doctorat</b>	46
<b>2.2. Sinteza și caracterizarea copolimerilor <math>\epsilon</math>-caprolactonei cu acid 5-hidroximetil-2-furoic</b>	47
2.2.1. Introducere	47
2.2.2. Rezultate și discuții	48
2.2.2.1. Influența biocatalizatorului și a temperaturii	49
2.2.2.2. Influența conținutului de apă	50

2.2.2.3. Caracterizarea produşilor de reacţie	51
2.2.2.4. Analiza termică	52
2.2.2.5. Reutilizarea biocatalizatorului în sistem de reacţie discontinuu	53
2.2.2.6. Sinteza copolimerilor în proces continuu	53
2.2.3. Concluzii parţiale	56
<b>2.3. Sinteza enzimatică şi caracterizarea unor terpolimeri obţinuţi din surse regenerabile</b>	56
2.3.1. Introducere	56
2.3.2. Rezultate şi discuţii	58
2.3.2.1. Sinteza terpoliesterilor în cataliză chimică	59
2.3.2.2. Polimerizarea biocatalitică. Influenţa parametrilor de reacţie	60
2.3.2.3. Studiul reacţiei de polimerizare în timp	62
2.3.2.4. Reutilizarea biocatalizatorului	63
2.3.2.5. Analiza structurală a produşilor de reacţie	64
2.3.2.6. Analiza termică	65
2.3.3. Concluzii parţiale	67
<b>2.4. Sinteza chimică şi caracterizarea copolimerilor obţinuţi din <math>\epsilon</math>-caprolactonă şi hidroxi-acizi graşi</b>	67
2.4.1. Introducere	67
2.4.2. Rezultate şi discuţii	68
2.4.2.1. Influenţa raportului molar ECL/hidroxi-acid gras şi a temperaturii	69
2.4.2.2. Analiza structurală a produşilor de reacţie	71
2.4.2.3. Analiza termică	72
2.4.3. Concluzii parţiale	75
<b>2.5. Degradarea enzimatică şi microbiană a unor biopolimeri selectaţi</b>	76
2.5.1. Introducere	76
2.5.2. Rezultate şi discuţii	76
2.5.2.1. Degradarea enzimatică a poliesterilor	77
2.5.2.2. Degradarea microbiană a poliesterilor	78
2.5.3. Concluzii parţiale	81
<b>2.6. Modelarea moleculară a oligoesterilor sintetizaţi</b>	81
2.6.1. Studiul stabilităţii copolimerilor 5OH2FA_ECL	82
2.6.2. Studiul stabilităţii terpolimerilor	83
2.6.3. Studiul stabilităţii copolimerilor HFA_ECL	84
<b>3. PARTEA EXPERIMENTALĂ</b>	88
3.1. Materiale	88
3.2. Metode/Măsurători/Analize	88
3.2.1. Spectroscopia de infraroşu (ATR FT-IR)	88
3.2.2. Spectroscopia de rezonanţă magnetică nucleară (RMN)	89
3.2.3. Spectrometria de masă MALDI TOF-MS	89
3.2.4. Analiza termică	90
3.2.4.1. Analiza termogravimetrică (TG)	90
3.2.4.2. Analiza de calorimetrie diferenţială de baleiaj (DSC)	90

---

3.2.5. Analiza cantitativă a 5OH2FA prin cromatografie de lichide (HPLC)	90
3.3. Sinteza enzimatică a unor copolimeri obținuți din $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroximetil-2-furoic	91
3.3.1. Studiul de solubilitate a acidului 5-hidroximetil-2-furoic	92
3.3.2. Polimerizarea fără solvent organic	92
3.3.3. Polimerizarea în solvenți organici	92
3.3.4. Pre-echilibrare la diferite valori ale activității apei	92
3.3.5. Studiul reutilizării biocatalizatorului	92
3.3.6. Polimerizarea în proces continuu	92
3.4. Sinteza enzimatică a unor terpolimeri obținuți din surse regenerabile	93
3.4.1. Sinteza terpolimerilor	93
3.4.2. Studiul reacției de poliesterificare în timp	93
3.4.3. Studiul reutilizării biocatalizatorului	93
3.5. Sinteza chimică a unor copolimeri obținuți din $\epsilon$ -caprolactonă și hidroxi-acizi grași	94
3.6. Degradarea polimerilor	94
3.6.1. Degradarea enzimatică	94
3.6.2. Degradarea microbiană	94
3.7. Modelarea moleculară	95
<b>4. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE</b>	96
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	100
<b>ANEXE</b>	118
<b>LISTĂ DE LUCRĂRI</b>	158

## ABREVIERI

12HSA	acid 12-hidroxistearic
12HSA_ECL	oligoesteri ai $\epsilon$ -caprolactonei cu acid 12-hidroxistearic
16HHDA	acid 16-hidroxihexadecanoic
16HHDA_ECL	oligoesteri ai $\epsilon$ -caprolactonei cu acid 16-hidroxihexadecanoic
5OH2FA	acid 5-hidroxiometil-2-furoic
5OH2FA_ECL	oligoesteri ai $\epsilon$ -caprolactonei cu acid 5-hidroxiometil-2-furoic
Asp	acid aspartic
CALB	lipaza B din <i>Candida antarctica</i>
CC	copolimeri ciclici
CL	copolimeri liniari
CP	copolimeri
DCTB	trans-2-[3-(4-t-butil-fenil)-2-metil-2-propenilidena]malononitril
DMFDC	dimetil 2,5-furandicarboxilat
DMI	dimetil itaconat
DMSO	dimetilsulfoxid
ECL	$\epsilon$ -caprolactonă
FDCA	acid 2,5-furandicarboxilic
HC	homopolimeri ciclici
HDO	1,6-hexandiol
HFA	hidroxi-acizi grași
HFA_ECL	oligoesteri ai $\epsilon$ -caprolactonei cu hidroxi-acizi grași
His	histidină
HL	homopolimeri liniari
HMF	5-hidroxiometilfurfural
HP	homopolimeri
IA	acid itaconic
KTFA	trifluoroacetat de potasiu
MALDI TOF-MS	spectrometrie de masă cu ionizare prin desorbție din matrice asistată laser și analizor cu timp-de-zbor
PCL	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)
PEF	poli(etilen 2,5-furandicarboxilat)
PEG	poli(etilenglicol)
PET	poli(etilen tereftalat)
PPL	lipază din pancreas de porc
RCA	acid ricinoleic
RCA_ECL	oligoesteri ai $\epsilon$ -caprolactonei cu acid ricinoleic
ROP	polimerizare cu deschidere de ciclu
Ser	serină
SnOct <sub>2</sub>	2-etilhexanoat de staniu (II)
Terpolimer	oligoesteri pe bază de dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol
THF	tetrahidrofuran



## LISTĂ DE TABELE

### Studiu de literatură

Tabelul 1.1. Derivați ai  $\epsilon$ -caprolactonei utilizați în polimerizări cu deschidere de ciclu

Tabelul 1.2. Enzime utilizate în sinteza poliesterilor

Tabelul 1.3. Poliesteri și co-poliesteri ai  $\epsilon$ -caprolactonei cu diferiți monomeri

Tabelul 1.4. Microorganisme care produc acid itaconic

Tabelul 1.5. Poliesteri conținând acid itaconic

Tabelul 1.6. Studii de biodegradare a unor polimeri în prezența microorganismelor

### Contribuții originale

Tabelul 2.1. Influența biocatalizatorului și a temperaturii asupra conținutului relativ al produșilor de reacție conținând 5OH2FA și ECL

Tabelul 2.2. Rezultatele obținute la diferite activități ale apei utilizând lipaza GF-CalB-IM. Condiții de reacție: 40°C, 24 h, 1000 rpm

Tabelul 2.3. Utilizarea enzimei GF-CalB-IM în cicluri multiple de reacție

Tabelul 2.4. Testele de solubilitate a 5OH2FA în diferiți solvenți organici

Tabelul 2.5. Sinteza copoliesterilor în acetonă și în t-BuOH, la diferite temperaturi, utilizând lipaze imobilizate în sistem discontinuu

Tabelul 2.6. Sinteza copolimerilor 5OH2FA\_ECL în proces continuu utilizând GF-CalB-IM ca biocatalizator și t-BuOH ca mediu de reacție, la 75°C

Tabelul 2.7. Influența raportului molar dintre reactanți (DMFDC, DMI, HDO) asupra compoziției produșilor de reacție. Reacțiile au fost realizate utilizând 5% 2-etilhexanoat de staniu, la temperatura de 80°C, timp de 24 h

Tabelul 2.8. Influența raportului molar dintre reactanți (DMFDC, DMI, HDO) și a concentrației de Novozyme 435 asupra compoziției produșilor de reacție

Tabelul 2.9. Influența raportului molar dintre reactanți (DMFDC, DMI, HDO) și a concentrației de GF-CalB-IM asupra compoziției produșilor de reacție

Tabelul 2.10. Parametrii DSC a terpolimerului conținând unități 2,5-furandicarboxilat, itaconat și 1,6-hexandioxi

Tabelul 2.11. Influența raportului molar și a temperaturii asupra conținutului relativ al copolimerilor 16HHDA\_ECL

Tabelul 2.12. Influența raportului molar și a temperaturii asupra conținutului relativ al copolimerilor 12HSA\_ECL

Tabelul 2.13. Influența raportului molar și a temperaturii asupra conținutului relativ al copolimerilor RCA\_ECL

Tabelul 2.14. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a copolimerilor 16HHDA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 16HHDA

Tabelul 2.15. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a copolimerilor 12HSA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 12HSA

Tabelul 2.16. Parametrii DSC ai copolimerilor 16HHDA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 16HHDA

Tabelul 2.17. Parametrii DSC ai copolimerilor 12HSA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 12HSA

Tabelul 2.18. Rezultatele obținute în urma degradării enzimatică și microbiene

Tabelul 2.19. Descriptorii de reactivitate chimică calculați pentru terpolimerii cu 4 până la 10 unități monomerice

Tabelul 2.20. Descriptorii de reactivitate chimică calculați pentru terpolimerul cu 6 unități monomerice

### **Anexe**

Tabelul A1. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a copolimerilor 5OH2FA-ECL, a homopolimerului PCL și a 5OH2FA

Tabelul A2. Parametrii DSC a copolimerilor ECL-5OH2FA, homopolimerului PCL și 5OH2FA

Tabelul A3. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a terpolimerului comparativ cu materiile prime

Tabelul A4. Pierderile de masă (%) suferite de poliesteri în urma degradării enzimatică cu lipaza din pancreasul de porc

Tabelul A5. Pierderile de masă (%) suferite de poliesteri în urma degradării în prezența microorganismelor

Tabelul A6. Descriptorii de reactivitate chimică calculați pentru copolimerii 5OH2FA\_ECL cu 8 unități monomerice (4 unități ECL + 4 unități 5OH2FA)

Tabelul A7. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (9 unități ECL și o unitate 16HHDA)

Tabelul A8. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (8 unități ECL și 2 unități 16HHDA)

Tabelul A9. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (7 unități ECL și 3 unități 16HHDA)

Tabelul A10. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerice (9 unități ECL și o unitate 12HSA)

Tabelul A11. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerice (8 unități ECL și 2 unități 12HSA)

Tabelul A12. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerice (7 unități ECL și 3 unități 12HSA)

Tabelul A13. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (9 unități ECL și o unitate RCA)

Tabelul A14. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (8 unități ECL și 2 unități RCA)

Tabelul A15. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (7 unități ECL și 3 unități RCA)

Tabelul A16. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii ciclici 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (1, 2 sau 3 unități 16HHDA și respectiv 9, 8 sau 7 unități ECL)

Tabelul A17. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii ciclici 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerice (1, 2 sau 3 unități 12HSA și respectiv 9, 8 sau 7 unități ECL)

Tabelul A18. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii ciclici RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (1, 2 sau 3 unități RCA și respectiv 9, 8 sau 7 unități ECL)

Tabelul A19. Masele moleculare teoretice corespunzătoare homopolimerilor 5OH2FA și aducțiilor de  $K^+$

Tabelul A20. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(5OH2FA)_1-(ECL)_n$

Tabelul A21. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(5OH2FA)_2-(ECL)_n$

Tabelul A22. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(5OH2FA)_3-(ECL)_n$

- Tabelul A23. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(5OH2FA)_4-(ECL)_n$
- Tabelul A24. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de conținând DMFDC și HDO
- Tabelul A25. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de conținând DMI și HDO
- Tabelul A26. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de conținând o unitate DMI și mai multe unități DMFDC și HDO
- Tabelul A27. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de conținând două unități DMI și mai multe unități DMFDC și HDO
- Tabelul A28. Masele moleculare teoretice corespunzătoare homopolimerilor PCL și aducțiilor de  $K^+$
- Tabelul A29. Masele moleculare teoretice corespunzătoare estolidelor și aducțiilor de  $K^+$  corespunzători 16HHDA
- Tabelul A30. Masele moleculare teoretice corespunzătoare estolidelor și aducțiilor de  $K^+$  corespunzători 12HSA
- Tabelul A31. Masele moleculare teoretice corespunzătoare estolidelor și aducțiilor de  $K^+$  corespunzători RCA
- Tabelul A32. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(16HHDA)_1-(ECL)_n$
- Tabelul A33. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(16HHDA)_2-(ECL)_n$
- Tabelul A34. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(16HHDA)_3-(ECL)_n$
- Tabelul A35. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(16HHDA)_4-(ECL)_n$
- Tabelul A36. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(12HSA)_1-(ECL)_n$
- Tabelul A37. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(12HSA)_2-(ECL)_n$
- Tabelul A38. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(12HSA)_3-(ECL)_n$
- Tabelul A39. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_1-(ECL)_n$
- Tabelul A40. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_2-(ECL)_n$
- Tabelul A41. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_3-(ECL)_n$
- Tabelul A42. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_4-(ECL)_n$
- Tabelul A43. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_5-(ECL)_n$

## LISTĂ DE FIGURI

### Studiu de literatură

Figura 1.1. Producția biopolimerilor în anul 2018, în funcție de tipul materialului polimeric (PE - poli(etilenă); PET - poli(etilen tereftalat); PA - poli(amidă); PTT - poli(trimetilen tereftalat); PBAT - poli(butilen adipat tereftalat); PBS - poli(butilen succinat); PLA - acid polilactic; PHA - poli(hidroxiacanoați))

Figura 1.2. Clasificarea materialelor plastice în funcție de proveniența și biodegradabilitatea lor

Figura 1.3. Formula structurală a acidului 16-hidroxihexadecanoic (16HHDA)

Figura 1.4. Formula structurală a acidului 12-hidroxistearic (12HSA)

Figura 1.5. Formula structurală a acidului ricinoleic (RCA)

Figura 1.6. Obținerea acidului 5-hidroxi-2-furoic (5OH2FA) ca intermediar

Figura 1.7. Formula structurală a dimetil 2,5-furandicarboxilatului (DMFDC)

Figura 1.8. Formula structurală a dimetil itaconatului (DMI)

Figura 1.9. Schema obținerii  $\epsilon$ -caprolactonei, catalizată enzimatic

Figura 1.10. Formula structurală a 1,6-hexandiolului (HDO)

Figura 1.11. Tipuri de mecanism posibile pentru polimerizarea cu deschidere de ciclu exemplificate pentru  $\epsilon$ -caprolactonă.  $A^+$  este o specie încărcată pozitiv, iar  $R^+M^+$  este un inițiator încărcat negativ sau inițiator-catalizator

Figura 1.12. Structura cristalografică a lipazei B din *Candida Antarctica* (PDB 4K6G)

Figura 1.13. Tipuri de reacții de polimerizare catalizate de lipaze

Figura 1.14. Lactone utilizate în polimerizări cu deschidere de ciclu

Figura 1.15. Mecanismul reacțiilor de policondensare catalizate de lipaze

Figura 1.16. Monomeri care derivă din 5-hidroxi-2-fural (HMF)

Figura 1.17. Etapele de obținere a poli(etilen 2,5-furandicarboxilatului) (PEF)

Figura 1.18. Monomeri alifatici utilizați în reacții de poliesterificare cu derivați ai FDCA

Figura 1.19. Monomeri aromatici utilizați în reacții de poliesterificare cu derivați ai FDCA

Figura 1.20. Metode de polimerizare ale derivaților acidului itaconic

Figura 1.21. Mecanismul reacțiilor de hidroliză (când Nu-H este  $H_2O$ ) și transesterificare (când Nu-H este  $R''O-H$ ) catalizate de lipaze

### Contribuții originale

Figura 2.1. Prezentarea schematică a sintezelor realizate în cadrul tezei și aplicațiile posibile ale polimerilor obținuți

Figura 2.2. Schema de reacție a sintezei enzimatice a copolimerilor și homopolimerilor conținând  $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroxi-2-furoic

Figura 2.3. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor obținuți din 5OH2FA și ECL sintetizați la 80°C, 24 h, fără solvent

Figura 2.4. Formarea copoliesterilor 5OH2FA\_ECL la diferite cantități de apă utilizând lipaza GF-CalB-IM. Condiții de reacție: 40°C, 24 h, 1000 rpm

Figura 2.5. Spectrul 2D HMBC-RMN al produsului de reacție al ECL și 5OH2FA obținut la 80°C, 24 h, 1000 rpm

Figura 2.6. Termogramele copolimerilor 5OH2FA\_ECL (albastru), comparativ cu homopolimerul PCL (verde) și monomerul 5OH2FA (violet)

Figura 2.7. Curbele DSC corespunzătoare copolimerilor 5OH2FA\_ECL (albastru), comparativ cu homopolimerul PCL (verde) și monomerul 5OH2FA (violet)

- Figura 2.8. Schema instalației pentru sinteza copolimerilor 5OH2FA\_ECL în proces continuu utilizând GF-CalB-IM ca biocatalizator și t-BuOH ca mediu de reacție, la temperatura de 75°C
- Figura 2.9. Schema de reacție a sintezei enzimatică a terpolimerilor și copolimerilor din dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol
- Figura 2.10. Spectrul MALDI TOF-MS ( $m/z$  1350-2050) al produșilor de reacție, catalizată de GF-CalB-IM (5%, %), la raportul molar DMFDC:DMI=2:1. Masele moleculare ale lanțurilor polimerice selectate, cu un număr diferit de unități 2,5-furandicarboxilat (F), itaconat (I) și 1,6-hexandioxi (A), sunt indicate prin săgeți
- Figura 2.11. Studiul reacției de polimerizare în timp la raport molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5, utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă, raportat la masa totală de monomeri)
- Figura 2.12. Eficiența biocatalizatorului GF-CalB-IM (5%, % de masă) în mai multe cicluri consecutive de reacție (DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5)
- Figura 2.13. Spectrul 2D HMBC-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând 5% (% de masă) GF-CalB-IM
- Figura 2.14. Termogramele terpolimerului (violet) și a materiilor prime (DMFDC - roz; DMI - albastru; HDO - verde)
- Figura 2.15. Schema reacției de polimerizare a  $\epsilon$ -caprolactonei (ECL) cu acidul 16-hidroxihexadecanoic (16HHDA) catalizată de 2-etilhexanoat de staniu (II) ( $\text{SnOct}_2$ )
- Figura 2.16. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și 16HHDA, la raportul molar ECL:16HHDA=5:1, utilizând catalizatorul  $\text{SnOct}_2$ , la temperatura de 90°C
- Figura 2.17. Spectrul HMBC-RMN al copolimerului 16HHDA\_ECL, sintetizat la raportul molar ECL:16HHDA=5:1
- Figura 2.18. Termogramele copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde), copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerului PCL (albastru)
- Figura 2.19. Curbele DSC ale copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde), copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerului PCL (albastru)
- Figura 2.20. Pierderile de masă în funcție de timp a oligoesterilor sintetizați, rezultate în urma degradării enzimatică
- Figura 2.21. Pierderile de masă în funcție de timp a oligoesterilor sintetizați, rezultate în urma degradării în prezența unei culturi de microorganisme din mediul natural
- Figura 2.22. Imagini realizate cu microscopul optic ilustrând oligomerii 5OH2FA\_ECL înainte (a) și după degradarea cu microorganisme (b)
- Figura 2.23. Imagini realizate cu microscopul optic ilustrând homopolimerul PCL înainte (a) și după degradarea cu microorganisme (b)
- Figura 2.24. Imagini realizate cu microscopul optic ilustrând oligomerii 12HSA\_ECL înainte (a) și după degradarea cu microorganisme (b)
- Figura 2.25. Imagini realizate cu microscopul optic ilustrând oligomerii 16HHDA\_ECL înainte (a) și după degradarea cu microorganisme (b)
- Figura 2.26. Imagini realizate cu microscopul optic ilustrând terpolimerul înainte (a) și după degradarea cu microorganisme (b)
- Figura 2.27. Structurile optimizate ale celor mai stabili din punct de vedere energetic (a) și al reactivității chimice (b) copolimeri liniari conținând 5OH2FA (A) și ECL (B)
- Figura 2.28. Structura optimizată geometric a polimerului cu 6 unități monomerice IAFAFA (I - DMI; A - HDO; F - DMFDC)
- Figura 2.29. Structura optimizată a copolimerului liniar CL-(8)ECL-(2)16HHDA, format din opt unități ECL și două unități 16HHDA
- Figura 2.30. Entalpiile de formare,  $\Delta H$  (kcal/mol), a copolimerilor liniari (a) și ciclici (b) ai ECL cu HFA (16HHDA, 12HSA și RCA). Datele prezentate au fost calculate pentru structurile ce conțin una, două sau trei unități de HFA inserate în lanțul polimeric

## 14 Listă de figuri

---

Figura 2.31. Entalpiile de formare pentru copolimerii liniari și ciclici ce conțin unități de 16HHDA (a), 12HSA (b) și RCA (c), prezentate comparativ (C - ciclic; L - liniar)

### Partea experimentală

Figura 3.1. Cromatograme obținute pentru soluțiile standard de 5OH2FA

Figura 3.2. Dreapta de etalonare a 5OH2FA

### Anexe

Figura A1. Spectrul FT-IR al 5OH2FA (negru), ECL (albastru) și al copolimerului 5OH2FA\_ECL (roșu)

Figura A2. Spectrele FT-IR ale materiilor prime (DMFDC - verde; DMI - albastru; HDO - roșu) și a terpolimerului sintetizat (negru) la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

Figura A3. Spectrul <sup>1</sup>H-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

Figura A4. Spectrul <sup>13</sup>C-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

Figura A5. Spectrul 135-DEPT-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

Figura A6. Spectrul COSY-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

Figura A7. Spectrul HSQC-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

Figura A8. Curbele DSC ale terpolimerului (violet) și a materiilor prime (DMFDC - roz; DMI - albastru; HDO - verde)

Figura A9. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și 12HSA utilizând SnOct<sub>2</sub> (ECL:12HSA=5:1)

Figura A10. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și RCA utilizând SnOct<sub>2</sub> (ECL:12HSA=5:1)

Figura A11. Spectrul FT-IR al ECL (verde) și al produșilor de reacție: 16HHDA\_ECL (albastru), 12HSA\_ECL (roșu) și RCA\_ECL (galben). Este prezentată în detaliu regiunea 1500-2000 cm<sup>-1</sup>

Figura A12. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și 16HHDA, obținut la raportul molar 16HHDA:ECL=1:2

Figura A13. Spectrul 2D HMBC-RMN al copolimerului 12HSA\_ECL, sintetizat la raportul molar ECL:12HSA=5:1

Figura A14. Spectrul 2D HMBC-RMN al copolimerului RCA\_ECL, sintetizat la raportul molar ECL:RCA=5:1

Figura A15. Termogramele copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde) și a homopolimerilor, PCL (albastru) și 16HHDA (cyan)

Figura A16. Curbele DSC ale copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde), homopolimerului PCL (albastru) și estolidei 16HHDA (cyan)

Figura A17. Termogramele copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerilor, PCL (albastru) și 12HSA (violet)

Figura A18. Curbele DSC ale copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerilor, PCL (albastru) și 12HSA (violet)

Figura A19. Cromatograma produsului de reacție conținând ECL și 5OH2FA obținut la 40°C, după 3 h de reacție în sistem continuu

# 1. STUDIU DE LITERATURĂ

## 1.1. Importanța temei

În ultimele decenii cererea pentru materiale plastice și polimeri a crescut într-un ritm foarte alert, cu precădere în țările dezvoltate, datorită urbanizării și dezvoltării economice. Din aproximativ 34 de milioane de tone de deșuri din plastic generate anual în lume, doar 7% sunt reciclate, iar 93% sunt eliminate în oceane și depozitele de deșuri menajere [1]. Cu toate că tehnologiile de recuperare și reciclarea materialelor plastice au avansat, creșterea globală a populației va conduce la o cerere tot mai mare de polimeri. Incinerarea este o altă metodă prin care se pot reduce cantitățile de deșuri din plastic, însă în urma acestui proces se degajă cantități mari de CO<sub>2</sub>, cenușă și zgură care conțin compuși toxici [2]. În plus, de cele mai multe ori în materialele plastice sunt adăugați diferiți aditivi pentru a le conferi anumite proprietăți mecanice, stabilizatori termici, compuși ignifugi, coloranți, agenți de mătuire și opacizare sau compuși care dau strălucire. Acești aditivi pot duce la probleme serioase ale sănătății umane, precum și a mediului înconjurător [3].

Odată cu creșterea cererii la nivel mondial, cantitatea de materiale polimerice eliberate în mediul înconjurător a devenit o problemă din cauza faptului că biodegradabilitatea acestor materiale nu se realizează ușor și simplu. Acest lucru a dus la accentuarea încălzirii globale, distrugerea stratului de ozon care protejează împotriva radiațiilor UV, contaminarea solului și apelor [4].

Având în vedere aceste efecte dăunătoare asupra mediului, companiile și-au schimbat viziunea despre utilizarea metodelor convenționale de fabricație, orientându-se către procese mai ecologice și sustenabile. A apărut astfel, Chimia verde (Green Chemistry) care se bazează pe reducerea sau excluderea solvenților toxici în procesele și analizele chimice, evitând totodată generarea de deșuri în urma acestor procese [5].

Biotehnologia este un domeniu foarte larg, împărțit în mai multe sectoare:

- Biotehnologia albă, cunoscută și sub denumirea de Biotehnologie industrială, utilizează celule vii (bacterii, drojdii, mucegaiuri, plante) sau enzime pentru sinteza produsilor la scară industrială;
- Biotehnologia verde, se ocupă cu utilizarea plantelor și animalelor modificate genetic în vederea aplicațiilor în domeniul agriculturii și silviculturii;
- Biotehnologia roșie, poartă denumirea și de Biotehnologia farmaceutică, se referă la dezvoltarea unor soluții alternative pentru îmbunătățirea domeniului medical;
- Biotehnologia albastră, care se bazează pe aplicarea metodelor biologiei moleculare asupra organismelor marine și din apele dulci;
- Biotehnologia galbenă sau Biotehnologia insectelor, care se ocupă cu utilizarea compușilor activi și a enzimelor prezente în insecte pentru aplicații în agricultură și medicină.

Biopolimerii obținuți din resurse regenerabile sunt încadrați ca produși ai Biotehnologiei albe, fiind tot mai intens studiați datorită biodegradabilității lor. Ei pot fi obținuți fie prin izolarea biopolimerilor naturali din plante sau microorganisme,

cum este poli(butilen succinatul), fie prin sinteză chimică sau enzimatică *in vitro* utilizând monomeri regenerabili, ca acid polilactic [2].

Biopolimerii au diverse aplicații, de la ambalaje, produse de catering, electronice de consum, lacuri, adezivi, automobile și jucării, până la agricultură și horticultură, textile etc. Ambalajele flexibile și în special cele rigide rămân însă principala aplicație a bioplasticelor, ocupând 65% din totalul de 2,11 milioane de tone produse în anul 2018. În Figura 1.1 sunt prezentați procentual principalii biopolimeri produși în anul 2018 [6].

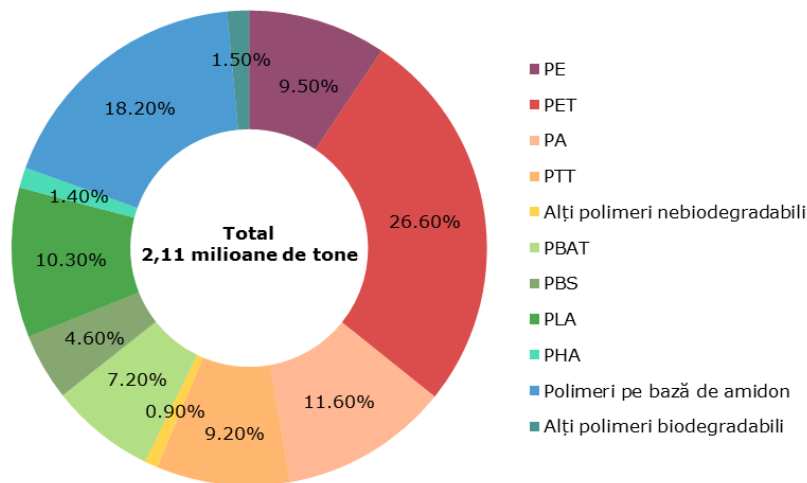


Figura 1.1. Producția biopolimerilor în anul 2018, în funcție de tipul materialului polimeric (PE - poli(etilenă); PET - poli(etilen tereftalat); PA - poli(amidă); PTT - poli(trimetilen tereftalat); PBAT - poli(butilen adipat tereftalat); PBS - poli(butilen succinat); PLA - acid polilactic; PHA - poli(hidroxiacanoați)) [6]

La ora actuală aproape fiecare material plastic convențional are și o alternativă ecologică. Industria biopolimerilor este în continuă dezvoltare, având potențialul de a rezolva problemele economice legate de epuizarea resurselor și de a reduce impactul dăunător al plasticelor nebiodegradabile asupra mediului. În Figura 1.2 sunt prezentate cele trei clase în care se împart materialele polimerice de natură biologică:

- Materiale plastice de natură biologică, parțial sau total nebiodegradabile: poli(etilena) - PE, poli(propilena) - PP, poli(etilen tereftalatul) - PET;
- Materiale plastice de natură biologică, biodegradabile: acid polilactic - PLA, poli(hidroxiacanoați) - PHA, poli(butilen succinat) - PBS;
- Materiale plastice obținute din resurse fosile, biodegradabile: poli(butilen adipat tereftalat) - PBAT, poli( $\epsilon$ -caprolactonă) - PCL.

Sinteza biomaterialelor polimerice s-a realizat cu succes utilizând enzime din diferite clase, precum transferaze, oxidoreductaze și hidrolaze.

Utilizarea enzimelor drept catalizatori pentru reacțiile de polimerizare prezintă numeroase avantaje, deoarece acești biocatalizatori provin din resurse regenerabile, sunt biodegradabili, pot funcționa în condiții blânde de reacție și au un impact redus asupra mediului înconjurător.



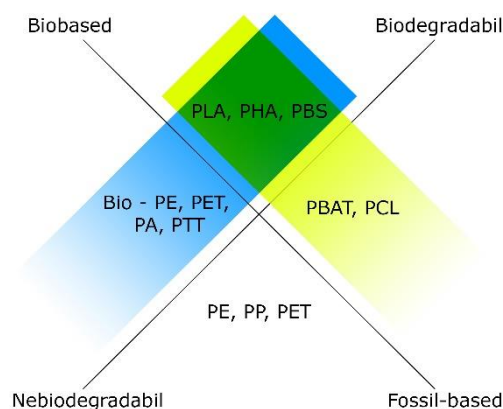


Figura 1.2. Clasificarea materialelor plastice în funcție de proveniența și biodegradabilitatea lor [1]

La ora actuală, sinteza prin cataliză enzimatică a unor copolimeri în structura cărora să se regăsească atât segmente hidrofobe cât și hidrofile este intens studiată, cu scopul obținerii unor materiale biocompatibile și biodegradabile.

Introducerea unor unități monomerice în catena principală sau în catena laterală a polimerilor naturali reprezintă o modalitate promițătoare pentru îmbunătățirea proprietăților acestora. Se obțin astfel polimeri cu funcțiuni noi, care pot fi utilizați în diverse aplicații, în special în domeniul medical și alimentar.

## 1.2. Materii prime regenerabile

Dezvoltarea unor metode alternative de sinteză care să implice condiții blânde de reacție a devenit o necesitate tot mai pronunțată în ultimii ani.

Cu toate că biopolimerii sunt considerați ecologici, ei prezintă câteva limitări: un cost de producție ridicat și proprietăți mecanice slabe. Costurile lor de producție pot fi reduse utilizând resurse regenerabile.

Unul dintre cele 12 principii ale Chimiei verzi, formulate de Anastas și Warner [5], se referă la utilizarea materiilor prime regenerabile în sinteza polimerilor. Selectarea materiilor prime are un efect major asupra întregului proces de sinteză a materialului polimeric, determinând și riscurile posibile care pot să apară la utilizarea produșilor, dar și a produșilor de degradare și a deșeurilor care pot rezulta prin degradarea acestora. Rafinarea petrolului necesită un consum mare de energie și utilizează procese care poluează mediul. Utilizarea materiilor prime regenerabile reprezintă o alternativă ecologică.

Componentele biomasei, cum sunt carbohidrații, lignina, uleiurile etc. pot fi transformați în compuși chimici cu aplicabilitate în industria polimerilor de natură biologică.

În continuare, este prezentată o sinteză a datelor de literatură despre monomerii care au fost utilizați la sinteza poliesterilor din capitoul de contribuții originale.

### 1.2.1. Hidroxi-acizi

Hidroxi-acizii grași (HFA) sunt molecule esențiale în multe procese biologice, care sunt utilizați pe scară largă în industria cosmetică, chimică, a produselor alimentare și farmaceutică [7] - [10]. Polimerii sintetizați din hidroxi-acizi grași au rezistență mare la temperatură, substanțe chimice, flexibilitate mare, biocompatibilitate ridicată și toxicitate practic inexistentă [11].

Datorită prețurilor relativ reduse a uleiurilor vegetale, polimerii obținuți din aceste materii prime se utilizează la obținerea surfactanților, în produse cosmetice și lubrifianti [12]. Alături de hidroxi-acizii grași, uleiurile vegetale reprezintă cele mai importante materii prime regenerabile din industria chimică pentru obținerea de biopolimeri funcționali și materiale polimerice [13].

Hidroxi-acizii grași apar în natură ca și componente ale cerebrozidelor, triacilglicerolilor, în ceruri, precum și în alte lipide din animale, plante și microorganisme. Gruparea hidroxil conferă caracteristici speciale acizilor grași, cum ar fi vâscozitate și reactivitate mai ridicată comparativ cu alți acizi grași. HFA prezintă potențiale activități farmaceutice, incluzându-le pe cele anti-bacteriene, anti-fungice și anti-diabetice [14] - [16]. Astfel, HFA pot fi folosiți pentru o gamă largă de aplicații industriale și medicale [8].

#### 1.2.1.1. Acidul 16-hidroxihexadecanoic

Acidul 16-hidroxi-hexadecanoic (16HHDA), prezentat în Figura 1.3, este un derivat al acidului palmitic și se găsește în polimerii vegetali cutină și suberină, [17], [18]. Funcționalizarea acidului palmitic la atomul de carbon terminal este catalizată de obicei de monooxigenaze P450 sau de alcan hidroxilaze [19].

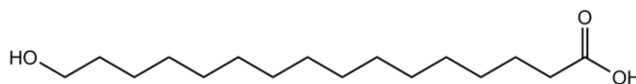


Figura 1.3. Formula structurală a acidului 16-hidroxihexadecanoic (16HHDA)

#### 1.2.1.2. Acidul 12-hidroxistearic

Acidul 12-hidroxistearic (12HSA), prezentat în Figura 1.4, se obține în mod uzual din uleiul de ricin, prin hidrogenarea acestuia până la saturația aproape completă a legăturilor duble, urmată de o etapă de saponificare, iar apoi de separarea acizilor grași liberi prin adăugare de acid mineral la săpunurile de sodiu. Ca reacții secundare, pot avea loc reacții de deshidratare, urmate de reducerea grupării hidroxil, cu obținere de acid stearic.

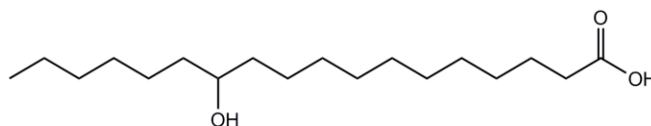


Figura 1.4. Formula structurală a acidului 12-hidroxistearic (12HSA)

Unsurile obținute pe baza sărurilor de litiu, calciu și alte săruri ale 12HSA prezintă o calitate deosebită. Acestea sunt stabile și au proprietăți potrivite pentru diverse aplicații [20].

Dintre aplicațiile acidului stearic se pot aminti: activator și lubrifiant în industria cauciucurilor, obținerea cerurilor, sinteza esterilor acrilici, agent de strălucire sau agent de îngroșare în industria cosmetică [8].

### 1.2.1.3. Acidul ricinoleic

Acidul ricinoleic (RCA), prezentat în Figura 1.5, fiind principala componentă a uleiului de ricin (85-95%), se obține prin hidroliza în mediu bazic a acestuia [21]. Structura acidului ricinoleic prezintă trei puncte de funcționalizare: o grupare carboxil, care poate participa la o gamă largă de esterificări, o legătură dublă, care poate fi modificată prin reacții de hidrogenare, epoxidare sau vulcanizare și o grupare hidroxil, care poate fi acetilată sau alcoxidată, sau poate fi îndepărtată prin reacții de deshidratare mărind astfel gradul de nesaturare. Gruparea hidroxil este foarte reactivă, putând avea loc reacția de piroliză în urma căreia rezultă produși cu lanțuri mai mici [22].

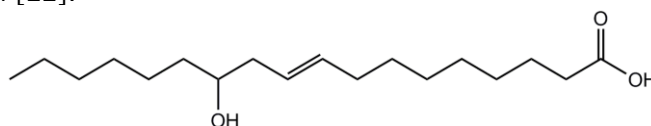


Figura 1.5. Formula structurală a acidului ricinoleic (RCA)

### 1.2.1.4. Acidul 5-hidroximetil-2-furoic

Acidul 5-hidroximetil-2-furoic (5OH2FA) este principalul metabolit la 5-hidroximetilfurfuralului (HMF) în organism, fiind eliminat renal. HMF se formează prin degradarea în mediu acid a zaharurilor reducătoare sau prin reacția Maillard [23]. Transformarea 5-hidroximetilfurfuralului în acid 5-hidroximetil-2-furoic implică de obicei condiții nu foarte blânde, însă Kang și colab. au propus o cale de sinteză ecologică utilizând lichide ionice [24]. Având cele două grupări funcționale: gruparea carboxil și gruparea hidroxil, 5OH2FA reprezintă un candidat nou în reacțiile de poliesterificare, fiind totodată un precursor al acidului 2,5-furandicarboxilic (FDCA) (Figura 1.6).

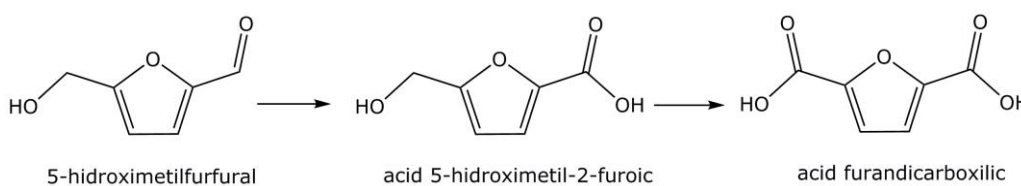


Figura 1.6. Obținerea acidului 5-hidroximetil-2-furoic (5OH2FA) ca intermediar

## 1.2.2. Esteri

### 1.2.2.1. Dimetil 2,5-furandicarboxilat

Spre deosebire de acidul 2,5-furandicarboxilic, diesterul metilic al acestuia are un punct de fierbere mai scăzut și este mai solubil în solvenți uzuali, fiind mai ușor de purificat. Dimetil 2,5-furandicarboxilatul (Figura 1.7) poate participa în sinteza polimerilor prin reacții de transesterificare [25].

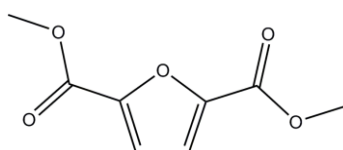


Figura 1.7. Formula structurală a dimetil 2,5-furandicarboxilatului (DMFDC)

### 1.2.2.2. Dimetil itaconat

Esterii acidului itaconic, în special diesterul metilic și diesterul butilic sunt utilizați pe larg în sintezele de polimeri [26]. Dimetil itaconatul (Figura 1.8.) se obține de obicei prin esterificarea acidului itaconic catalizată chimic, însă Joo și colab. au găsit o cale de sinteză biotehnologică, utilizând tulpini de *Corynebacterium glutamicum* modificate genetic. De asemenea, s-a reușit sinteza dimetil itaconatului utilizând lipaza din *Rhizomucor miehei* [27].

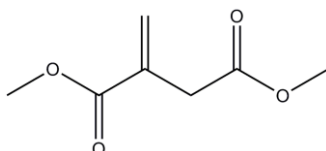


Figura 1.8. Formula structurală a dimetil itaconatului (DMI)

### 1.2.2.3. $\epsilon$ -Caprolactona

Cu toate că  $\epsilon$ -caprolactona (ECL), a cărei structură este prezentată în Figura 1.9, se obține industrial prin oxidarea ciclohexanonei cu acid peracetic, ea se poate sintetiza și de către microorganismele responsabile de transformarea ciclohexanolului în acid adipic. Etapa de transformare a ciclohexanonei în  $\epsilon$ -caprolactonă este catalizată de ciclohexanon monooxigenază [28]. Homopolimerul  $\epsilon$ -caprolactonei, poli( $\epsilon$ -caprolactona), este utilizat în industria alimentară pentru ambalaje, în medicină pentru sisteme de eliberare controlată a medicamentelor și în ingineria tisulară [29] - [31].

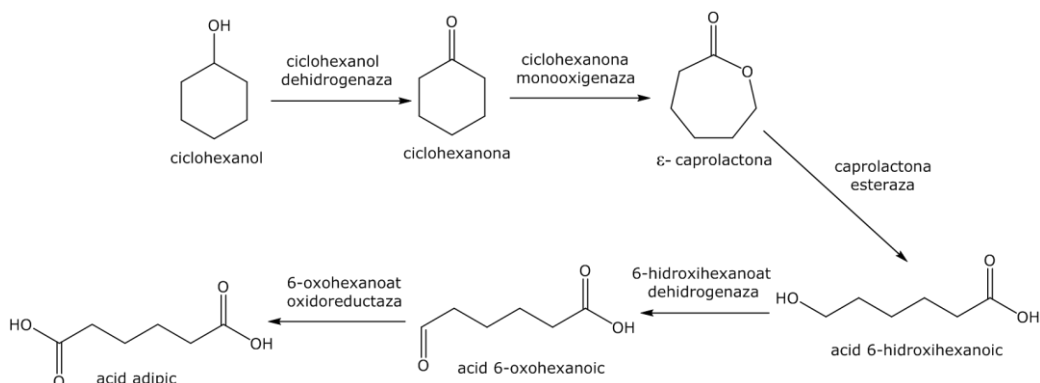


Figura 1.9. Schema obținerii ε-caprolactonei, catalizată enzimatic [28]

### 1.2.3. Dialcooli

#### 1.2.3.1. 1,6-Hexandiol

1,6-Hexandiolul (Figura 1.10.) se obține prin hidrogenarea acidului adipic. Având două grupări hidroxil, 1,6-hexandiolul reprezintă un excelent monomer pentru obținerea poliesterilor. El este utilizat preponderent în industria poliuretanilor, dar este folosit și în obținerea adezivilor, elastomerilor, rășinilor pentru domeniul stomatologic și a unor pelicule de acoperire [32], [33].

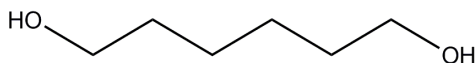


Figura 1.10. Formula structurală a 1,6-hexandiolului (HDO)

### 1.3. Metode de sinteză a oligo și poliesterilor

În literatura de specialitate sunt descrise mai multe metode de obținere a materialelor poliesterice, dintre care cele mai importante vor fi prezentate în continuare cu exemplificare pentru PCL, poliesterul de interes pentru studiile efectuate în cadrul tezei.

#### 1.3.1. Polimerizare în solvent

Reacțiile de poliesterificare în solvenți au loc, de obicei, în intervalul de temperatură -10 - 100°C [34]. Deoarece majoritatea diolilor au reactivitate redusă față de diacizi, se utilizează derivații diacizilor ca diesteri sau dicloruri [35]. Dezavantajul principal al acestei metode este obținerea unor polimeri cu mase moleculare relativ mici.

#### 1.3.2. Polimerizare în topitură

Monomerii utilizați de obicei la polimerizarea prin policondensare sunt hidoxi-acizii sau amestecurile de diacizi și dioli. De obicei, reacțiile de

poliesterificare decurg în două etape: în prima etapă are loc esterificarea cu un diol, iar în a doua etapă se realizează reacția de policondensare, rezultând materialele poliesterice. Obținerea unor poliesteri cu mase moleculare mari este influențată de raportul molar între monomeri (de obicei se utilizează un exces de diol) și de eliminarea produsului secundar (apa sau alcoolul format în urma reacției) prin aplicarea de vid. Reacțiile de policondensare în topitură au loc de obicei la temperaturi înalte, în prezența unor catalizatori organometalici [36], ceea ce poate duce la reacții secundare sau la obținerea unor amestecuri racemice [37].

### 1.3.3. Polimerizare în stare solidă

Poliesterificarea în stare solidă (SSP) este o metodă de polimerizare în care monomerii sunt încălziți la o temperatură mai ridicată ca temperatura de vitrifiere ( $T_g$ ), dar mai joasă ca temperatura de topire ( $T_m$ ) a prepolimerului. Această metodă prezintă avantajul obținerii unor polimeri cu mase moleculare foarte ridicate și proprietăți superioare. În plus, reacțiile au loc la temperaturi mai joase comparativ cu poliesterificările în topitură, iar utilizarea vidului pentru eliminarea produșilor secundari de reacție s-a dovedit a fi mai avantajoasă decât aplicarea unei perne de azot [36], [38].

### 1.3.4. Polimerizare cu deschidere de ciclu

Polimerizarea cu deschidere de ciclu (ring opening polymerization - ROP) este cea mai des utilizată metodă de sinteză a biopolimerilor cu mase moleculare mari. Reacția poate avea loc în topitură sau în soluție, utilizând lactone cu un număr variabil de atomi în ciclu, care pot fi funcționalizate în prealabil. Avantajul major al polimerizării cu deschidere de ciclu este lipsa formării apei sau alcoolilor în sistem, rezultând astfel polimeri cu mase moleculare medii mai mari. Gradul de polimerizare poate fi mărit prin adăugarea în reacție a unor catalizatori, ca 2-etilhexanoat de staniu (II) sau acid 2-etilhexanoic.

Polimerizarea cu deschidere de ciclu poate avea loc printr-un mecanism anionic, cationic, prin coordonare-insertie sau prin activarea monomerului, în funcție de catalizatorul ales [39], [40]. În Figura 1.11 sunt exemplificate cele patru tipuri de mecanism posibile pentru polimerizarea cu deschidere de ciclu a  $\epsilon$ -caprolactonei.

1) Mecanismul ROP cationic. În urma reacției cu o moleculă de inițiator,  $\epsilon$ -caprolactona se încarcă pozitiv și reacționează cu atomul de oxigen din gruparea carbonilică a altei molecule de  $\epsilon$ -caprolactonă printr-un mecanism de substituție nucleofilă bimoleculară ( $SN_2$ ), ceea ce determină deschiderea ciclului primei molecule de  $\epsilon$ -caprolactonă. Cea de-a doua moleculă rămâne încărcată pozitiv și reacționează în continuare cu altă moleculă de monomer. Gradul de polimerizare al acestor reacții nu poate fi controlat, iar masele moleculare rezultate nu sunt foarte mari.

2) Mecanismul ROP anionic. În acest caz, inițiatorul atacă atomul de carbon din gruparea carbonilică, determinând ruperea legăturii acil-oxigen. Alcoolății care rezultă sunt încărcăți negativ și propagă reacția în continuare. Datorită probabilității mari de a avea loc reacții intermoleculare, rezultând polimeri ciclici. Acest fapt poate fi împiedicat prin oprirea reacției după un anumit timp, însă conduce la obținerea unor poliesteri cu mase moleculare mici.

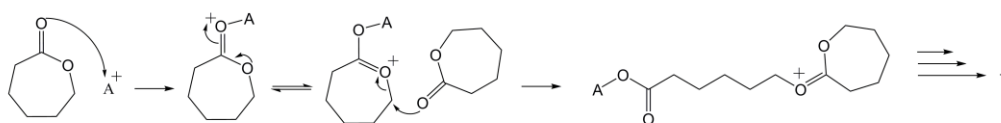
3) Mecanismul ROP prin coordonare-insertie. Această metodă este cea mai uzuală pentru reacțiile de polimerizare cu creșterea lanțului. Monomerul se coordonează speciei active având loc rearanjarea electronilor, urmată de inserarea

### 1.3. Metode de sinteză a oligo și poliesterilor 23

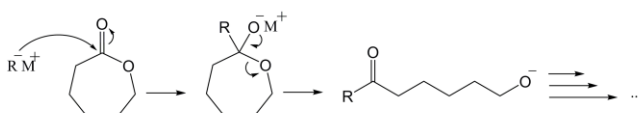
monomerului în legătura dintre metal și oxigen care conduce la ruperea legăturii acil-oxigen. În urma scindării, lanțul polimeric este legat de metal printr-o legătură coordinativă, iar reacția poate continua prin inserarea unei noi molecule de monomer.

4) Mecanismul ROP prin activarea monomerului. În primă etapă are loc protonarea atomului de oxigen carboxilic, urmată de adăptia nucleofilă a unui monomer cu grupare hidroxil și deschiderea ciclului  $\epsilon$ -caprolactonei.

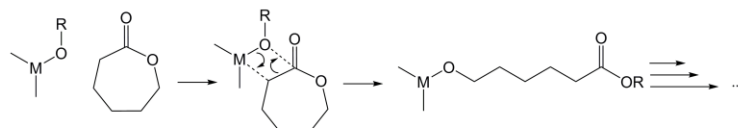
1) Mecanism ROP cationic



2) Mecanism ROP anionic



3) Mecanism ROP prin coordonare - insertie



4) Mecanism ROP prin activarea monomerului

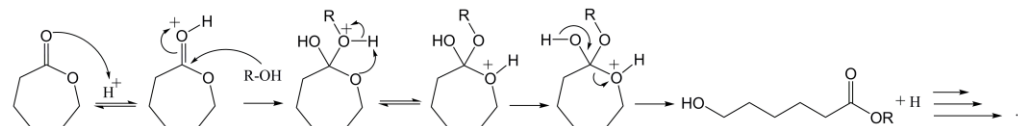


Figura 1.11. Tipuri de mecanism posibile pentru polimerizarea cu deschidere de ciclu exemplificate pentru  $\epsilon$ -caprolactonă.  $A^+$  este o specie încărcată pozitiv, iar  $R^-M^+$  este un inițiator încărcat negativ sau inițiator-catalizator [40]

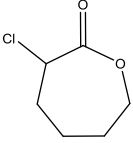
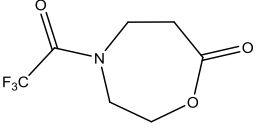
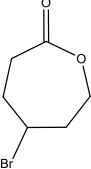
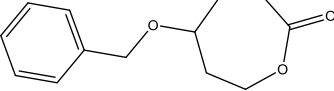
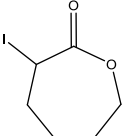
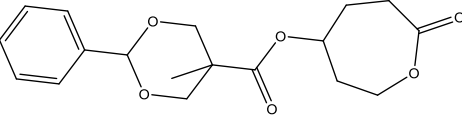
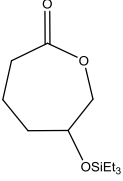
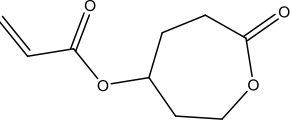
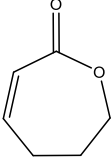
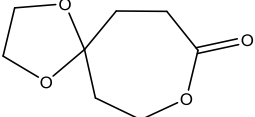
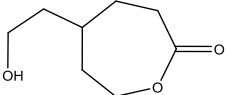
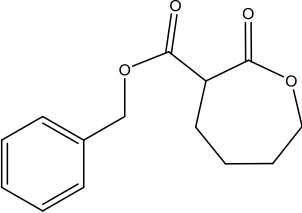
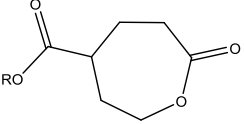
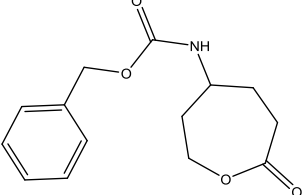
Printre catalizatorii care s-au dovedit eficienți în reacțiile de polimerizare cu deschidere de ciclu se numără: 2-etilhexanoatul de staniu (II), tri-izopropoxidul de aluminiu, complecși de calciu sau magneziu (pentru aplicațiile biomedicale), complecși ai lantanidelor [40].

2-Etilhexanoatul de staniu (II) este un catalizator frecvent utilizat în reacțiile de polimerizare cu deschidere de ciclu a lactonelor și lactidelor. El este un aditiv alimentar aprobat de către FDA (Food and Drug Administration). Mecanismul prin care  $SnOct_2$  acționează este de coordonare-insertie.  $SnOct_2$  este un agent puternic de transesterificare, iar structura polimerilor sintetizați cu acest catalizator este de obicei neordonată.

$\epsilon$ -Caprolactona este una dintre cele mai utilizate lactone în reacții de polimerizare cu deschidere de ciclu. Acest monomer poate fi funcționalizat la atomii de carbon cu o varietate de grupări funcționale. Tabelul 1.1 prezintă o serie de derivați ai  $\epsilon$ -caprolactonei utilizați în reacții de polimerizare.

## 24 Studiu de literatură-1

Tabelul 1.1. Derivați ai  $\epsilon$ -caprolactonei utilizați în polimerizări cu deschidere de ciclu

Lactonă	Referință	Lactonă	Referință
	[41] - [43]		[48]
	[44]		[48]
	[45]		[48]
	[45]		[49]
	[46]		[50], [51]
	[47]		[52]
	[48]		[53]



### 1.4. Utilizarea biocatalizatorilor în reacțiile de poliesterificare

Utilizarea enzimelor reprezintă o alternativă promițătoare pentru obținerea polimerilor, avantajele acestor biocatalizatori fiind: proveniența din resurse regenerabile, biodegradabilitatea și capacitatea de a funcționa în condiții blânde de reacție, impactul redus asupra mediului înconjurător. Enzimele pot fi reutilizate dacă sunt imobilizate, sunt eficiente în diferite medii de reacție (solvenți, amestecuri de solvenți bifazice, microemulsii, fluide supercritice) și pot funcționa la temperaturi nu foarte ridicate, reducând astfel costurile și consumul de energie [54]. Reacțiile de polimerizare catalizate de enzime pot fi considerate procedee ecologice, oferind un bun exemplu în „chimia verde a polimerilor”.

Există șase clase de enzime clasificate în funcție de activitatea catalitică pe care o prezintă față de anumite substraturi. Dintre acestea, doar trei s-au dovedit eficiente în reacțiile de polimerizare *in vitro*: oxidoreductazele, transferazele și hidrolazele.

Dintre hidrolazele raportate în literatură lipazele, în special lipaza B din *Candida antarctica*, s-au dovedit a fi extrem de eficiente în vederea obținerii polimerilor cu proprietăți biocompatibile și biodegradabile. Principalele caracteristici ale lipazelor sunt enantioselectivitatea, regioselectivitatea și chemoselectivitatea, datorită cărora s-au dovedit a fi biocatalizatori ideali pentru sinteza *in vitro* a polimerilor, obținându-se poliesteri, policarbonați, poliamide sau copolimeri grefați pe diferite schelete polimerice [55]. Tabelul 1.2 prezintă lipazele cele mai utilizate pentru sinteza poliesterilor, împreună cu temperaturile la care au fost realizate reacțiile.

Activitatea catalitică a lipazelor se manifestă nu doar în condițiile utilizării solvenților naturali, ci și în medii organice, în dioxid de carbon supercritic, și chiar în lichide ionice, pe un domeniu larg de temperatură. Lipazele sunt relativ ieftine în comparație cu alte enzime și recent au devenit accesibile comercial mai multe lipaze.

Tabelul 1.2. Enzime utilizate în sinteza poliesterilor

Lipază	Temperatura de reacție [°C]	Referințe
<i>Mucor miehei</i>	37, 69	[56], [57]
<i>Aspergillus niger</i> A	45	[58], [59]
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	75	[56]
<i>Pseudomonas cepacia</i>	60	[60]
Lipaza din <i>Pseudomonas cepacia</i> imobilizată pe ceramică	80	[61]
Lypozime IM-20 (lipază din <i>Rhizomucor miehei</i> imobilizată)	45, 65 - 75	[62]
Lipaza din pancreas de porc	35, 45, 69	[63] - [65]
<i>Pseudomonas sp.</i>	37	[66]
Novozyme 435 (lipaza B din <i>Candida antarctica</i> imobilizată)	60, 70, 80, 90, 95	[67] - [81]
<i>Candida antarctica</i> B	60	[82]
<i>Candida cylindracea</i>	55	[83], [84]

Cu toate că enzimele prezintă numeroase avantaje tehnologice, ele nu pot fi utilizate pe scară largă în reacțiile de condensare datorită stabilității scăzute în reactoarele chimice și la temperaturi înalte. Pentru reducerea sau chiar eliminarea acestor dezavantaje se practică imobilizarea enzimelor prin diferite tehnici, ceea ce

## 26 Studiu de literatură-1

le conferă o stabilitate mai mare și posibilitatea de reutilizare. Metodele de imobilizare a enzimelor cuprind, printre altele: legarea covalentă de particule insolubile în apă, entraparea enzimelor în geluri sau matrici poroase, adsorbția pe suporturi solide și înrețelarea [85].

Lipaza B din *Candida antarctica* (CALB) (Figura 1.12.) este subiectul a numeroase lucrări științifice din literatura de specialitate, datorită eficienței dovedite în reacțiile de polimerizare. Novozyme 435 este preparatul enzimatic comercial cel mai utilizat, cu o activitate de 0,12 U/g, preparat enzimatic obținut prin adsorbția enzimei pe particule sferice cu diametrul între 0,3 - 0,9 mm, din rășină macroporoasă hidrofobă de poli(metilmecrilat).

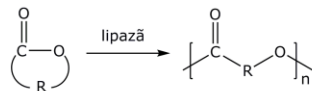


Figura 1.12. Structura cristalografică a lipazei B din *Candida antarctica* (PDB 4K6G)

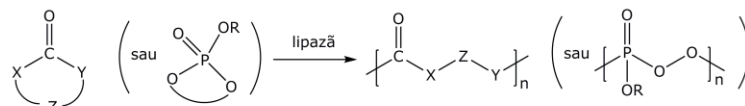
CALB este stabilă pe un interval larg de pH, în special în mediul alcalin și prezintă o specificitate de substrat foarte ridicată [85], [86]. CALB conține 317 resturi de aminoacizi, are masa moleculară de 33 kD și punctul izoelectric 6,0. Situsul activ al CALB este reprezentat de triada catalitică Ser105-His224-Asp187 [87].

### 1) Polimerizare cu deschidere de ciclu

#### a) Esteri ciclici (lactone)

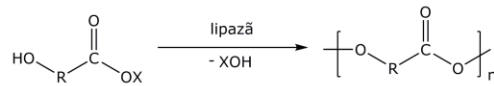


#### b) Alți monomeri ciclici



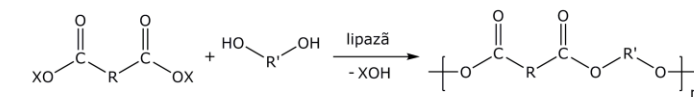
### 2) Policondensare

#### a) Oxiacizi sau esterii corespunzători



X=H, (halogeno)alchil, vinil etc.

#### b) Acizi carboxilici sau esterii corespunzători cu alcooli



X=H, (halogeno)alchil, vinil etc.

Figura 1.13. Tipuri de reacții de polimerizare catalizate de lipaze [88]

Polimerizarea pe cale enzimatică se poate desfășura prin două tipuri de reacții (Figura 1.13): polimerizarea cu deschidere de ciclu a lactonelor sau a altor monomeri ciclici și policondensarea acizilor carboxilici sau a esterilor corespunzători cu dialcooli, respectiv a oxiacizilor sau a esterilor corespunzători.

### 1.4.1. Polimerizarea enzimatică cu deschidere de ciclu

Dintre enzimele care catalizează reacții de polimerizare, lipazele s-au dovedit eficiente în reacțiile de polimerizare cu deschidere de ciclu [89], precum și în policondensările în topitură [90]. Temperaturile la care pot avea loc acest tip de reacții depind de temperatura maximă la care enzima prezintă activitate catalitică. De obicei, cu ajutorul enzimelor se obțin poliesteri cu temperaturi de topire joase, în cele mai multe cazuri alifatici [91].

Primii monomeri pentru care s-a demonstrat polimerizarea cu deschidere de ciclu catalizată de lipaza din *Pseudomonas fluorescens* au fost:  $\epsilon$ -caprolactona și  $\delta$ -valerolactona [92], [93]. Alături de acestea, mai mulți monomeri ciclici sunt investigați în reacții de polimerizare cu deschidere de ciclu catalizate enzimatic (Figura 1.14)

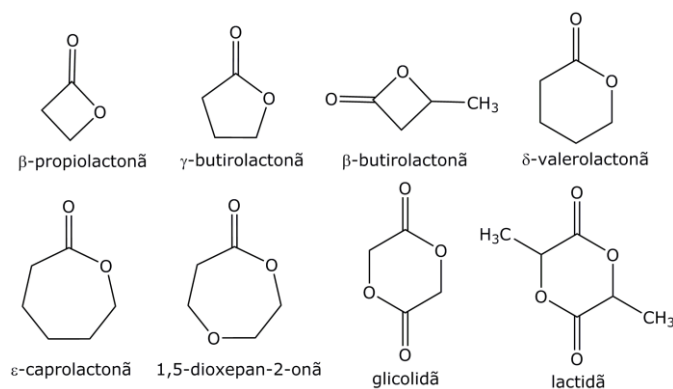


Figura 1.14. Lactone utilizate în polimerizări cu deschidere de ciclu

La ora actuală cea mai utilizată lipază pentru sinteza poliesterilor pe cale enzimatică este lipaza B din *Candida antarctica* imobilizată pe rășină acrilică, comercializată sub denumirea de Novozyme 435.

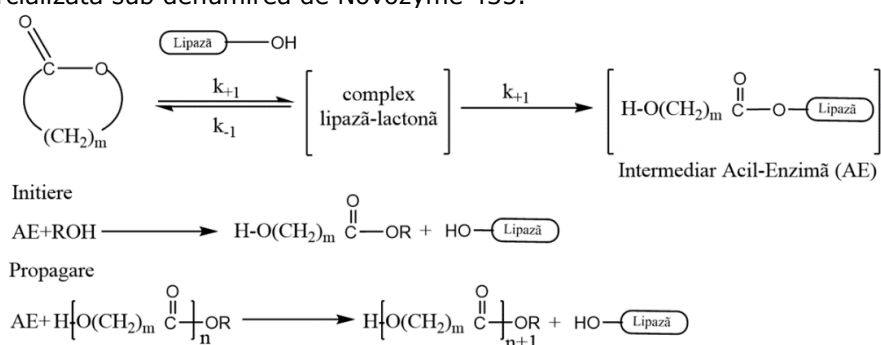


Figura 1.15. Mecanismul reacțiilor de policondensare catalizate de lipaze [94]

Figura 1.15 prezintă mecanismul reacțiilor de polimerizare cu deschidere de ciclu catalizate de lipaze. În primă etapă are loc formarea unui intermediar acil-enzimă, iar în cea de-a doua etapă se formează poliesterul.

#### 1.4.2. Policondensarea enzimatică

Un tip de poliesteri care se obțin pe cale enzimatică utilizează monomeri ce prezintă două grupări funcționale și pot reacționa cu ei înșiși, așa cum sunt hidroxiacizii. În literatura de specialitate au fost raportate numeroase policondensări enzimatică utilizând hidroxiacizi ca: acid 6-hidroxihexanoic, acid 10-hidroxi-decanoic, acid 5-hidroxi-decanoic, acid 11-hidroxi-decanoic, acid 12-hidroxi-dodecanoic, acid 15-hidroxi-pentadecanoic, acid 16-hidroxi-hexadecanoic, acid 18-hidroxi-octadecanoic, acid ricinoleic, acid colic. De asemenea, alchil esterii corespunzători hidroxiacizilor menționați pot funcționa ca substraturi în policondensări enzimatică [95].

Reacția de policondensare enzimatică este adecvată și pentru obținerea oligo- și poliesterilor sintetizați din acizi dicarboxilici (sau esterii corespunzători) și dioli. Primii care au reușit să demonstreze formarea trimerilor, pentamerilor și heptamerilor au fost Okumara și colab. care au utilizat lipaza din *Aspergillus niger* în vederea policondensării acizilor 1,6-hexandioic, 1,7-heptandioic, 1,8-octandioic, 1,10-decandioic, 1,12-dodecandioic, 1,13-tridecandioic, 1,14-tetradecandioic cu 1,2-etandiol și 1,3-propandiol [96].

### 1.5. Poliesteri pe bază de materii prime regenerabile

Poliesterii sunt polimeri care conțin grupări esterice. În funcție de compoziția lanțului, poliesterii pot fi alifatici, semiaromatici sau aromatici. Unitățile aromatice conferă duritate, rigiditate și rezistență la temperatură, în timp ce unitățile alifactice și diolii măresc flexibilitatea, scad punctul de topire și îmbunătățesc prelucrabilitatea.

#### 1.5.1. Poliesteri pe bază de $\epsilon$ -caprolactonă

$\epsilon$ -Caprolactona este monomerul cel mai utilizat în sinteza pe cale enzimatică a poliesterilor. Deoarece sinteza catalizată de lipaze conduce la obținerea unor polimeri cu mase moleculare mici, s-a descoperit că gradul de polimerizare și masa moleculară pot fi controlate prin combinarea unor parametri (temperatură, solvent, concentrația enzimei, concentrația de monomer, timp) [97].

Prođușii secundari generați la degradarea PCL sunt metabolizați de corpul uman. Degradarea lentă a PCL și absența generării de acid în timpul degradării acesteia face ca acest polimer să poată fi utilizat în obținerea medicamentelor cu eliberare controlată, adică a medicamentelor retard. Pe de altă parte, solubilitatea ridicată în solvenți organici și capacitatea sa de a se combina cu alte macromolecule facilitează crearea unor structuri cu potențiale proprietăți terapeutice. Structura morfologică a sistemelor de eliberare de medicamente influențează încărcarea compușilor terapeutici în matricile polimerice și eliberarea agenților bioactivi [98].

$\epsilon$ -Caprolactona, lactida și glicolida sunt monomeri de tip lactone, intens investigați pentru aplicații medicale [99]. Homopolimerii acestora, precum și copolimerii lor cu alți monomeri și-au găsit aplicabilitate ca suturi, plăci și sisteme de prindere în dispozitive de fixare în cazul fracturilor, ca matrici suport pentru medicamente sau celule, precum și în alte aplicații clinice [100] - [102].

### 1.5. Poliesteri pe bază de materii prime regenerabile 29

Unii dintre cei mai cercetați poliesteri biodegradabili sunt: acid polilglicolic (PGA), acid polilactic, poli(lactid-co-glicolida), poli( $\epsilon$ -caprolactona), poli( $\omega$ -pentadecalactona), poli(hidroxiacanoați), poli(dioxanonă) și poli(etilensuccinat) [103] - [106]. S-au găsit numeroase aplicații pentru acești polimeri biodegradabili, ca sisteme de eliberare, în ingineria tisulară, ca sisteme care mimează matrici extracelulare, precum și la obținerea spumelor cu memorie [107] - [111].

Obținerea unor sisteme noi de eliberare treptată a medicamentelor utilizând biopolimeri reprezintă un domeniu de mare importanță și actualitate, care este subiectul unor studii asupra biopolimerilor reticulați prin diferite metode și sub diferite forme (matrici, nanoparticule, filme), sau particule de diferite dimensiuni.

Polimerii utilizați în medicină trebuie să îndeplinească mai multe condiții indispensabile, precum: biocompatibilitatea, biodegradabilitatea, non-toxicitatea și non-imunogenicitatea. Obiectivul principal al sistemelor de eliberare treptată a medicamentelor este să maximizeze efectul terapeutic și să minimizeze efectele adverse ale acestora.

Sinteza pe cale enzimatică a poliesterilor și copoliesterilor  $\epsilon$ -caprolactonei a fost intens studiată, datorită numeroaselor aplicații în care pot fi utilizate aceste materiale. Au fost testate diverse lipaze, în special imobilizate, precum și numeroși co-monomeri. O selecție a acestor studii referitoare la homo- și co-poliesterii  $\epsilon$ -caprolactonei obținuți în cataliză enzimatică cu diverși co-monomeri sunt prezentați în Tabelul 1.3, fiind precizat și suportul pe care a fost imobilizată enzima. Se poate observa numărul mare de studii realizate cu lipaza B din *Candida antarctica* imobilizată pe rășina acrilică (Novozyme 435), aceasta fiind la ora actuală cea mai des utilizată în reacții de poliesterificare enzimatică.

Tabelul 1.3. Poliesteri și co-poliesteri ai  $\epsilon$ -caprolactonei cu diferiți monomeri

Enzimă	Suport	Co-monomeri	Referințe
<i>Candida antarctica</i> B	Cleiuri de montmorilonit și sepiolit	-	[112]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	-	[97], [113] - [122]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	2-mercaptoetanol metoxy poly(etilen glicol)	[123]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	acid 2,2- bis(hidroxiometil)butiric	[124]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	poli(etilen glicol)metil eter	[119]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	2-mercaptoethanol	[125]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	6,14-dimetil-1,3,9,11- tetraoxa-6,14-diaza- ciclohexadecan-2,10-dionă	[126]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	4-metil- $\epsilon$ -caprolactonă	[126]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	$\delta$ -valerolactonă	[127], [128]
<i>Candida antarctica</i> B	Rășină acrilică Novozyme 435	$\omega$ -pentadecalactonă	[129]
<i>Yarrowia lipolytica</i>	-	-	[130], [131]
<i>Yarrowia lipolytica</i>	Lewatit VPOC 1026	dietilen glicol 1,3-propandiol	[132]
<i>Yarrowia lipolytica</i>	Lewatit Acurel	-	[133]

### 30 Studiu de literatură-1

<i>Candida cylindracea</i>	-	-	[134], [135]
<i>Aspergillus niger</i> A	-	-	[60], [135]
<i>Rhizopus japonicus</i>	-	-	[134], [135]
Lipaza din pancreas de porc	-	-	[60], [134], [135]
Lipaza din pancreas de porc	-	acid lactic	[136]
Lipaza din pancreasul de porc	Particule poroase de silice	5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-onă	[137]
<i>Pseudomonas cepacia</i>	-	L-lactidă	[136]
<i>Pseudomonas cepacia</i>	-	-	[134], [135]
<i>Pseudomonas cepacia</i>	-	glicolidă	[138]
		PEG	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	glicolidă	[138]
		PEG	
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-	-	[134], [135]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	[60]
<i>Escherichia coli</i>	-	-	[139]
<i>Archaeoglobus fulgidus</i>	Rășină macroporoasă hidrofobică	-	[140]

#### 1.5.2. Poliesteri derivați ai 5-hidroximetilfurfuralului

5-Hidroximetilfurfuralul (HMF) este un derivat al furanului care se obține din polizaharide, dar și o materie primă pentru sinteza de numeroși monomeri, printre care acidul 5-hidroximetil-2-furoic (5OH2FA) și acidul 2,5-furandicarboxilic (FDCA). O selecție a compușilor care derivă din HMF este prezentată în Figura 1.16.

Cel mai important poliester al acidului 2,5-furandicarboxilic este poli(etilen 2,5-furandicarboxilatul) (PEF). Structura chimică, stabilitatea termică și natura aromatică a FDCA fac ca acest monomer să poată înlocui acidul tereftalic în sinteza poliesterilor. Până în prezent s-a reușit înlocuirea acidului tereftalic în poliesteri ca poli(etilen tereftalat) (PET) [141] - [143], poli(butilen tereftalat) (PBT) [144] - [147], poli(propilen tereftalat) (PPT) [148], [149] și poli(butilen adipat-co-butilen tereftalat) (PBAT) [150], [151].

PEF se obține din materii prime regenerabile și prezintă proprietăți termice, mecanice și de barieră deosebite. Din anul 2010 firma Avantium produce PEF pentru aplicații în industria alimentară, în special pentru ambalarea apei și a diverselor băuturi, iar pentru următorii ani își propune producția la o scară mai mare [152].

## 1.5. Poliesteri pe bază de materii prime regenerabile 31

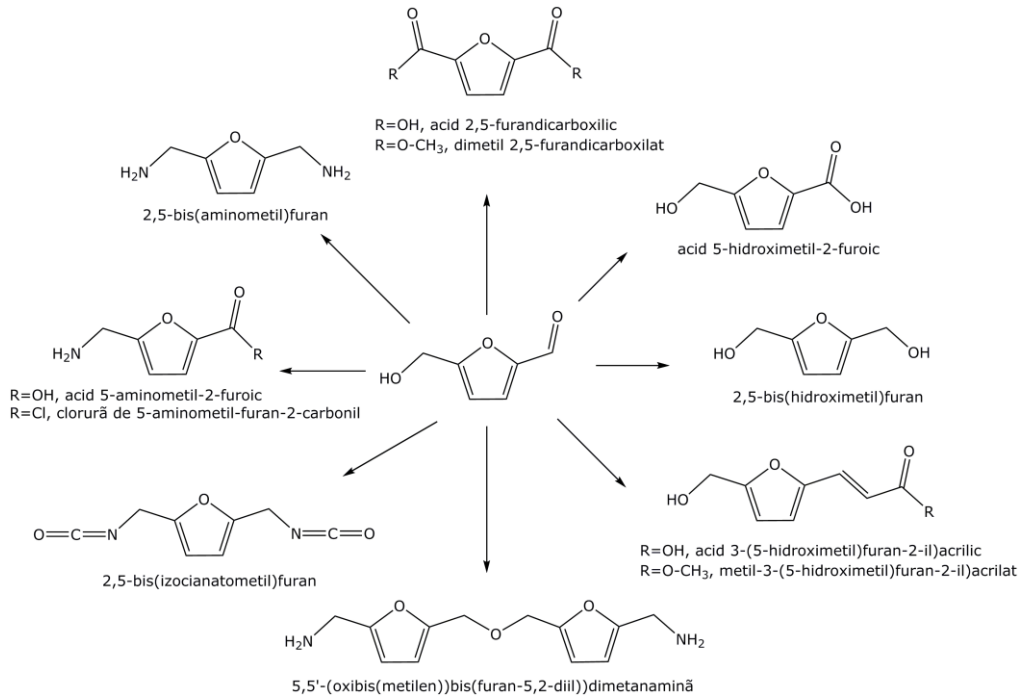
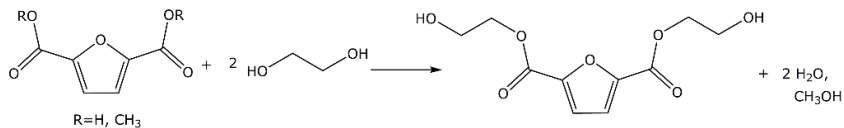


Figura 1.16. Monomeri care derivă din 5-hidroximetilfurfural (HMF)

Sinteza chimică a PEF (Figura 1.17.) cuprinde două etape [153]:

- 1) esterificarea dintre FDCA (sau transesterificare dacă se utilizează DMFDC - dimetil 2,5-furandicarboxilat) și etilen glicol la temperatura de 215°C și atmosferă de azot;
- 2) evacuarea excesului de diol și creșterea temperaturii la 245°C, ceea ce conduce la reacția de polimerizare.

1) Etapa de transesterificare



2) Etapa de polimerizare

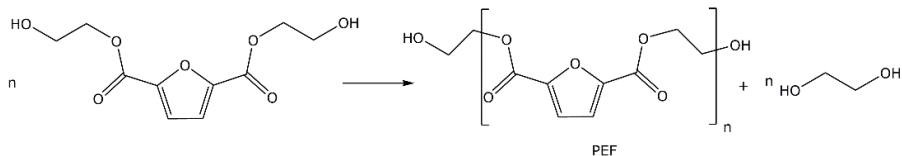


Figura 1.17. Etapele de obținere a poli(etilen 2,5-furandicarboxilatului) (PEF) [153]

Unii autori au descris o a treia etapă pentru îmbunătățirea gradului de polimerizare, care se poate realiza prin polimerizare în stare solidă (SSP), care trebuie să aibă loc la o temperatură între temperatura de vitrifiere și temperatura de topire a poli(etilenfuranoatului). S-a reușit obținerea unor polimeri cu mase moleculare de 83000 g/mol și indice de polidispersie de 1,95 [154].

Un grup de cercetători a testat 45 de catalizatori metalici în vederea obținerii PBF, dintre care s-au dovedit eficienți oxidul de dibutil de staniu (IV) și izopropoxidul de titan (IV). Cel mai probabil acești catalizatori sunt cei mai eficienți și în cazul obținerii PEF [143].

FDCA sau derivații săi au fost implicați în numeroase reacții de poliesterificare, cu scopul obținerii unor materiale noi, cu proprietăți îmbunătățite. Dintre monomerii utilizați în reacții de polimerizare cu FDCA sau derivații acestuia se numără: 1,3-propandiol, 1,4-butandiol, 1,6-hexandiol, 1,8-octandiol, 2,3-butandiol, 2-metil-1,3-propandiol, 1,4-ciclohexan-dimetanol, izosorbid [142], [155], [156].

Pentru a obține materiale noi au fost realizate copolimerizări mai deosebite. Astfel, Li și colab. au obținut poli(etilen 2,5-furandicarboxilat)-*co*-poli(acid lactic) utilizând FDCA, etilenglicol și acid L-lactic [157]. Combinarea FDCA cu etilenglicol și acid succinic a dus la sinteza poli(etilen-2,5-furandicarboxilat-*co*-etilen succinatului), fiind o alternativă a poli(etilen tereftalat-*co*-etilen succinatului), având aplicații în obținerea spumelor cu memorie [158]. De asemenea, au fost sintetizați și copolimerii de poli(butilen 2,5-furandicarboxilat-*co*-butilen succinat) și poli(butilen 2,5-furandicarboxilat-*co*-butilen adipat) [150], [159] - [161]. O selecție a monomerilor utilizați în reacții de polimerizare cu derivați ai FDCA este prezentată în Figura 1.18.

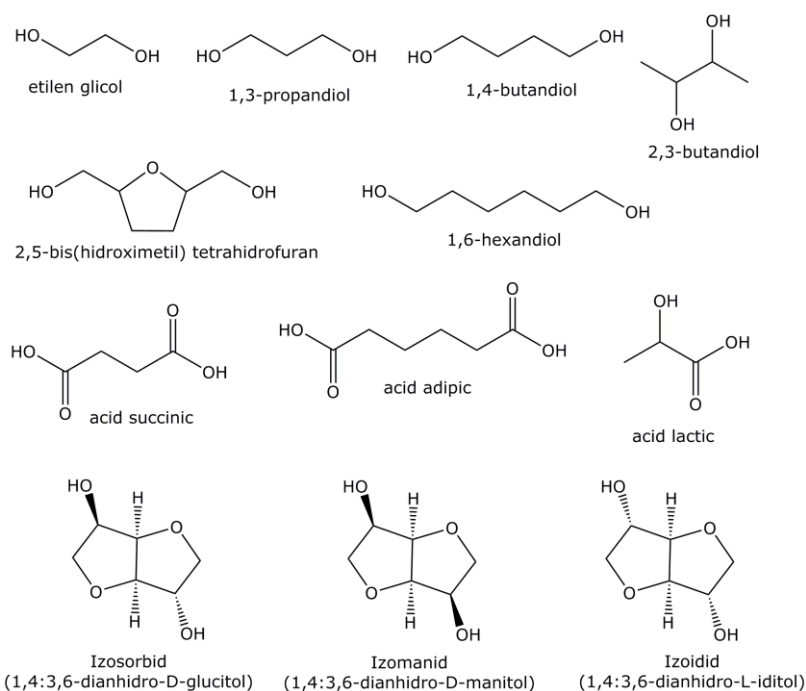


Figura 1.18. Monomeri alifatici utilizați în reacții de poliesterificare cu derivați ai FDCA



## 1.5. Poliesteri pe bază de materii prime regenerabile 33

Alături de monomerii alifatici amintiți anterior, FDCA sau derivații acestuia au fost implicați în reacții de policondensare și cu monomeri aromatici. Figura 1.19 prezintă câțiva monomeri aromatici utilizați în obținerea materialelor polimerice împreună cu derivații ai acidului 2,5-furandicarboxilic.

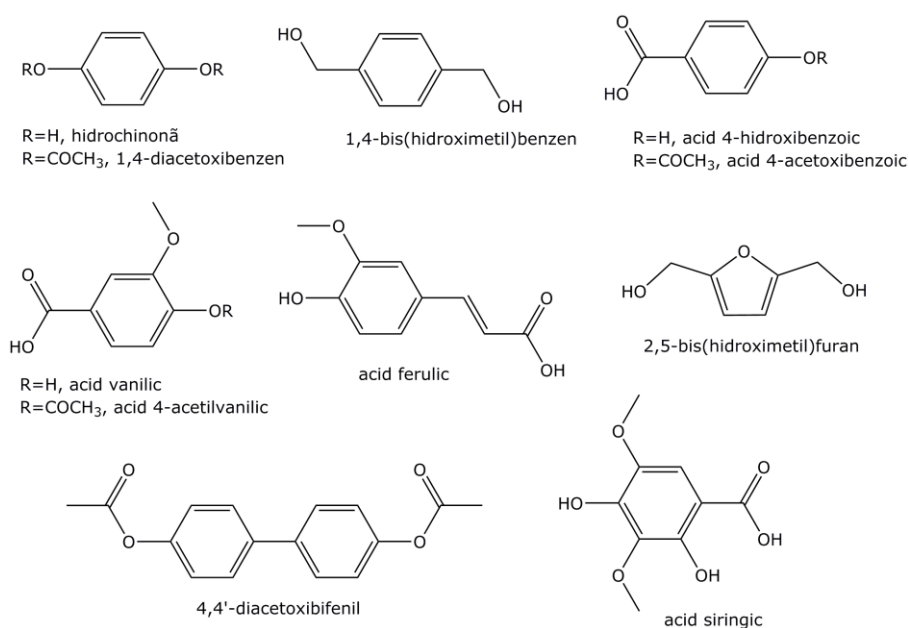


Figura 1.19. Monomeri aromatici utilizați în reacții de poliesterificare cu derivații ai FDCA

Wilsens și colab. au sintetizat poliesteri care s-au dovedit a avea proprietăți termotropice. Monomeri ca: 4,4'-diacetoxibifenil, acid 4-acetoxibenzoic și acid 4-acetilvanilic, împreună cu FDCA, au condus la obținerea unor cristale lichide de tip poliesteric. Au fost investigate mai multe temperaturi de reacție, însă s-a ajuns la concluzia că FDCA are solubilitatea și reactivitatea limitată atunci când reacționează în topitură. Oricum, este necesară o temperatură mai josă de 300°C pentru a nu se degrada FDCA [162].

Pentru a reduce impactul catalizatorilor metalici asupra mediului, deoarece ei nu sunt biodegradabili, s-a încercat înlocuirea lor cu biocatalizatori. Diferite studii au raportat obținerea PEF prin cataliză enzimatică, utilizând lipaza B din *Candida antarctica*, însă masele moleculare ale polimerilor rezultați nu au fost foarte mari. În pofida utilizării temperaturilor relativ mici (40 și 80°C), timpul de reacție a fost mai mare (24-72 h) [163], [164].

Jiang și colab. au utilizat Novozyme 435 pentru sinteza poliesterilor conținând 2,5-bis(hidroximetil)furan și dietil esteri: dietil succinat, dietil glutarat, dietil adipat și dietil sebacat. Reacțiile s-au desfășurat în difenileter, la temperatura de 80°C, aplicându-se vid pentru eliminarea alcoolilor rezultați. Cu toate că esterii au un număr diferit de atomi de carbon în lanț, acest fapt nu a influențat în vreun fel masele moleculare obținute, care au fost de aproximativ 2000 g/mol [164].

Polimerizarea enzimatică a unui derivat de FDCA cu diferiți alcooli a fost subiectul altui studiu. 1,3-propandiol, 1,4-butandiol, 1,6-hexandiol, 1,8-octandiol, 1,10-decandiol, 2,3-butandiol, dietilen glicol, izosorbid, D-sorbitol și glicerol au fost

utilizați în reacții de polimerizare cu dimetil 2,5-furandicarboxilat (DMFDC), în prezență de Novozym 435. Procesele s-au realizat în difenileter, la temperaturi între 80 - 140°C, rezultate mai bune obținându-se în cazul diolilor cu mai mult de trei atomi de carbon în moleculă [90].

Recent, au fost raportate sintezele enzimatică a unor copoliesteri utilizând doi derivați ai 5-hidroximetilfurfuralului (HMF) și dioli alifatici, respectiv un al doilea tip de copoliesteri în care diolii au fost înlocuiți cu dietil esterii unor diacizi. Astfel, dimetil 2,5-furandicarboxilat (DMFDC) și 2,5-bis(hidroximetil)furan (BHMF) au fost poliesterificați cu 1,4-butandiol, 1,6-hexandiol, 1,8-octandiol, 1,10-decandiol și, respectiv, 1,12-dodecandiol, utilizând difenileter ca mediu de reacție și Novozyme 435 cu rol de catalizator. În aceeași manieră, s-au obținut copoliesterii cu DMFDC, BHMF și dietil succinat, dietil adipat, dietil suberat, dietil sebacat și respectiv, dietil dodecandioat. În cazul copoliesterilor formați cu ajutorul diolilor s-a observat o preferință a enzimei pentru diolii cu mai multe grupări metilenice (8, 10 și 12), comparativ cu diolii cu lanț metilenic mai scurt (4 și 6). Utilizarea 1,8-octandiolului a dus la obținerea unui polimer cu grad de polimerizare de 122, cel mai mare dintre diolii testați. Utilizând diesteri în locul diolilor, cel mai ridicat grad de polimerizare s-a obținut pentru copoliesterul conținând dietil adipat. Comparând copoliesterii sintetizați cu dioli față de copoliesterii conținând diesteri s-a observat o scădere a gradelor de polimerizare în cazul utilizării diesterilor. Acest fapt se datorează instabilității BHMF de a forma eteri în timpul polimerizării [165].

A. Cruz-Izquierdo și colab. au studiat reacțiile de poliesterificare catalizate enzimatic dintre dimetil 2,5-furandicarboxilat (DMFDC) și o serie de dioli cu un număr de atomi de carbon între 2 și 12, în amestec de solvenți organici. Reacțiile s-au realizat la 40°C în amestec de toluen:terț-butanol=7:3, timp de 24 h. Conținutul de copolimer și gradul de polimerizare au crescut în ordinea: 2 < 12 < 10 < 3 < 8 < 4 < 6, unde numerele reprezintă numărul de atomi de carbon din molecula diolului [163].

J. C. Morales-Huerta și colab. au reușit sinteza poli(ε-caprolactonă-co-butilen 2,5-furandicarboxilatului) în două etape: în prima etapă au obținut poliesterul ciclic poli(butilen furanoat) în prezență de 2-etilhexanoat de staniu (II), iar cea de-a doua etapă a fost polimerizarea cu deschidere de ciclu utilizând CALB. În acest fel s-a obținut polimeri cu mase moleculare de până la 50000 g/mol [166].

Multitudinea de articole și patente privind poliesterii pe bază de acid 2,5-furandicarboxilic sau derivații acestuia demonstrează interesul cercetătorilor în obținerea unor materiale polimerice noi, cu proprietăți speciale dedicate anumitor aplicații.

### 1.5.3. Poliesteri derivați ai acidului itaconic

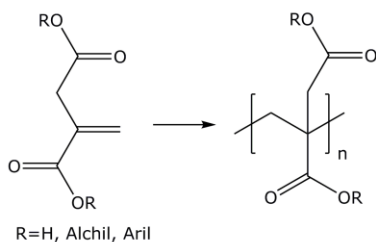
Cu toate că de-a lungul timpului s-au raportat mai multe microorganisme care produc acid itaconic (Tabelul 1.4), denumit și acid metilensuccinic, industrial el se obține prin procese fermentative cu culturi de *Aspergillus terreus*, obținându-se aproximativ 80 g/L [26]. Recent s-au modificat genetic diverse microorganisme pentru a produce acid itaconic într-un mod cât mai eficient [167].

Tabelul 1.4. Microorganisme care produc acid itaconic

Microorganism	Concentrație [g/L]	Referințe
<i>Aspergillus terreus</i> (etapa inițială)	24-27	[168]
<i>Aspergillus terreus</i> (etapa optimizată)	~86	[169]
<i>Ustilago maydis</i>	53	[170]
<i>Candida</i> sp.	35	[171]
<i>Pseudozyma antarctica</i>	30	[172]
Macrofag	nespecificat	[173]

Acidul itaconic, fiind un monomer regenerabil, este utilizat în reacții de polimerizare datorită proprietăților fotoactive și biocompatibile. Metodele prin care acidul itaconic și derivații săi pot fi implicați în reacții de polimerizare sunt prezentate în Figura 1.20. Poliesterii obținuți pe baza acidului itaconic și a derivaților corespunzători și-au găsit aplicabilitate în domeniul medical, al ingineriei tisulare, la obținerea spumelor cu memorie, rășinilor, precum și a lacurilor de acoperire [174] - [180].

1) Polimerizare radicalică



1) Policondensare

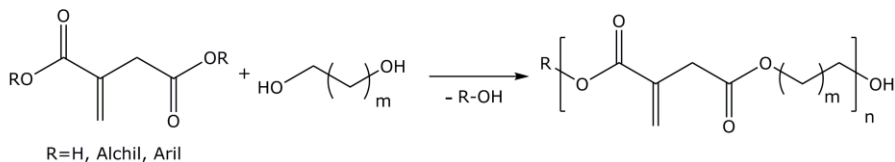


Figura 1.20. Metode de polimerizare ale derivaților acidului itaconic

Singh și colab. au fost printre primii care au obținut poliesteri conținând acid itaconic. Scopul studiului a fost eliberarea controlată a unui vaccin împotriva difteriei utilizând mai multe tipuri de polimeri, formulați ca microsferă, dintre care unul conținea acid itaconic și PEG 600. Pentru creșterea vitezei de reacție a sintezelor polimerilor s-a utilizat ca și catalizator acid *p*-toluensulfonic, iar pentru evitarea reticulării s-a adăugat hidrocchinonă [181].

Policondensarea la temperatură mai joasă a fost realizată pentru a obține poliesteri din anhidridă maleică, anhidridă itaconică și 3-metil-1,5-propandiol, utilizând bis(nonafluorobutansulfonil)imidă cu rol de catalizator. Avantajul reacției care are loc la o temperatură mai joasă este că nu e necesară adăugarea de inhibitori pentru reticularea prin ruperea dublei legături [182].

Plecând de la ideea că poli(butilen succinatul) este biocompatibil, Liu și colab. au obținut un copolimer biodegradabil: poli(butilen succinat-co-butilen itaconat), prin policondensare în prezența a doi catalizatori chimici. Deși masele

moleculare obținute au fost mari, conținutul de itaconat în poliester a fost mic, iar adăugarea unei cantități mai mari de acid itaconic în reacție a determinat scăderea maselor moleculare [183].

O altă aplicație a poliesterilor ce conțin acid itaconic sau derivați corespunzători este obținerea spumelor cu memorie.

Policondensarea dintre acid itaconic, acid sebacic și 1,3-propandiol în prezență de butoxid de titan (IV) cu rol de catalizator și 4-metoxifenol ca inhibitor, a dus la obținerea unor poliesteri cu mase moleculare între 30000-40000 g/mol, însă cu un conținut mic de itaconat [179].

Datorită similarităților structurale cu acidul acrilic și metacrilic, există o posibilitate foarte mare ca acidul itaconic să fie un înlocuitor adecvat al acizilor menționați anterior în obținerea unor lacuri de acoperire.

Dai și colab. au sintetizat și analizat mai mulți poliesteri nesaturați cu grupări carboxilice terminale. Policondensarea dintre acidul itaconic și diferiți dioli (etilen glicol, 1,4-butandiol și 1,6-hexandiol) a condus la formarea unor polimeri ce prezintă rezistență la apă și solvenți, cu proprietăți de întărire bune în urma acțiunii razelor UV. Cu toate acestea, aderența și flexibilitatea acestor polimeri nu s-au dovedit foarte bune [180]. Pentru a combate acest dezavantaj, încorporarea glicerolului în structura acestor polimeri s-a dovedit benefică din punct de vedere al aderenței polimerilor pe suprafețe, iar adăugarea de ulei din semințe de soia epoxidat și acrilat a dus la o mai bună flexibilitate a polimerilor [184].

La temperaturi înalte acidul itaconic poate trece în izomerul acid (2E)-2-metil-2-butendioic. Această izomerizare a fost investigată prin RMN pentru poliesterii formați din dimetil esterii acizilor itaconic și fumaric cu 1,3-propandiol sau 1,4-butandiol [185].

De asemenea, terpolimerii conținând metilmetacrilat, acid itaconic și 4-benzoilfenil metacrilat au fost sintetizați prin polimerizare radicalică, și ulterior utilizați ca suport pentru imobilizarea lacazei [186].

Un studiu important referitor la poliesterii acidului itaconic a fost realizat de către Barrett și colab. Copolimerii sintetizați, prezentați în Tabelul 1.5, au fost realizați prin policondensare termică sau pe cale enzimatică. Policondensarea termică a fost realizată la temperaturi de 145-150°C, fără catalizator și fără inhibitor. Acest lucru poate să conducă la reacții nedorite ale dublei legături, prin formarea unui gel în timpul policondensării. Masele moleculare obținute au fost de aproximativ 2200 g/mol. Poliesterificarea enzimatică a fost realizată la temperatura de 90°C, în prezență de Novozyme 435. Rezultatele obținute pe calea enzimatică au fost remarcabile, atingând valori ale maselor moleculare de 12000 g/mol. Poliesterii sintetizați au fost supuși procesului de reticulare în prezența radiațiilor ultraviolete și a unui fotoinițiator (dietoxiacetofenonă). Așa cum era de așteptat, proprietățile materialelor s-au schimbat, flexibilitatea fiind mai mare la adăugarea acidului adipic. Toxicitatea acestor materiale poliesterice a fost testată printr-un test de luminescență care măsoară nivelul de ATP (adenozintrifosfat), realizat pe celule embrionare de șoareci. Acest studiu a arătat potențialul pe care îl au poliesterii ce conțin acid itaconic în domeniul biomedical și biotehnologic, având posibilitatea aplicării lor în suturi, stenturi sau particule cu eliberare de medicamente [178].

În vederea sintezei poliesterilor pornind de la dimetil itaconat, dimetil succinat și 1,4-butandiol au fost testați mai mulți catalizatori: Novozyme 435, butoxid de titan (IV), acid *p*-toluensulfonic, acid sulfuric, 1,8-diazabicycloundec-7-enă și 1,5,7-triazabicyclodec-5-enă. Dintre aceștia doar Novozyme 435 și butoxidul de titan (IV) au fost eficienți, iar poliesterii obținuți cu acești catalizatori au fost analizați și caracterizați. În timp ce Novozyme 435 a dat rezultate bune la

### 1.5. Poliesteri pe bază de materii prime regenerabile 37

temperatura de 60°C, în cazul butoxidului de titan (IV) a fost necesară creșterea temperaturii la 160°C. A fost demonstrată selectivitatea enzimei pentru dimetil succinat și pentru partea neconjugată a dimetil itaconatului, rezultând poliesteri cu unități de itaconat preponderent terminale. Reacția catalizată de butoxidul de titan (IV) a condus către poliesteri în care unitățile de itaconat sunt legate într-un mod aleatoriu. Din punct de vedere al analizei termice, poliesterii sintetizați enzimatic au fost semi-cristalini, în timp ce poliesterii obținuți pe cale chimică au fost amorfii, acest fapt susținând diferența de structură a poliesterilor sintetizați prin cele două căi. Din punct de vedere al maselor moleculare nu au existat foarte mari diferențe, prin utilizarea enzimei s-a ajuns la 840 g/mol, iar prin utilizarea catalizatorului metalic s-a obținut 880. Cu toate acestea, în cazul enzimei nu au avut loc reacții secundare și nici schimbarea culorii, așa cum s-a întâmplat în cazul catalizatorului metalic [187].

Tabelul 1.5. Poliesteri conținând acid itaconic [178]

Cod	Polimerizare	T [°C]	Topologie	Poliol <sup>a</sup>	Alt monomer	Raport molar IA:DA <sup>b</sup>
PP1	termică	145	ramificată	TMP	-	1,0
PP2	termică	145	ramificată	TMP	acid adipic	0,25
PP3	termică	145	ramificată	TMP	acid adipic	0,1
PP4	termică	150	ramificată	sorbitol	acid succinic	0,4
PP5	enzimatică	90	liniară	CHDM	-	1,0
PP6	enzimatică	90	liniară	PEG	-	1,0
PP7	enzimatică	90	liniară	MPD	acid adipic	0,25

<sup>a</sup>TMP - trimetilolpropan; CHDM - 1,4-ciclohexandimetanol; PEG - poli(etilen glicol); MPD - 3-metil-1,5-pentandiol; <sup>b</sup>masa de acid itaconic raportat la masa de diacid/diester introdusă în reacție

Pellis și colab. au dezvoltat o metodă de legare covalentă a lipazei B din *Candida antarctica*, imobilizând-o pe o rășină metacrilică funcționalizată cu grupări epoxi. Enzima imobilizată a fost utilizată cu succes în policondensarea dimetil itaconatului cu 1,4-butandiol, enzima păstrându-și activitatea catalitică și după mai multe cicluri de reacție. Cu toate acestea, masele moleculare ale poliesterilor sintetizați nu au fost foarte mari [188]. Într-un studiu ulterior, aceiași cercetători au încercat să îmbunătățească masele moleculare, arătând influența concentrației și structurii diolilor utilizați [189].

Sinteza enzimatică a unor poliesteri obținuți din dietil succinat, dimetil itaconat și 1,4-butandiol a fost investigată în mai mulți solvenți, cele mai mari valori ale maselor moleculare obținându-se în difenileter [190]. Ulterior, același grup a reușit sinteza pe cale enzimatică a unor poliesteri cu mase moleculare mari utilizând 1,4-butandiol, dimetil itaconat și un alt diester (dietil succinat, dietil glutarat, dietil adipat și dietil sebacat). A fost arătată influența lanțului de atomi de carbon din molecula de diester asupra maselor moleculare ale poliesterilor, Novozyme 435 prezentând o specificitate mai mare pentru dietil adipat [191].

Unii cercetători au sintetizat cu ajutorul enzimelor, prepolimeri de tip poliesteri utilizând acid itaconic și oligo(etilen glicol), pe care ulterior i-au funcționalizat cu diverse amine (piperidină, morfolină, imidazol și dialilamină) [192].

Yamaguchi și colab. au prezentat o altă abordare referitoare la obținerea poliesterilor nesaturați. Alături de anhidrida itaconică, au utilizat și anhidrida succinică și glutarică în sintezele de poliesteri, iar ca dioli au fost selectați următorii: 1,4-butandiol, 1,6-hexandiol, 1,8-octandiol și 1,10-decandiol. Randamentele

reacțiilor au fost bune spre mari, iar investigațiile realizate pe un poliester au demonstrat că legăturile duble din poliesteri nu sunt afectate în reacția de polimerizare enzimatică [193].

Acidul itaconic a fost utilizat și în reacții de poliesterificare cu eteri biciclici derivați de D-hexitol: izosorbid și izomanid, în prezență de Novozyme 435 [194].

Datorită posibilității de reticulare a poliesterilor ce conțin acid itaconic, aceste materiale poliesterice au potențialul de a înlocui materialele existente pe bază de acid acrilic și metacrilic. Mai mult decât atât, funcționalizarea poliesterilor pe bază de acid itaconic poate conduce la obținerea unor materiale inovatoare cu aplicații în diverse domenii.

## 1.6. Degradarea polimerilor

Un avantaj major al poliesterilor este biocompatibilitatea, iar biodegradabilitatea lor poate fi controlată în sisteme apoase [195] - [200]. Poliesterii, în special cei alifatici, pot fi hidrolizați datorită structurii lor hidrosolubile, chiar și în cazul unei mase moleculare mari [201] - [205]. Lanțurile polimerice pot interacționa cu situsurile active ale hidrolazelor [206] - [208]. Mai mult decât atât, producții rezultați în urma degradării sunt transformați în dioxid de carbon și apă sau sunt eliminați cu ajutorul rinichilor [209], [210]. Având în vedere acest lucru, mulți poliesteri, printre care acid poliglicolic, acid polilactic și poli( $\epsilon$ -caprolactona) au fost aprobați de către FDA (Food and Drug Administration) pentru utilizarea lor în domeniul medical [211], [212].

Există mai mulți factori care influențează viteza de degradare: tipul legăturilor din poliester, hidrofilicitatea, masa moleculară, gradul de polimerizare, cristalinitatea, compoziția copoliesterului [213]. O altă preocupare în procesul de degradare este pierderea stabilității mecanice a poliesterului mult prea repede sau toxicitatea produșilor rezultați în concentrații prea mari.

### 1.6.1. Degradarea enzimatică

Lipazele (triacilglicerol acilhidrolaze, E.C. 3.1.1.3) sunt enzime ce prezintă o importantă funcție fiziologică, având un rol important și în industrie. Lipazele catalizează reacția de hidroliză a triacilglicerolilor la glicerină și acizi grași. Aceste enzime cunosc capabile să catalizeze și reacțiile inverse de esterificare și transesterificare.

Mecanismul general prin care o lipază catalizează reacția de hidroliză (când nucleofilul este  $H_2O$ ) și de transesterificare (când nucleofilul este un alcool) al unui ester este prezentat în Figura 1.21. În situsul catalitic se găsesc trei aminoacizi: Ser, His și Asp. Grupa reactivă este reprezentată de gruparea  $-CH_2OH$  al restului de Ser. În timpul reacției, gruparea imidazolică a restului de His acționează ca un catalizator bazic, atrăgând spre ea protonul din hidroxilul serinei și măbind astfel nucleofilitatea atomului de oxigen care atacă carbonul carbonilic al substratului. Simultan, gruparea carboxilat din restul de Asp contribuie la atragerea protonului de gruparea imidazolică. Această etapă poartă denumirea de Etapa de acilare, în urma căreia se formează intermediarul acil-enzimă, eliberându-se  $R'-OH$ .

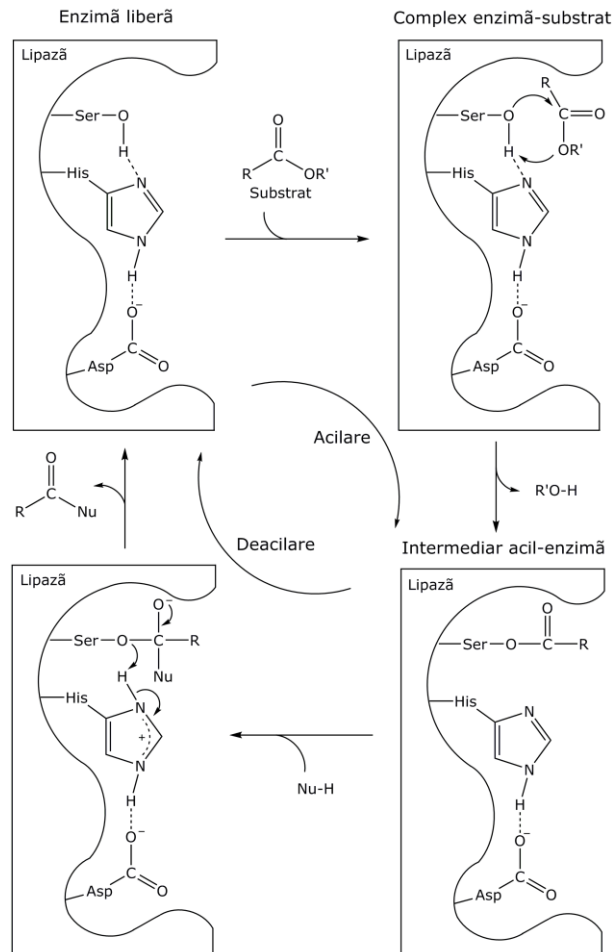


Figura 1.21. Mecanismul reacțiilor de hidroliză (când Nu-H este H<sub>2</sub>O) și transesterificare (când Nu-H este R''O-H) catalizate de lipaze [88]

Biodegradabilitatea poli( $\epsilon$ -caprolactonei) a fost investigată în detaliu, datorită aplicabilității acesteia în diferite domenii. Deoarece este biodegradabilă și compușii rezultați nu sunt toxici, PCL poate fi utilizată ca material pentru ambalarea produselor alimentare, precum și în aplicațiile biomedicale.

Cu toate acestea, aplicabilitatea PCL este limitată datorită hidrofilicității scăzute, temperaturii de topire scăzute, dar și a vitezei de degradare scăzute. A fost demonstrat faptul că degradarea PCL se realizează de 2,8 ori mai încet decât în cazul acidului poli(D-lactic). Pentru eliminarea acestor dezavantaje o soluție viabilă a fost copolimerizarea cu diferite substraturi. Copolimerii  $\epsilon$ -caprolactonei cu acidul D-lactic au prezentat un timp de degradare mai mic decât cel corespunzător degradării PCL, datorită reducerii cristalinității și scăderii temperaturii de vitrifiere [214].

De multe ori degradarea *in vitro* a polimerilor biodegradabili nu corespunde cu degradarea *in vivo*. A fost raportat faptul că degradarea *in vivo* a PCL are loc mult mai rapid decât degradarea *in vitro*, datorită enzimelor. Factorii care

influențează degradarea *in vivo* sunt: concentrația enzimelor responsabile de degradare, temperatura, pH-ul, prezența unor ioni sau specii care pot modifica activitatea enzimei și tensiunea mecanică [215].

S-a investigat degradarea copoliesterilor dibloc și tribloc PCL-PEG, pentru a vedea influența inserării PEG asupra degradării PCL, demonstrându-se că PEG nu modifică viteza de degradare a PCL în prezența lipazei din *Pseudomonas* [216].

Zhao și colab. au obținut copolimeri tribloc pornind de la  $\epsilon$ -caprolactonă și L-lactidă. Degradarea enzimatică s-a realizat în soluții de tampon fosfat în prezență de lipază din *Pseudomonas*. Cu toate că PCL este mai repede degradată de către lipază, studiile au arătat o biodegradabilitate a copolimerilor foarte bună, de peste 60% după 12,5 zile [217]. Cu lipaza din *Pseudomonas sp.* a fost testată degradabilitatea copolimerilor obținuți din  $\epsilon$ -caprolactonă și  $\delta$ -valerolactonă, grefați pe hidroxil polibutadienă [218].

Bei și colab. au testat biodegradabilitatea copolimerilor conținând PEG și PCL *in vitro*, în soluții tampon cu pH diferit, utilizând lipaze și temperaturi de 25, 37 și 50°C, precum și *in vivo*, prin implantarea probelor în musculatura din spate și în intestinul subțire al șoarecilor. Degradarea *in vitro* s-a realizat cel mai rapid pentru probele cu un conținut mare de PEG, dar nu însă mai rapid ca degradarea *in vivo* [219].

Wang și colab. au sintetizat și caracterizat copolimeri conținând PEG și PCL, care au prezentat proprietăți excelente de degradare în prezența lipazei din *Aspergillus oryzae*. Imaginile SEM au demonstrat capacitatea de degradare a copolimerilor față de homopolimerul PCL [220].

De asemenea, copolimerii sintetizați din  $\epsilon$ -caprolactonă și  $\beta$ -butirolactonă au fost supuși degradării în soluții de tampon fosfat ce conțineau lipază din *Pseudomonas*, rezultatele obținute fiind promițătoare [221].

Implanturi conținând PCL reticulată cu bis(trimetilen carbonat) au fost supuse degradării *in vitro* în soluții cu *Thermomyces lanuginosus*, la 37°C. Este bine cunoscut faptul că scăderea cristalinității unui polimer poate favoriza viteza de degradare datorită accesului mult mai ușor al enzimelor în matricea polimerului. Implanturile s-au degradat prin eroziunea suprafeței. S-a observat că viteza de degradare este influențată de raportul dintre monomeri și catalizator, precum și de cantitatea agentului de reticulare adăugat în reacții. Mai mult decât atât, viteza de degradare a PCL reticulate este mult mai mică decât viteza de degradare a PCL, reducând astfel cantitatea produșilor de degradare. Analizele termice asupra PCL reticulate înainte și după degradare au arătat că degradarea a avut loc atât în zonele amorfe, cât și în regiunile cristaline [222].

Poli( $\epsilon$ -caprolactona) și copolimerul acesteia, poli(3-caprolactonă-r-2,2-dimetiltrimetilen carbonat) (PCD), au fost testați din punct de vedere al biodegradabilității în prezența lipazei din pancreasul de porc. PCL și PCD au fost formulate sub formă de fibre prin tehnica de electrospinning, și sub formă de filme obținute prin compresie. Fibrele de PCL s-au degradat în prezența lipazei în proporție de 92% în mai puțin de 7 zile, în timp fibrele de PCL nu au fost degradate semnificativ în prezența biocatalizatorului. Viteza mare de degradare a PCD se datorează regiunilor amorfe ale polimerului. Filmele de PCD pierd aproximativ 30% din masa lor după 18 zile, în timp ce în cazul filmelor de PCL nu s-a detectat nici o pierdere de masă. O metodă de a crește degradabilitatea unui material polimeric este a-i mări hidrofilicitatea. În acest sens, au fost inserați PEG și monoetil esterul PEG în polimerii amintiți anterior, formând PECD și MPECD. Cu toate că PECD și MPECD au prezentat proprietăți mecanice și unghiuri de contact diferite, abilitatea



de sorbție a apei a fost similară, precum și vitezele de degradare, care au fost mici, dar nu ca în cazul lui PCD [223].

De regulă, poliesterii alifatici pot fi degradați de lipaze, însă poliesterii aromatici sunt de obicei inerti. Pentru copoliesterii alifatici-aromatici a fost observată o scădere a biodegradabilității odată cu creșterea conținutului de unități aromatice.

Începând cu anul 1998 numărul lucrărilor științifice referitoare la hidroliza enzimatică a unui poliester de importanță majoră: poli(etilen tereftalat) (PET) a crescut exponențial. PET-ul se obține din materii prime petroliere, iar sinteza acestuia presupune condiții nu foarte blânde de reacție. Mai mult decât atât, biodegradabilitatea acestui material a fost intens studiată, rezultatele nefiind îndeajuns de satisfăcătoare. Poli(etilen 2,5-furandicarboxilat) (PEF) este un poliester care ar putea lua locul PET-ului în diverse aplicații, de aceea biodegradabilitatea acestuia reprezintă un subiect de interes la ora actuală. Pellis și colab. au supus PEF-ul cu diferite mase moleculare la degradare enzimatică în prezență de cutinaza 1 din *Thermobifida cellulositytica*, rezultatele fiind promițătoare în special pentru PEF cu  $M_n=40$  kDa [224]. Ulterior, a fost realizat un studiu cu aceeași enzimă, referitor la influența alcoolului asupra degradării enzimatice a poliesterilor conținând FDCA. Alcoolii utilizați în sinteza poliesterilor au fost: 1,2-propandiol, 1,3-propandiol, 1,5-pentandiol, 1,6-hexandiol, 1,8-octandiol, 1,9-nonandiol și 1,12-dodecandiol. Toți poliesterii sintetizați au fost degradați, însă cutinaza 1 din *Thermobifida cellulositytica* a hidrolizat preferențial poliesterii cu 1,5-pentandiol și 1,9-nonandiol [225].

Copolimerii obținuți prin policondensare în topitură din dimetil 2,5-furandicarboxilat, acid adipic și etilenglicol au fost supuși degradării în prezența lipazelor din *Rhizopus oryzae* și respectiv *Pseudomonas cepacia*. Viteza de degradare a fost influențată de conținutul de etilen/2,5-furan dicarboxilat (EF) din structura poliesterilor. Un procent de până la 10% a condus la viteze mai mici de degradare [226].

Unele cercetări s-au axat pe degradarea în prezența lipazei din pancreasul de porc a unor poliesteri obținuți din dioli și monomeri cu două inele furanice în moleculă. Degradabilitatea acestor poliesteri a fost dependentă de structura și de împiedicările sterice ale lanțurilor poliesterice [227].

Zhou și colab. au utilizat lipaza din pancreasul de porc în studiile de degradare enzimatică a copolimerilor sintetizați din acid 2,5-furandicarboxilic, acid adipic și 1,4-butandiol. Conținutul variat de FDCA adăgat în sinteză a condus la obținerea unor copolimeri cu structură diferită. Din punct de vedere al degradabilității, copolimerii ce conțineau între 0-50% FDCA au prezentat o viteză de degradare bună, în timp ce cei cu un conținut de FDCA între 75-100% nu au putut fi degradați cu PPL [150].

Dimetil succinat, 1,3-propandiol și dimetil 2,5-furandicarboxilat au fost utilizați în obținerea unor materiale polimerice cu potențiale aplicații ca ambalaje. Biodegradabilitatea poliesterilor cu diferite compoziții a monitorizată prin pierderile de masă care au avut loc după expunerea lor la lipaza din pancreasul de porc. Pierderile de masă au fost cu atât mai mari cu cât conținutul de DMFDC adăugat în reacție a fost mai mic. De asemenea, permeabilitatea poliesterilor la  $CO_2$ ,  $O_2$  și  $H_2O$  a fost mai bună decât a poli(acidului lactic) și a poli(butil adipat tereftalatului), care sunt polimeri comerciali, astfel că ar putea să fie utilizate ca ambalaje alimentare [228].

### 1.6.2. Degradarea microbiană

Creșterea dramatică din ultimele decenii a producției de materiale plastice care prezintă durabilitate îndelungată în mediu a condus la probleme de gestionare a deșeurilor în natură. De aceea, cercetătorii au căutat noi metode de sinteză și compoziții a materialelelor plastice care ar putea să fie susceptibile la atacul microbian, astfel ca procesul de degradare să se realizeze într-un timp mult mai scurt.

În decursul dezvoltării „erei plasticului” nu a durat mult până când oamenii de știință au observat o mai bună degradare microbiană a polimerilor care conțineau heteroatomi în lanțul polimeric (poliesteri, poliamide, polieteri, poliuretani).

Biodegradarea se referă de obicei la atacul microorganismelor asupra materialelor plastice care sunt insolubile în apă. Din cauza insolubilității și a dimensiunii moleculelor de polimer, microorganismele nu pot îngloba polimerii în interiorul lor, unde au loc majoritatea proceselor biochimice, ci trebuie să producă enzime extracelulare care să acționeze asupra suprafeței polimerilor. Dacă în timpul degradării suprafeței se eliberează intermediari solubili în apă, microorganismele pot încorpora acești intermediari, incluzându-i în căile metabolice, rezultând apă și dioxid de carbon sau metan, în cazul degradării anaerobe.

O clasă de microorganisme care s-au dovedit eficiente în degradarea polimerilor alifatici-aromatici este *Actinomycetes*. În urma unor studii de selecție a microorganismelor, o tulpină din *Thermobifida fusca* a demonstrat eficiență crescută pentru degradarea unui copoliester conținând 1,4-butandiol, acid tereftalic și acid adipic. Lipazele din *Candida antarctica* sau *Pseudomonas sp.* nu acționează asupra PET-ului în mod semnificativ, în timp ce *Thermobifida fusca* ar putea să dizolve un film din PET de 100 μm în maxim trei săptămâni [205].

În vederea creșterii vitezei de degradare, unii cercetători au utilizat o combinație de două enzime exprimate în microorganismul *Pichia pastoris*, fuzionând genele de lipază și cutinază din *Thermomyces lanuginosus* și *Thielavia terrestris*. Aceasta a fost mult mai eficientă decât lipaza sau cutinaza singure sau în amestec [229].

De-a lungul anilor cercetătorii au fost interesați de degradarea polimerilor comerciali în prezența microorganismelor din mediu. O selecție a acestor studii este prezentată în Tabelul 1.6.

Tabelul 1.6. Studii de biodegradare a unor polimeri în prezența microorganismelor

Microorganism	Polimer	Referință
<b>Actinomycetes</b>		
<i>Amycolatopsis sp.</i> 3118	poli(L-lactidă)	[230]
<i>Amycolatopsis sp.</i> HT-6	poli(L-lactidă)	[231]
<i>Saccharothrix waywayandensis</i> JMC9114	poli(L-lactidă)	[232]
<i>Kibdelosporangium aridum</i> JMC7912	poli(L-lactidă)	[233]
<i>Actinomadura keratinilytica</i> T16-1	poli(L-lactidă)	[234]
<i>Amycolatopsis thailandensis</i> PLA07	poli(L-acid lactic)	[235]
<i>Streptomyces bangladeshensis</i> 77T-4	poli(β-hidroxi-butirat)	[236]
<i>Streptomyces thermoviolaceus subsp. thermoviolaceus</i> 76T-2	poli(ε-caprolactonă)	[237]
<b>Bacterii</b>		
<i>Bacillus brevis</i> 93	poli(L-acid lactic)	[238]
<i>Acidovorax delafieldii</i> BS-3	poli(tetrametilen succinat)-co-adipat	[239]
<i>Paenibacillus amylolyticus</i> TB-13	poli(acid lactic)	[240]
	poli(butilen succinat)	

## 1.7. Modelarea moleculară a compușilor macromoleculari 43

	poli(butilen-co-adipat)	
	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	
	poli(etilen succinat)	
<i>Bacillus pumilus</i> 1-A	poli(butilen succinat-co-butilen adipat)	[241]
<i>Bordetella petrii</i> PLA-3	poli(L-lactidă)	[242]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PBSA-2	poli(butilen succinat-co-butilen adipat)	[243]
<i>Shewanella sp.</i> CT01	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	[244]
<i>Pseudomonas pachastrellae</i> TKCM 64	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	[245]
<i>Leptothrix sp.</i> TB-71	poli(butilen succinat-co-butilen adipat)	[246]
	poli(etilen succinat)	
	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	
<b>Fungi</b>		
<i>Paecilomyces lilacinus</i> D218	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	[247]
	pli(3-hidroxi-butirat)	
<i>Fusarium moniliforme</i> Fmm	poli(acid lactic)	[248]
	poli(acid lactic-coacid glicolic)	
<i>Aspergillus flavus</i> ATCC9643	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	[249]
<i>Thermoascus aurantiacus</i> IFO31910	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	[250]
	poli(3-hidroxi-butirat)	
<i>Aspergillus fumigatus</i> Fresenius ST-01	poli(tetrametilen succinat)	
	poli( $\epsilon$ -caprolactonă)	[250]
	poli(3-hidroxi-butirat)	
	poli(tetrametilen succinat)	
<i>Tritirachium album</i> ATCC 22563	poli(L-lactidă)	[251]
<i>Penicillium verrucosum</i>	poli(acid lactic)	[252]
<i>Aspergillus sp.</i> XH0501-a	poli(butilen succinat)	[253]

### 1.7. Modelarea moleculară a compușilor macromoleculari

Modelarea moleculară poate fi considerată ca descrierea matematică a chimiei. Teoriile, modelele și aproximările generate conduc la soluții relative ale problemelor întâmpinate de cercetători în chimia experimentală și cea teoretică.

Modelele cuantice permit calcularea unor mărimi, în general cinetice și termodinamice, care pot fi corelate cu datele experimentale. Aceste mărimi calculate, numite în continuare descriptori cuantici pot caracteriza anumite centre sau fiecare atom din ansamblul său, fiind descriptori locali, sau pot caracteriza moleculele în ansamblul lor, descriptorii globali.

Cei mai utilizați descriptori locali sunt [254]:

- Coordonatele geometrice, cu ajutorul cărora se realizează optimizarea geometrică a compușilor. De regulă, rezultatele se referă și la coordonatele interne ca: distanțe interatomice, lungimi de legătură, unghiuri diedre și unghiuri de legătură etc.;
- Sarcinile electrice efective pe atomi, fiind utile în aprecierea reactivității unor centri de reacție. Dacă valoarea calculată tinde spre -1, centrul respectiv are un caracter puternic nucleofil. În schimb, când valoarea calculată se apropie de +1, centrul respectiv are un caracter electrofil;
- Ordinul de legătură dintre doi atomi se referă la distribuția densității de sarcină între doi atomi, fiind corelată cu tăria și lungimea legăturii;
- Indicele de valență liberă reprezintă gradul maxim de legătură pe care îl poate stabili un atom cu vecinii lui;
- Energia de localizare la un atom se corelează cu energia necesară unui electron de a se localiza la un anumit atom. Pe baza acestui descriptor se pot explica diferențele de reactivitate a centrilor similari ai aceleiași molecule;
- Polarizabilitatea atom-atom se referă la influența densității electronice a unui atom asupra variației densității electronice a altui atom legat de el;

- Coeficienții orbitali exprimă contribuția orbitalilor atomici la fiecare orbital molecular;
- Funcțiile Fukui descriu contribuția centrilor de reacție la densitatea electronică a orbitalilor de frontieră.

Printre descriptorii globali utilizați pe larg se numără [254]:

- Energiile orbitalilor de frontieră. Orbitalii de frontieră sunt: ultimul orbital ocupat (HOMO - *highest occupied molecular orbital*) și primul orbital vacant (LUMO - *lowest unoccupied molecular orbital*). Energia HOMO se corelează cu capacitatea de a se oxida, fiind legată intrinsec de potențialul de ionizare al moleculei în fază gazoasă. Energia LUMO se poate corela cu capacitatea de a se reduce, fiind legată intrinsec de afinitatea pentru electroni. Diferența de energie HOMO-LUMO poate fi considerată o măsură a stabilității moleculelor, o valoare mare a acestui descriptor descriind o structură stabilă;
- Momentul dipolar ( $\mu$ ) se calculează ca fiind produsul dintre sarcina electrică și distanța dintre cele două centre;
- Polarizabilitatea medie se calculează atunci când un câmp electric induce formarea unui moment dipolar;
- Anizotropia polarizabilității se află în corelație cu spectrele Raman;
- Potențialul electrostatic este o mărime care se calculează în studiile referitoare la relația structură - proprietăți;
- Câmpul electrostatic molecular se corelează cu hidrofobicitatea moleculelor;
- Durezza absolută ( $\eta$ ) este un descriptor asociat cu o stabilitate mărită și reactivitate scăzută. Astfel, valori mari ale durezza absolute indică o stabilitate mărită a moleculelor, însă o reactivitate scăzută [255];
- Pentru sistemele aromatice se pot calcula și descriptorii: NICS (*Nucleus Independent Chemical Shift*), HOMA (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*) și ASE (*Aromatic Stabilization Energy*).

Există mai multe metode utilizate în chimia computațională, cele mai importante fiind [255]:

- Metodele *ab initio* provin direct din principiile teoretice, fără a lua în calcul date experimentale. Dacă aproximațiile utilizate sunt mici, metodele *ab initio* pot da rezultate foarte exacte, în special pentru moleculele mici. Cu toate acestea, timpul necesar utilizării acestor metode este foarte lung, fiind consumatoare de resurse ale calculatorului, memorie și spațiu;
- Metodele semiempirice utilizează în calcule o funcție de undă și un hamiltonian. De regulă, se iau în considerare doar electronii de valență și se folosesc seturi de bază minime. Aceste metode au nevoie de un timp mai scurt de rulare, însă rezultatele uneori sunt haotice, nefiind foarte exacte;
- Metoda funcțională de densitate (DFT) pornește de la premisa că densitatea electronică totală depinde de doar trei coordonate ( $x,y,z$ ) și poate fi utilizată la determinarea energiei unei molecule.

Dintre aceste metode au fost selectate metodele semiempirice în vederea determinării unor parametri ai poliesterilor sintetizați în partea de Contribuții originale, datorită timpului mai scurt necesar calculului.

Efectuarea calculului teoretic asupra polimerilor reprezintă un domeniu mai restrâns al literaturii de specialitate, însă tot mai multe grupuri de cercetare se orientează către acest domeniu datorită informațiilor prețioase care se pot obține prin aceste metode.

Cercetarea literaturii de specialitate nu a relevat existența de lucrări științifice referitoare la evaluarea stabilității energetice sau de reactivitate chimică

privind oligo- sau poliesteri obținuți din monomerii utilizați în partea de Contribuții originale. Există însă rapoarte despre modelarea moleculară a unor polimeri, iar câteva exemple vor fi prezentate în cele ce urmează.

Ma și colab. au realizat studii teoretice referitoare la hidroliza și stabilitatea unor polimeri acrilamidici utilizând metoda DFT. Reacția de hidroliză a grupării amidice este puternic influențată de pH-ul soluției și de cationi, precum  $\text{Ca}^{2+}$ . Acizii și bazele pot cataliza reacția de hidroliză a poliacrilamidei prin scădere energiilor de activare cu mai mult de 10 kcal/mol [256].

Fukuda și colab. au studiat stabilitatea conformațională a unei poliamide biodegradabile și de natură biologică, nylon 4. Recent s-a reușit obținerea poliamidei nylon 4 prin fermentarea biomasei utilizând *Escherichia coli*. Calculele teoretice au arătat că nylon 4 prezintă o conformație distorsionată din cauza legăturilor de hidrogen N-H...O=C intramoleculare care se formează. Nylon 4 s-a dovedit a fi mai stabil termic și mai rigid decât nylon 6. Datorită proprietăților prezentate de nylon 4, acesta ar putea fi utilizat în obținerea unor materiale rigide dar care pot fi degradate în mediu, sau în biomedicină în compoziția unor suturi [257].

Studii computaționale referitoare la proprietățile structurale și optoelectronice a unor oligoesteri pe bază de fenilen-furan (Ph-Fu), fenilen-pirol (Ph\_Py) și fenilen-tiofen (Ph-Th) au fost realizate utilizând metoda DFT. Sahu și colab. au ajuns la concluzia că oligomerii de tipul  $(\text{Ph-Fu})_7$ ,  $(\text{Ph-Py})_8$  și  $(\text{Ph-Th})_{13}$  formează structuri helicoidale din cauza interacțiilor  $\pi$ - $\pi$  care se realizează între inelele aromatice [258].

## 2. CONTRIBUȚII ORIGINALE

### 2.1. Obiectivele tezei de doctorat

A fost studiată sinteza oligoesterilor cu lipaze drept catalizatori prin diferite tipuri de reacții, incluzând polimerizarea cu deschidere de ciclu, policondensarea, combinații de polimerizare cu deschidere de ciclu cu policondensare, polimerizarea chemoenzimatică. Colectivul de biocataliză din cadrul Universității Politehnica Timișoara a efectuat în ultimii ani o serie de cercetări în acest domeniu, iar lucrarea de față reprezintă continuarea și extinderea acestor studii.

Teza de doctorat este focalizată pe sinteza enzimatică (folosind lipaze) sau chimică a unor noi biopoliesteri pe bază de materii prime regenerabile, caracterizarea acestora și studii teoretice privind stabilitatea lor energetică sau chimică. Copoliesterificarea reprezintă o modalitate pentru îmbunătățirea proprietăților unor polimeri deja cunoscuți. Figura 2.1 prezintă schematic tipurile de compuși (marcate cu culoare albastră) sintetizați în cadrul acestei teze de doctorat, posibilele aplicații ale acestora și încadrarea acestor reacții într-un sistem de tip cascadă de obținere a biomaterialelor utilizând materii prime regenerabile.

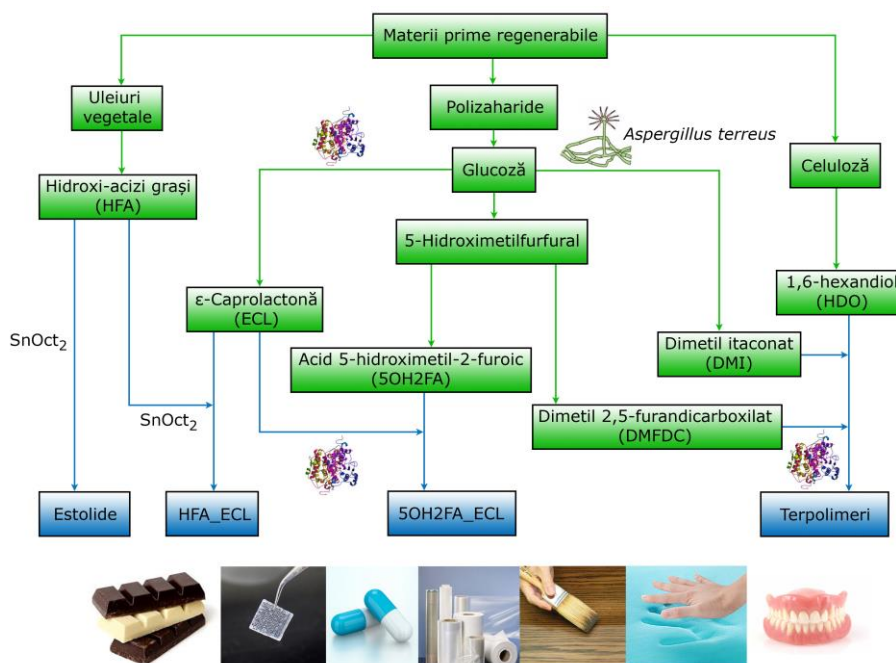


Figura 2.1. Prezentarea schematică a sintezelor realizate în cadrul tezei și aplicațiile posibile ale polimerilor obținuți

Obiectivele principale și obiectivele derivate ale cercetării doctorale au fost:

1. Sinteza enzimatică și caracterizarea unor noi oligoesteri, utilizând amestecuri bi-component sau tri-component de materii prime regenerabile și căile „chimiei verzi”.
  - 1.1. Optimizarea condițiilor de reacție care să favorizeze formarea copolimerilor  $\epsilon$ -caprolactonei cu acid 5-hidroximetil-2-furoic și a terpolimerilor pe bază de dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol.
  - 1.2. Selecția biocatalizatorului care favorizează formarea produșilor de reacție de tip copolimer și terpolimer, utilizând preparate enzimactice disponibile comercial.
  - 1.3. Caracterizarea produșilor de reacție, utilizând tehnici analitice moderne (MALDI TOF-MS; RMN 1D și 2D) care să demonstreze structura chimică sintetizată și modul de legare a unităților monomerice.
  - 1.4. Studiul efectului temperaturii, raportului molar al reactanților și conținutului de apă asupra activității lipazelor în reacțiile menționate și naturii produșilor de reacție formați.
  - 1.5. Studiul stabilității operaționale pe termen lung a biocatalizatorului cel mai eficient, în sistem discontinuu și continuu.
2. Sinteza unor oligoesteri ai  $\epsilon$ -caprolactonei cu hidroxi-acizi grași pe cale chimică.
  - 2.1. Optimizarea condițiilor de reacție: temperatură, raport molar al reactanților.
  - 2.2. Studiul regioselectivității lipazei în funcție de poziția grupării OH în catena hidroxi-acidului, primar/secundar.
3. Studiul degradării enzimatică și microbiene a unor oligoesteri, selectați dintre tipurile sintetizate.
  - 3.1. Studiului degradării în timp a oligoesterilor selectați, utilizând o lipază de origine animală în soluție tampon care imită plasma sanguină, în vederea unor potențiale aplicații biomedicale.
  - 3.2. Studiul degradării microbiene utilizând o cultură inocul din mediu natural (apă curgătoare), în vederea evaluării unor potențiale aplicații în domeniul ambalajelor.
4. Studiul stabilității energetice sau chimice a oligoesterilor sintetizați, folosind modelarea moleculară.
  - 4.1. Determinarea parametrilor cuantochimici relevanți pentru structuri teoretice posibile și corelarea valorilor de calcul cu rezultatele experimentale.
  - 4.2. Selecția unor structuri posibile, care să ofere informații despre modul de legare al monomerilor în catena oligoesterilor.

## **2.2. Sinteza și caracterizarea copolimerilor $\epsilon$ -caprolactonei cu acid 5-hidroximetil-2-furoic**

### **2.2.1. Introducere**

Necesitatea obținerii unor materiale polimerice care pot fi utilizate în industria alimentară ca ambalaje a determinat dezvoltarea biopolimerilor bazați pe materii prime regenerabile, capabili să se degradeze printr-un proces natural de compostare [259]. Polimerii biodegradabili cei mai utilizați în industria alimentară sunt: acidul polilactic (PLA), poli (butilen adipat-co-tereftalatul) (PBAT), poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL), poli(hidroxibutirat-co-hidroxivaleratul), eter poli-hidroxil esterul sau adipatul de polibutilen succinat. Cel mai utilizat este acidul polilactic (PLA), care se poate obține direct prin fermentație din resurse regenerabile sau se poate

sintetiza prin polymerizarea fie a acidului lactic, fie prin utilizarea unui precursor ciclic.

Există mai mulți factori care limitează utilizarea biopolimerilor ca materiale de ambalare: fragilitate, instabilitate termică, permeabilitate ridicată la vapori de apă, permeabilitate la oxigen, rezistență la căldură, preț. Aceste limitări au dus la intensificarea cercetărilor privind îmbunătățirea funcționalității biopolimerilor [260].

Hidroximetilfurfuralul (HMF) reprezintă principala materie primă utilizată pentru obținerea monomerilor derivați de la furan.

În acest capitol au fost sintetizați enzimatic oligomeri conținând  $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroximetil-2-furoic. Producții de reacție posibile sunt prezentate în Figura 2.2. Principalii produși de reacție care se pot forma sunt copolimerii liniari sau ciclici (a), alături de care se pot sintetiza și homopolimeri liniari sau ciclici ai 5OH2FA (b) și ECL (c), ca produși secundari de reacție.

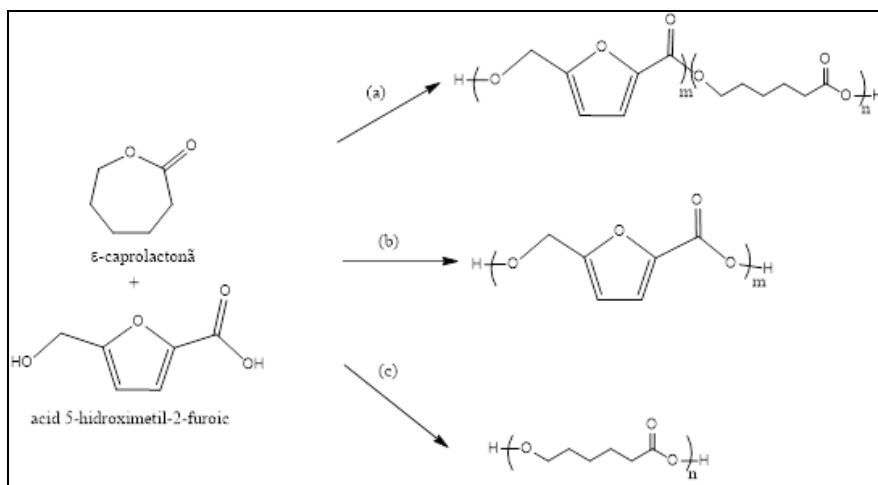


Figura 2.2. Schema de reacție a sintezei enzimaticе a copolimerilor și homopolimerilor conținând  $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroximetil-2-furoic

### 2.2.2. Rezultate și discuții

Formarea copolimerilor a fost demonstrată prin spectrometrie MALDI TOF-MS. Figura 2.3 prezintă spectrul MALDI TOF-MS al produsului de reacție obținut în sistem fără solvent, în prezență de Novozyme 435. Valorile picurilor corespund aducțiilor de potasiu ai oligomerilor sintetizați. De exemplu, picul cu  $m/z$  1962,06 corespunde aductului de  $\text{K}^+$  al copolimerului ce conține 16 unități de ECL și 4 unități 5OH2FA. Picul căruia având  $m/z$  3102,70 corespunde aductului de  $\text{K}^+$  al copolimerului alcătuit din 26 de unități ECL și 4 unități 5OH2FA.



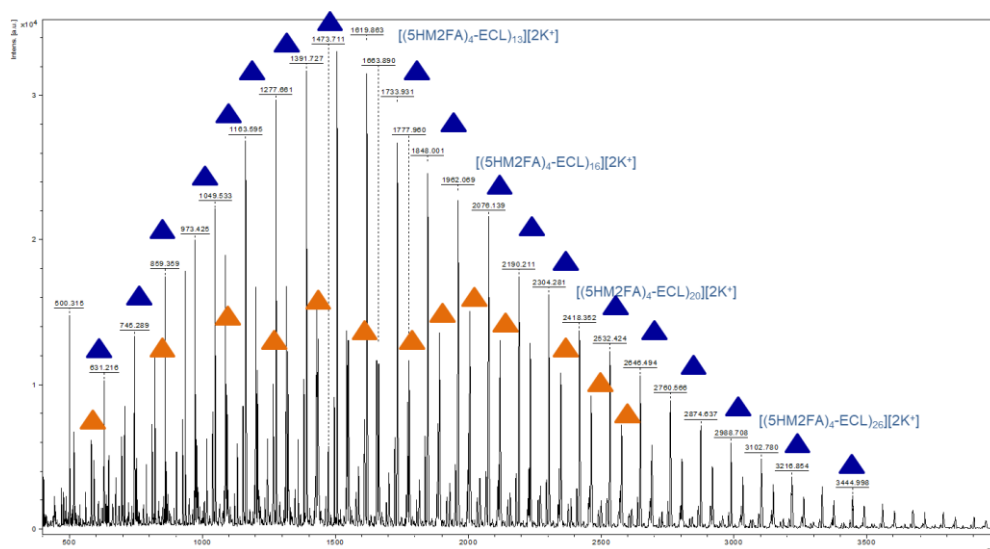


Figura 2.3. Spectrul MALDI TOF-MS copolimerilor obținuți din 5OH2FA și ECL sintetizați la 80°C, 24 h, fără solvent; ▲ Copolimer liniar; ▲ Copolimer ciclic

### 2.2.2.1. Influența biocatalizatorului și a temperaturii

Pentru a obține un conținut de copoliester cât mai ridicat în produsul de reacție, au fost testate trei lipaze imobilizate din *Candida antarctica* B, disponibile comercial și un catalizator chimic, SnOct<sub>2</sub>. Reacțiile s-au realizat în intervalul de temperatură 40-80°C.

Tabelul 2.1 prezintă conținutul relativ al produșilor de reacție, calculat pe baza spectrelor MALDI TOF-MS. Rezultatele au arătat că masele moleculare medii cresc odată cu creșterea temperaturii, cele mai mari valori obținându-se la temperatura de 80°C.

Tabelul 2.1. Influența catalizatorului și a temperaturii asupra conținutului relativ al produșilor reacției de copolimerizare dintre 5OH2FA și ECL

Catalizator	T [°C]	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținutul relativ al produșilor de reacție [%]				DP max <sup>e</sup>
					CL <sup>a</sup>	CC <sup>b</sup>	HL <sup>c</sup>	HC <sup>d</sup>	
Novozyme 435	40	931	1058	1,14	40,6	26,2	26,5	6,7	16
	60	1002	1085	1,08	57,5	10,6	14,5	17,3	15
	80	1280	1481	1,15	49,4	45,4	0,6	4,7	19
Lipozyme CalB	40	695	745	1,07	41,7	22,9	30,2	5,2	10
	60	1113	1220	1,09	53,5	17,3	13,8	15,4	18
	80	1180	1347	1,14	52,7	40,4	0,0	6,9	19
GF-CalB-IM	40	960	1085	1,13	46,9	21,1	21,9	10,2	17
	60	1128	1239	1,09	56,4	12,5	11,4	19,7	18
	80	1091	1404	1,27	60,2	24,0	11,8	3,9	24
SnOct <sub>2</sub>	60	942	1047	1,11	58,5	32,6	8,2	0,7	15

<sup>a</sup>Copolimer liniar; <sup>b</sup>Copolimer ciclic; <sup>c</sup>Homopolimer liniar; <sup>d</sup>Homopolimer ciclic; <sup>e</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului

Cel mai eficient biocatalizator dintre enzimele testate s-a dovedit a fi lipaza GF-CalB-IM, obținându-se un conținut de 60% copolimer liniar în produsul final. De aceea, în studiile ulterioare a fost utilizată această lipază.

Sinteza copolimerilor 5OH2FA\_ECL utilizând SnOct<sub>2</sub> a condus la obținerea unor polimeri cu mase moleculare medii comparabile cu cele obținute în urma sintezelor catalizate enzimatic, însă compoziția produsului obținut prin copolimerizare chimică a fost inferioară, obținându-se un conținut de 58% copolimer liniar și grad de polimerizare de cel mult 15.

### 2.2.2.2. Influența conținutului de apă

În reacțiile de polimerizare, lipazele necesită cantități foarte reduse de apă, pentru a-și păstra conformația catalitică activă [261]. Mai mult decât atât, lipazele au rol de agent nucleofil în etapa de inițiere în reacțiile de polimerizare cu deschidere de ciclu (ROP) [262].

Activitatea apei din amestecul de reacție a fost controlată conform metodei descrise în subcapitolul 3.3.4. În acest sens, substraturile și biocatalizatorul au fost pre-echilibrate separat într-un exicator care conține soluții saturate de săruri a căror activitate a apei este cunoscută. Ulterior, reacțiile s-au realizat la temperatura de 40°C, timp de 24 h. Compoziția produșilor de reacție și polidispersia au fost calculate pe baza spectrelor MALDI TOF-MS.

Tabelul 2.2 prezintă rezultatele determinate pe baza spectrelor MALDI TOF-MS. Pre-echilibrarea în absența soluției saturate de sare (însemnând probabil cel mai redus conținut de apă) a condus la obținerea unor copolimeri cu cele mai ridicate valori ale maselor moleculare medii, dar compoziția produșilor de copolimerizare nu a fost influențat semnificativ de activitatea apei din sistemul de reacție. Deși diferențele nu au fost mari, totuși se poate observa că ponderea polimerilor cu masele moleculare medii au scăzut la activități mai mari ale apei, prin urmare un conținut mai ridicat de apă defavorizează reacția de polimerizare.

Tabelul 2.2. Rezultatele obținute la diferite activități ale apei utilizând lipaza GF-CalB-IM.  
Condiții de reacție: 40°C, 24 h, 1000 rpm

Sare	$a_w^e$	$M_n$ [Da]	$M_w$ [Da]	$\bar{D}_M$	Conținutul relativ al produșilor de reacție [%]				DP max <sup>e</sup>
					CL <sup>a</sup>	CC <sup>b</sup>	HL <sup>c</sup>	HC <sup>d</sup>	
-	-	891	1011	1,13	35,8	32,5	26,8	4,9	17
MgCl <sub>2</sub>	0,225	866	972	1,12	36,2	33,1	25,5	5,2	15
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0,432	865	967	1,11	32,6	35,9	25,7	4,8	15
NaCl	0,750	847	941	1,11	31,2	35,9	27,7	5,2	14
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,950	804	899	1,11	32,2	36,5	25,4	5,7	14
K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,973	791	874	1,10	37,9	25,4	30,8	5,9	11

<sup>a</sup>Copolimer liniar; <sup>b</sup>Copolimer ciclic; <sup>c</sup>Homopolimer liniar; <sup>d</sup>Homopolimer ciclic; <sup>e</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului

După evaporarea solventului, copolimerii au putut fi izolați ușor deoarece au cristalizat. Figura 2.4 prezintă formarea copolimerilor la diferite activități ale apei. Se observă că odată cu creșterea conținutului de apă din sistem polimerul nu mai cristalizează.

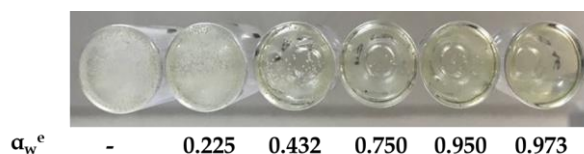


Figura 2.4. Formarea copolimerilor 5OH2FA\_ECL la diferite cantități de apă utilizând lipaza GF-CalB-IM. Condiții de reacție: 40°C, 24 h, 1000 rpm

### 2.2.2.3. Caracterizarea produșilor de reacție

Produșii de reacție și reactanții au fost caracterizați prin spectroscopie FT-IR. Spectrele FT-IR suprapuse corespunzătoare  $\epsilon$ -caprolactonei, acidului 5-hidroximetil-2-furoic și a copolimerului sintetizat sunt prezentate în Anexe (Figura A1). S-a observat deplasarea benzii corespunzătoare vibrației de valență a grupării carbonil de la  $1724\text{ cm}^{-1}$  în ECL și  $1652\text{ cm}^{-1}$  în 5OH2FA la  $1768\text{ cm}^{-1}$  în ester.

Formarea copolimerilor a fost dovedită prin spectroscopie RMN. Spectrul 2D HMBC, prezentat în Figura 2.5, arată cuplajul la distanță dintre semnalele corespunzătoare atomului de carbon C21 cu semnalele protonilor de la atomul de carbon C6 (1,5 și 4,05 ppm), precum și a semnalelor corespunzătoare atomului de carbon C9 cu semnalele protonilor de la atomul de carbon C16.

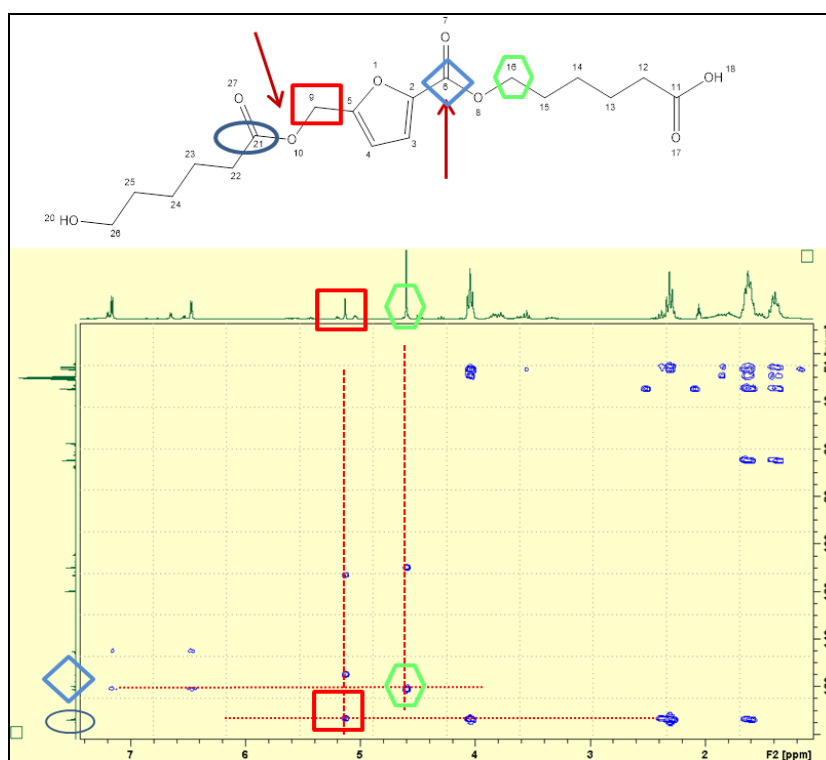


Figura 2.5. Spectrul 2D HMBC-RMN al produsului de copolimerizare al ECL și 5OH2FA obținut la 80°C, 24 h, 1000 rpm

### 2.2.2.4. Analiza termică

Proprietățile termice ale copolimerilor comparativ cu homopolimerul PCL și cu 5OH2FA au fost evaluate prin TG și DSC.

Termogramele copolimerului suprapus cu homopolimerul PCL și cu 5OH2FA sunt prezentate în Figura 2.6. Pierderea de masă în cazul copolimerului începe la aproximativ 170°C. Tabelul A1 (Anexe) prezintă pierderile de masă pe intervale de temperatură a copolimerului, în comparație cu homopolimerul PCL și cu 5OH2FA. Degradarea copolimerului are loc în două trepte, acest fapt fiind confirmat de existența a două puncte de inflexiune, la 166,6°C și respectiv 234,0°C.

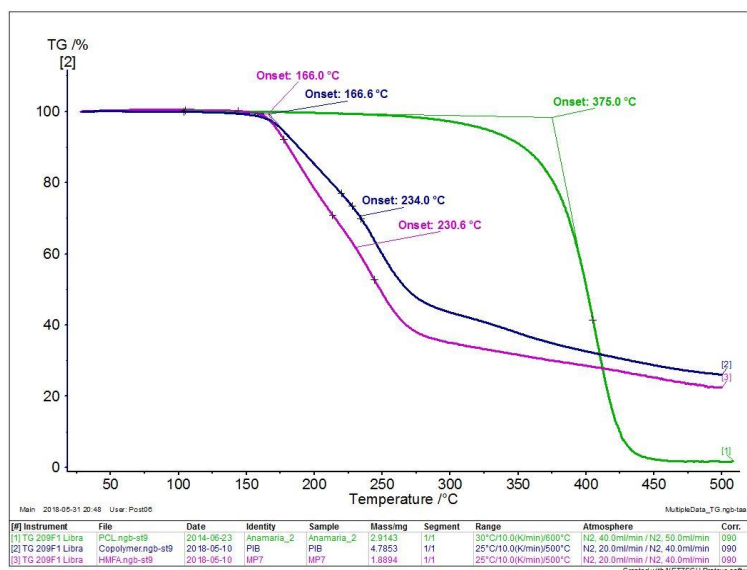


Figura 2.6. Termogramele copolimerilor 5OH2FA\_ECL (albastru), comparativ cu homopolimerul PCL (verde) și monomerul 5OH2FA (violet)

Figura 2.7 prezintă curbele DSC ale copolimerului, comparativ cu homopolimerul PCL și 5OH2FA. Copolimerul prezintă un pic endotermic la 258°C, datorat probabil unor tranziții interne care pot să apară la degradare. În comparație cu homopolimerul PCL, valoarea temperaturii de topire în cazul copolimerului este cu aproximativ 100°C mai ridicată.

Parametrii DSC ai copolimerului sunt prezentați în Tabelul A2 din Anexe, comparativ cu homopolimerul PCL și cu 5OH2FA. Se poate observa că temperatura de topire a copolimerului se află între cea a 5OH2FA și a homopolimerului PCL, indicând o stabilitate termică mai mărită a copolimerului față de cea a monomerului 5OH2FA, însă nu la fel de bună ca a homopolimerului PCL.

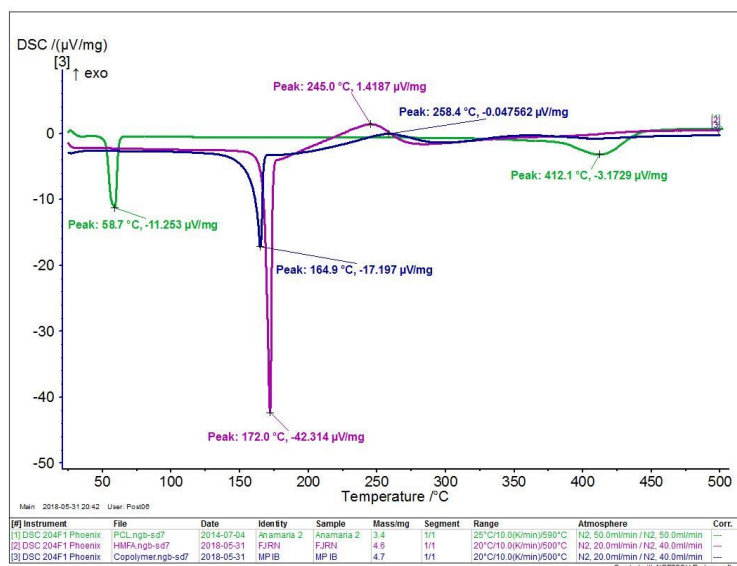


Figura 2.7. Curbele DSC corespunzătoare copolimerilor 5OH2FA\_ECL (albastru), comparativ cu homopolimerul PCL (verde) și monomerul 5OH2FA (violet)

### 2.2.2.5. Reutilizarea biocatalizatorului în sistem de reacție discontinuu

Enzima GF-CalB-IM a fost reutilizată în mai multe cicluri de reacție, folosind un raport molar de 2:1 (ECL:5OH2FA), conform metodei 3.4. După 24 h enzima a fost separată, spălată de trei ori cu THF și utilizată într-un nou ciclu de reacție.

Tabelul 2.3 prezintă rezultatele calculate pe baza spectrelor MALDI TOF-MS a produșilor de reacție obținuți. După 4 cicluri de reacție s-au obținut valori mai mici ale maselor moleculare medii, dar conținutul relativ de copolimeri nu s-a modificat semnificativ. Gradul maxim de polimerizare a scăzut odată cu recircularea, indicând o scădere treptată a eficienței catalitice a enzimei după mai multe cicluri de utilizare.

Tabelul 2.3. Utilizarea enzimei GF-CalB-IM în cicluri multiple de reacție

Ciclu de reacție	$M_n$ [Da]	$M_w$ [Da]	$\bar{D}_M$	Conținutul relativ al produșilor de reacție [%]				DP max <sup>e</sup>
				CL <sup>a</sup>	CC <sup>b</sup>	HL <sup>c</sup>	HC <sup>d</sup>	
1	1091	1404	1,24	60,2	24,0	11,8	3,8	20
2	927	1034	1,12	63,3	14,9	20,7	1,0	18
3	805	896	1,13	60,9	18,6	18,0	2,5	13
4	761	823	1,08	55,4	30,6	12,2	1,8	14

<sup>a</sup>Copolimer liniar; <sup>b</sup>Copolimer ciclic; <sup>c</sup>Homopolimer liniar; <sup>d</sup>Homopolimer ciclic; <sup>e</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului

### 2.2.2.6. Sinteza copolimerilor în proces continuu

Selecția unui solvent în care lipaza să-și mențină activitatea și care să fie eficient și pentru solubilizarea monomerilor, în principal a 5OH2FA (solid), a fost vitală pentru sintetizarea copolimerilor în proces continuu. Tabelul 2.4 cuprinde

rezultatele testelor de solubilizare a acidului 5-hidroximetil-2-furoic în 7 solvenți organici de polaritate redusă și medie.

Tabelul 2.4. Testele de solubilitate a 5OH2FA în diferiți solvenți organici

Solvent organic	log P <sup>a</sup>	Solubilitate [mg/mL]	Aprecierea solubilității
Acetonă	-0,24	0,121	+++
<i>t</i> -BuOH	0,35	0,160	+++
Izooctan	4,37	<0,0021	---
n-Hexan	4,00	<0.0023	---
Ciclohexan	3,44	<0.0023	---
Diizopropileter	1,52	<0.0022	---
Toluen	2,73	<0.0022	---

<sup>a</sup>log P - coeficientul de partiție [263]

Sinteza poliesterilor utilizând ECL și 5OH2FA s-a testat utilizând atât acetona (p.f.=56°C), cât și *t*-BuOH (p.f.=82,2°C) ca și mediu de reacție, în sistem discontinuu, la temperatura de 40°C. Ca și catalizator s-au utilizat cele 3 lipaze comerciale testate și în subcapitolul 2.2.1. Rezultatele obținute sunt prezentate în Tabelul 2.5. Valorile maselor moleculare medii obținute utilizând preparatul Novozyme 435 au fost mai ridicate la utilizarea acetonei ca mediu de reacție, comparativ cu *t*-BuOH, însă conținutul relativ de copoliesteri liniari a fost de aproape 3 ori mai scăzut. Utilizarea enzimei Lipozyme CalB a dus la obținerea unor polimeri cu mase moleculare medii asemănătoare atât în acetona, cât și în *t*-BuOH, dar un conținut relativ de copoliesteri mai ridicat s-a obținut la utilizarea *t*-BuOH ca mediu de reacție. Rezultatele obținute în urma reacției catalizate de enzima imobilizată GF-CalB-IM au fost aproximativ egale din punct de vedere al valorilor maselor moleculare medii, dar și în acest caz conținutul relativ de copolimeri liniari mai ridicat s-a obținut în *t*-BuOH.

Tabelul 2.5. Sinteza copoliesterilor în acetona și în *t*-BuOH, la diferite temperaturi, utilizând lipaze imobilizate în sistem discontinuu

Catalizator	Solvent	T [°C]	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținutul relativ al produsilor de reacție [%]				DP max <sup>e</sup>
						CL <sup>a</sup>	CC <sup>b</sup>	HL <sup>c</sup>	HC <sup>d</sup>	
Novozyme 435	Acetonă	40	829	923	1,11	15,6	41,5	42,9	-	15
Lipozyme CalB	Acetonă	40	752	830	1,10	16,9	39,5	43,3	0,3	14
GF-CalB-IM	Acetonă	40	794	873	1,10	24,8	34,3	40,8	0,1	15
Novozyme 435	<i>t</i> -BuOH	75	708	766	1,08	43,7	86,8	25,2	4,3	11
Lipozyme CalB	<i>t</i> -BuOH	75	749	812	1,08	42,5	32,1	20,7	4,7	11
GF-CalB-IM	<i>t</i> -BuOH	75	768	825	1,07	37,8	34,0	26,0	2,2	11

<sup>a</sup>Copolimer liniar; <sup>b</sup>Copolimer ciclic; <sup>c</sup>Homopolimer liniar; <sup>d</sup>Homopolimer ciclic; <sup>e</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului

Pe baza rezultatelor obținute la polimerizarea ECL cu 5OH2FA realizate în sistem discontinuu pentru realizarea sintezei copolimerilor în proces continuu de reacție a fost selectat *t*-BuOH ca mediu de reacție. Acetona ar fi putut fi un solvent

potrivit pentru sinteza oligoesterilor în proces continuu, fiind compatibil cu lipazele și un solvent excelent pentru materiile prime, însă valorile maselor moleculare medii au fost foarte scăzute.

Biocatalizatorul GF-CalB-IM a fost împachetat într-o coloană de sticlă, care a fost conectată la o pompă peristaltică (Figura 2.8). Reactanții au fost solubili în *tert*-butanol. Amestecul de reacție a fost recirculat cu un debit de 7 mL/min, timp de 3 h, la temperaturi între 40-60°C.

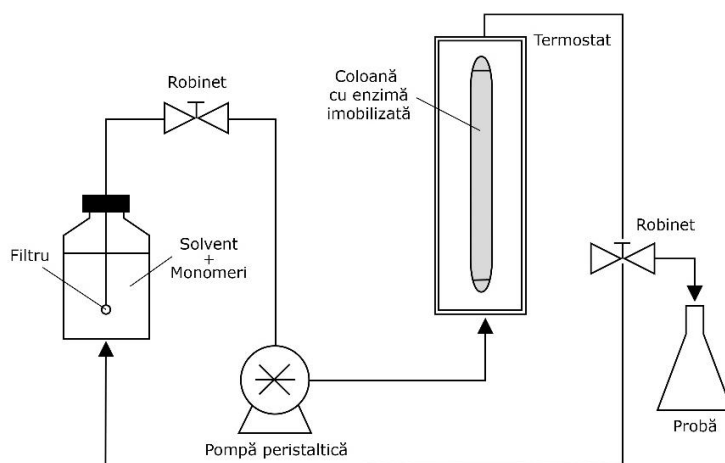


Figura 2.8. Schema instalației pentru sinteza copolimerilor 5OH2FA\_ECL în proces continuu utilizând GF-CalB-IM ca biocatalizator și *t*-BuOH ca mediu de reacție, la temperatura de 75°C

Tabelul 2.6 prezintă rezultatele sintezei copolimerilor în sistem continuu, evaluate prin MALDI TOF-MS. După 3 h de reacție s-a obținut un conținut relativ de copolimer mai mare de 75% și mase moleculare medii de aproximativ 600 Da. Creșterea temperaturii, a determinat scăderea conținutului de copolimer ciclic și a avut efect favorabil asupra gradului de polimerizare mediu.

Pentru determinarea productivității au fost colectate probe la ieșirea din coloană și analizate prin cromatografie de lichide HPLC (conform metodei 3.2.4), care a permis analiza cantitativă a 5OH2FA nereacționat. Un exemplu de cromatogramă obținută prin analiza probei de la 40°C, 3 h de reacție în sistem continuu, este prezentată în Figura A19 inclusă la Anexe.

Tabelul 2.6. Sinteza copolimerilor 5OH2FA\_ECL în proces continuu utilizând GF-CalB-IM ca biocatalizator și *t*-BuOH ca mediu de reacție, la 75°C

T [°C]	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	D <sub>M</sub>	Conținutul relativ al produsilor de reacție [%]				DP max <sup>e</sup>	r <sub>flow</sub> <sup>f</sup> [g/]
				CL <sup>a</sup>	CC <sup>b</sup>	HL <sup>c</sup>	HC <sup>d</sup>		
40	635	648	1,02	32,4	56,2	10,6	0,8	7	0,212
50	624	682	1,09	36,5	52,3	6,4	4,7	8	0,253
60	598	623	1,04	37,2	39,7	21,5	1,5	11	0,266

<sup>a</sup>Copolimer liniar; <sup>b</sup>Copolimer ciclic; <sup>c</sup>Homopolimer liniar; <sup>d</sup>Homopolimer ciclic; <sup>e</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului; <sup>f</sup>Productivitatea

Valorile productivităților s-au calculat pe baza randamentelor de izolare a produsului și s-au exprimat în cantitate de produs (g) obținută într-o oră de reacție utilizând 1 g de preparat imobilizat. Valorile obținute se regăsesc în domeniul 0,212 și  $0,266 \text{ g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{g}_{\text{preparat enzimatic}}^{-1}$ , cea mai ridicată valoare fiind obținută la temperatura de 60°C.

Există foarte puține date în literatură despre polimerizări enzimatică în sistem continuu. Ca și materie primă, autorii au utilizat ECL și deși există indicații despre masele moleculare medii și conversii, valori ale productivităților nu au fost raportate [264]. Bioreactorul continuu utilizat în aceste experimente nu a permis obținerea unor timpi de staționare ridicați, care ar fi facilitat probabil obținerea de mase moleculare mai mari. S-a demonstrat însă posibilitatea de a realiza a acestei copolimerizări și în proces continuu, urmând ca studiile să fie continuate.

### 2.2.3. Concluzii parțiale

Au fost sintetizați în cataliză enzimatică noi oligomeri ai  $\epsilon$ -caprolactonei cu acidul 5-hidroximetil-2-furoic. Structura produșilor de reacție formați a fost demonstrată folosind tehnica MALDI TOF-MS.

Au fost testate trei enzime imobilizate, disponibile comercial: Novozyme 435, Lipozyme CalB și GF-CalB-IM. Cele mai bune rezultate s-au obținut pentru lipaza GF-CalB-IM.

A fost studiată influența apei asupra formării produșilor de reacție, demonstrându-se efectul negativ conținutului mai ridicat de apă asupra maselor moleculare medii.

Structura copoliesterilor sintetizați a fost confirmată de spectroscopia FT-IR și RMN, iar comportamentul termic a fost evaluat prin TG și DSC.

Reutilizarea biocatalizatorului în 4 cicluri de reacție în regim discontinuu a arătat o stabilitate operațională destul de bună, cu reducerea treptată a eficienței catalitice de polimerizare.

Sinteza copoliesterilor 5OH2FA\_ECL în sistem de reacție continuu a fost studiată pentru lipaza cu cele mai bune rezultate în sistem discontinuu (GF-CalB-IM), la diferite temperaturi și s-a demonstrat astfel pentru prima oară posibilitatea polimerizării în asemenea condiții.

## 2.3. Sinteza enzimatică și caracterizarea unor terpolimeri obținuți din surse regenerabile

### 2.3.1. Introducere

Dependența industriei polimerilor de resursele fosile a condus la creșterea exponențială a interesului asupra monomerilor obținuți din surse regenerabile [265]. Poliesterii sunt utilizați pe scară largă în obținerea unor recipiente pentru alimente, în ambalaje, fibre și materiale de acoperire.

Tehnologiile disponibile până în prezent pentru sinteza poliesterilor utilizează ca materii prime dioli și diacizi obținuți din prelucrarea petrolului și catalizatori de tip alcoxizi metalici [266]. Una dintre provocările actuale în sectoarele academice și industriale este obținerea unor noi materiale biodegradabile din materii prime regenerabile.



Monomerii obținuți din biomasă sunt candidați promițători în vederea sintezei poliesterilor "verzi" și oferă oportunitatea atingerii sustenabilității în viitor [164]. Mai mult decât atât, interesul pentru polimerii obținuți din surse regenerabile de origine naturală a condus la investigarea unor noi căi de sinteză a monomerilor care stau la baza acestora [267].

Acidul 2,5-furandicarboxilic (FDCA) și acidul itaconic (IA) fac parte din lista celor doisprezece cei mai importanți monomeri de origine biologică, ce au primit o atenție deosebită în domeniul științific și industrial ca materii prime pentru sinteza unor compuși chimici inovativi, dar și pentru alte aplicații [268]. S-a demonstrat recent că FDCA are potențialul de a înlocui acidul tereftalic obținut din industria petrolului, datorită proprietăților sale similare. Deși există mai multe căi de sinteză a acidului 2,5-furandicarboxilic, principala metodă rămâne oxidarea 5-hidroximetilfurfuralului (HMF) în medii de reacție diferite, utilizând o varietate de catalizatori [153]. Sinteza pe cale enzimatică cu randament ridicat a acidului 2,5-furandicarboxilic a fost raportată în literatura de specialitate prin utilizarea unei lipaze mediată TEMPO [269], în timp ce Dijkman și colab. au sintetizat cu succes FDCA utilizând HMF oxidaza [267]. Relevanța acidului 2,5-furandicarboxilic a fost demonstrată de diferite grupuri de cercetare care au utilizat ca materii prime FDCA și/sau derivați de acesta în combinație cu diferiți comonomeri pentru reacții de polimerizare în cataliză chimică sau enzimatică. Comonomeri ca acidul lactic [157], acidul succinic [159], [270] și compuși aromatici [271] au fost utilizați cu succes în procese de polimerizare în prezență de catalizatori metalici, dar și calea bio-catalitică este explorată tot mai des, utilizând în calitate de comonomeri polioli [90], [163], [225] și diamine [272].

Alături de FDCA și derivații acestuia, acidul itaconic este un alt substrat interesant pentru sinteza de noi polimeri funcționalizați. În prezent acidul itaconic se produce industrial din biomasă prin fermentație cu *Aspergillus terreus* [273]. Similaritățile acidului itaconic și a esterilor corespunzători (ca dimetil itaconat și dietil itaconat) cu acizii acrilic și metacrilic poate duce la înlocuirea celor menționați anterior în materiale dentare, spume cu memorie, filme de acoperire, elastomeri, sisteme cu eliberare controlată de medicamente și inhibitori de coroziune [26]. Posibilitatea modificării legăturii duble a acidului itaconic și a derivaților acestuia după policondensare poate duce la dezvoltarea unor noi materiale cu proprietăți remarcabile. Polimerizarea cu acidul itaconic sau cu esterii acestuia prezintă și dificultăți, deoarece legătura dublă poate fi implicată în reticularea radicalică sau, datorită temperaturilor ridicate poate suferi izomerizare, chiar și atunci când acest lucru nu este dorit. Polimerizarea pe cale enzimatică a acidului itaconic și/sau a derivaților cu 1,4-butandiol [189] și etilenglicol a fost raportată recent în literatura de specialitate [192].

1,6-Hexandiolul (HDO) poate fi considerat un compus de natură biologică [274], fiind utilizat pe scară largă în procese de polimerizare [275]. Industria poliuretanilor este principalul său domeniu de aplicabilitate, dar este utilizat și în obținerea filmelor de acoperire, adezivi și plastifianți [276]. Ca monomer, HDO a fost utilizat cu succes în reacții de polimerizare catalizate de enzime, ca substraturi pentru lipaze [190], [277]. În plus, 1,6-hexandiolul s-a dovedit a fi un excelent comonomer pentru FDCA în sinteza poliesterilor [163], [277].

Una dintre cele mai intens studiate enzime în procese de poliesterificare este lipaza B din *Candida antarctica* (CALB) [88], [278]. Această enzimă prezintă o adaptabilitate largă la structuri diverse de substrat și o performanță catalitică stabilă într-o varietate mare de medii de reacție. Comparativ cu alți catalizatori convenționali, CALB a fost utilizată cu succes în obținerea unor noi poliesteri cu

structuri speciale, fără urme de reziduuri toxice [279]. Având în vedere acest lucru, produșii de reacție obținuți pot prezenta aplicabilitate în bioingineria medicală și ingineria tisulară [164].

Scopul acestui studiu a fost investigarea și caracterizarea unor noi copoliesteri derivați din doi monomeri dicarboxilici: dimetil 2,5-furandicarboxilat (DMFDC) și dimetil itaconat (DMI), în reacție cu 1,6-hexandiolul (HDO).

Sinteza terpolimerilor a cunoscut o dezvoltare în ultima perioadă datorită posibilității obținerii unor materiale cu aplicabilitate în domeniul medical [178], [179], [187] sau ca filme pentru acoperire [180], [280].

Până în prezent, numărul articolelor referitoare la obținerea terpolimerilor prin reacții de poliesterificare catalizate de lipaze este limitat [166], [178], [190]. FDCA și IA au fost investigați în reacții de policondensare cu 1,3-propandiol și acid succinic, însă doar în cataliză chimică, în prezență de peroxibenzoat de *tert*-butil [281].

În acest capitol este prezentată polymerizarea enzimatică în solvent organic a trei monomeri de natură biologică: dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol, în vederea obținerii unor noi terpolimeri.

Produșii de reacție principali sunt prezentați în Figura 2.9. Terpolimeri ciclici și liniari constituiți din DMFDC, DMI și HDO se pot forma în urma reacției de polymerizare, dar se pot forma ca produși secundari de reacție și copolimeri pe bază de DMFDC și HDO sau DMI și HDO. De aceea, influența mai multor parametri a fost studiată, pentru a determina condițiile optime pentru obținerea unui randament cât mai bun de terpolimer.

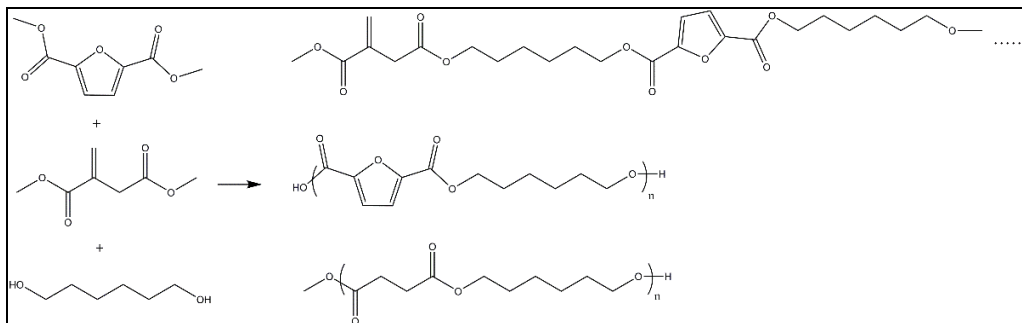


Figura 2.9. Schema de reacție a sintezei enzimatică a terpolimerilor și copolimerilor din dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol

### 2.3.2. Rezultate și discuții

Formarea terpolimerilor a fost demonstrată pe baza spectrelor MALDI TOF-MS. În Figura 2.10 este prezentat, ca exemplu reprezentativ, spectrul MALDI TOF-MS al produșilor de reacție obținuți la un raport molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5, utilizând 5% biocatalizator (în % de masă) (GF-CalB-IM).

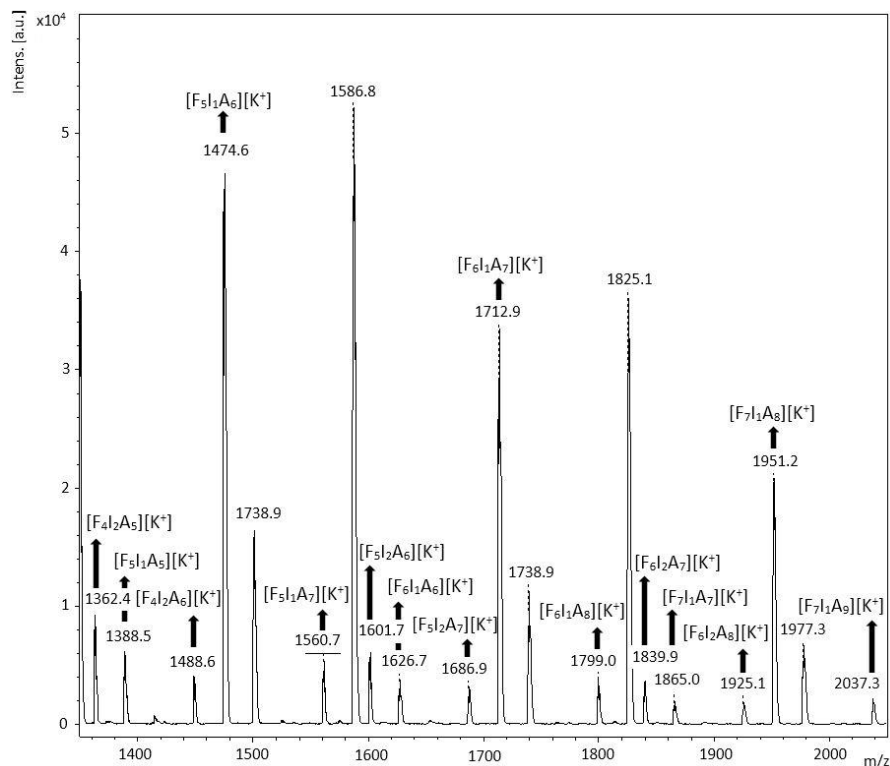


Figura 2.10. Spectrul MALDI TOF-MS ( $m/z$  1350-2050) al produșilor de reacție obținuți în reacția de polymerizare la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5, catalizată de GF-CalB-IM (5%), Masele moleculare ale lanțurilor polimerice selectate, cu un număr diferit de unități 2,5-furandicarboxilat (F), itaconat (I) și 1,6-hexandioxi (A), sunt indicate prin săgeți

Valorile picurilor de la  $m/z$  1560,7, 1799,0 și 2037,3 corespund aducților de  $K^+$  ai lanțurilor polimerice care conțin (DMFDC)<sub>5-7</sub>-(DMI)<sub>1</sub>-(HDO)<sub>8-9</sub>. Totodată, au fost identificate lanțuri polimerice care dețin în structura lor două unități DMI. Astfel, seria picurilor  $m/z$  1362,4, 1601,7 și 1839,9 corespunde aducților de  $K^+$  de tipul (DMFDC)<sub>4-6</sub>-(DMI)<sub>2</sub>-(HDO)<sub>5-8</sub>. Nu pot fi ignorați nici produșii secundari de reacție, copolimerii constituiți din unități DMFDC și HDO, fiind de asemenea identificați în spectru. Valorile picurilor  $m/z$  1500,6, 1738,9, și 1977,3 corespund aducților de  $K^+$  ai lanțurilor polimerice de tipul (DMFDC)<sub>6-8</sub>-(HDO)<sub>6-8</sub>.

### 2.3.2.1. Sinteza terpoliesterilor în cataliză chimică

Sinteza terpolimerilor a fost investigată urmând două căi catalitice: chimică și enzimatică. În cataliza chimică a fost testat un inițiator uzual pentru asemenea reacții, 2-etilhexanoat de staniu(II) ( $SnOct_2$ ). Acest catalizator a fost utilizat cu succes de către Morales Huerta și colab. în sinteze de oligomeri ciclici furanici [282], [283]. Reacțiile din cadrul acestui studiu au fost realizate în toluen, la temperatura de 80°C, la mai multe rapoarte molare între reactanți.

Tabelul 2.7. Influența raportului molar dintre reactanți (DMFDC, DMI, HDO) asupra compoziției produșilor de reacție. Reacțiile au fost realizate utilizând 5% 2-etilhexanoat de staniu, la temperatura de 80°C, timp de 24 h

Cod	Raport molar <sup>a</sup>	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținut relativ de produși de reacție [%]				DP <sup>max</sup> <sub>b</sub>
					Terpolimer		Copolimer (liniar și ciclic)		
					Liniar	Ciclic	DMFDC_HDO	DMI_HDO	
1	1:1:2,5	722	726	1,01	9,4	13,8	76,8	0	7
2	1:2:3,5	689	689	1,00	13,1	26,1	60,8	0	5
3	2:1:3,5	703	706	1,00	9,0	6,9	84,1	0	7

<sup>a</sup>Raportul molar dintre monomerii DMFDC, DMI și HDO; <sup>b</sup>Gradul de polimerizare maxim al terpolimerului

Masele moleculare medii și conținutul relativ al produșilor de reacție (terpolimer liniar și ciclic, precum și copolimer) au fost evaluate pe baza spectrelor MALDI TOF-MS. Rezultatele, prezentate în Tabelul 2.7, indică faptul că raportul molar nu influențează masele moleculare medii, acestea nedepășind 750 Da. Conținutul cel mai mare de terpolimer (39%) s-a obținut la adăugarea unei cantități mai mari de dimetil itaconat, însă în acest caz a fost favorizată formarea oligomerilor ciclici. În toate cazurile copolimerii obținuți majoritar au fost constituiți din unități 2,5-furandicarboxilat și 1,6-hexandioxi, în timp ce copolimerii alcătuiți doar din unități itaconat și 1,6-hexandioxi nu au fost detectați.

### 2.3.2.2. Polimerizarea biocatalitică. Influența parametrilor de reacție

Cea de-a doua cale catalitică investigată pentru sinteza terpolimerilor a fost transesterificarea catalizată de două enzime imobilizate, disponibile comercial.

Lipaza din *Candida antarctica* B imobilizată pe rășină acrilică (Novozyme 435) a fost selectată pe baza studiilor anterioare care au utilizat cu succes biocatalizatorul în reacții de poliesterificare a acidului itaconic cu diverși dioli [193]. Au fost investigate influența concentrației biocatalizatorului (% de masă, raportat la masa totală de monomeri), precum și a raportului molar dintre DMFDC și DMI asupra conținutului relativ al produșilor de reacție. În ce privește cel de-al treilea monomer, HDO, acesta a fost utilizat în toate sintezele într-un exces molar relativ de 0,5 față de comonomerii derivați ai diacizilor. Au fost luate în considerare trei rapoarte molare DMFDC:DMI=1:1, 2:1 și 1:2 și trei concentrații ale biocatalizatorului: 3%, 5% și 10%, rezultatele fiind prezentate în Tabelul 2.8.

La un raport echimolecular DMFDC:DMI s-a observat o ușoară creștere a maselor moleculare medii odată cu creșterea concentrației de Novozyme 435, conținutul maxim de terpolimer (peste 74%) obținându-se la utilizarea unei concentrații de enzimă de 10%. La un exces molar de DMI (DMFDC:DMI=1:2), masele moleculare medii, gradul de polimerizare și conținutul de terpolimeri au fost mai mici decât la un raport echimolecular între reactanți, ceea ce indică o selectivitate mai redusă a enzimei față de itaconat, comparativ cu cea față de furanoat. Această afirmație este confirmată de masele moleculare medii și de conținutul de terpolimer obținute la un exces de DMFDC (DMFDC:DMI=2:1), indiferent de concentrația enzimei utilizate. Aceste rezultate sunt în concordanță cu masele moleculare medii scăzute obținute de Yamaguchi și colab. pentru sinteza terpolimerilor din anhidrida itaconică, 1,6-hexandiol și anhidrida succinică/glutarică, utilizând un exces de anhidridă itaconică [193]. Masele moleculare medii cele mai

### 2.3. Sinteza enzimatică și caracterizarea unor terpolimeri obținuți din surse regenerabile 61

mari (peste 1300 Da) s-au obținut la utilizarea unei concentrații de enzimă de 10% și la raport molar DMFDC:DMI=2:1. În acest caz, gradul de polimerizare maxim a fost 20, iar conținutul relativ de terpolimer peste 70%. Conținutul redus mic de copolimer constituit din DMI și HDO demonstrează reactivitatea mult mai ridicată a DMFDC comparativ cu DMI în această reacție de policondensare.

Tabelul 2.8. Influența raportului molar dintre reactanți (DMFDC, DMI, HDO) și a concentrației de Novozyme 435 asupra compoziției produșilor de reacție

Cod	Enzimă [%]	Raport molar <sup>a</sup>	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținut relativ de produși de reacție [%]				DP <sub>max</sub> <sup>b</sup>
						Terpolimer		Copolimer (liniar și ciclic)		
						Liniar	Ciclic	DMFDC_ _HDO	DMI_ _HDO	
1	3	1:1:2,5	843	878	1,04	67,9	0,1	32,0	0	14
2	3	1:2:3,5	823	852	1,04	72,0	0	26,8	1,3	12
3	3	2:1:3,5	1093	1223	1,12	32,1	0,1	67,8	0	23
4	5	1:1:2,5	938	997	1,06	53,2	1,1	42,7	3,0	14
5	5	1:2:3,5	843	877	1,04	61,7	0,8	35,5	2,0	12
6	5	2:1:3,5	935	969	1,04	71,5	0,5	26,1	1,9	16
7	10	1:1:2,5	1041	1121	1,08	74,8	0,7	23,5	1,0	17
8	10	1:2:3,5	836	868	1,04	72,1	0,1	27,3	0,5	12
9	10	2:1:3,5	1205	1343	1,11	71,0	0,5	28,4	0,1	22

<sup>a</sup>Raportul molar dintre monomerii DMFDC, DMI și HDO; <sup>b</sup>Gradul de polimerizare maxim al terpolimerului

Aceleași experimente au fost repetate și cu un alt biocatalizator în formă imobilizată, lipaza B din *Candida antarctica*, disponibilă comercial mai recent: GF-CalB-IM, care a fost utilizată pentru prima dată în reacții de poliesterificare. Scopul a fost de a evalua eficiența catalitică a acesteia, comparativ cu Novozyme 435, cea mai cunoscută lipază imobilizată. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 2.9.

Tabelul 2.9. Influența raportului molar dintre reactanți (DMFDC, DMI, HDO) și a concentrației de GF-CalB-IM asupra compoziției produșilor de reacție

Cod	Enzimă [%]	Raport molar <sup>a</sup>	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținut relativ de produși de reacție [%]				DP <sub>max</sub> <sup>b</sup>
						Terpolimer		Copolimer (liniar și ciclic)		
						Liniar	Ciclic	DMFDC_ _HDO	DMI_ _HDO	
1	3	1:1:2,5	978	1055	1,08	55,7	0,6	42,6	1,1	17
2	3	1:2:3,5	824	855	1,04	72,0	0,3	27,6	0,2	12
3	3	2:1:3,5	1078	1198	1,11	39,6	0,4	60,0	0	23
4	5	1:1:2,5	1028	1112	1,08	79,7	0,4	19,4	0,5	18
5	5	1:2:3,5	916	974	1,06	85,2	0,2	12,9	1,7	15
6	5	2:1:3,5	1278	1444	1,13	63,7	0,7	35,5	0,1	27
7	10	1:1:2,5	930	990	1,06	87,0	0,1	12,5	0,4	16
8	10	1:2:3,5	795	817	1,03	69,8	1,8	6,5	21,9	9
9	10	2:1:3,5	1160	1303	1,12	65,9	1,3	32,8	0	20

<sup>a</sup>Raportul molar dintre monomerii DMFDC, DMI și HDO; <sup>b</sup>Gradul de polimerizare maxim al terpolimerului

Conform Tabelului 2.9, masele moleculare medii cele mai mari s-au obținut la un raport echimolecular DMFDC:DMI, utilizând 5% enzimă, însă conținutul relativ de terpolimer (peste 87%) s-a obținut la concentrația de 10% a enzimei. La un exces molar de DMI (DMFDC:DMI=1:2) se observă tendința descreșterii maselor moleculare medii, la fel ca în studiul anterior, dar cel mai mare conținut relativ de terpolimer s-a obținut la concentrația de 5% a enzimei. Ca și în cazul enzimei Novozyme 435, cele la un exces molar de DMFDC (DMFDC:DMI=2:1), s-au obținut cele mai mari mase moleculare medii (de 1200-1300 Da) și grad mai avansat de polimerizare (valori  $DP_{max}$  mai mari de 20). Conținutul relativ de terpolimer în produsul de polimerizare a fost însă mai scăzut, sub 70%.

Prin urmare, condițiile optime de reacție, care conduc atât la polimeri cu mase moleculare medii ridicate cât și la un conținut mare de terpolimer în produsul final, au fost raportul molar DMFDC:DMI=2:1 și 5% biocatalizator. De asemenea, se poate concluziona că enzima GF-CalB-IM este mai eficientă decât Novozyme 435 în această reacție de poliesterificare, deoarece a dus la obținerea unor polimeri cu mase moleculare medii mai ridicate (peste 1100 Da) și a unui conținut relativ de peste 85% terpolimer în masa totală a produsului final de reacție, în condițiile utilizării unei concentrații mai mici de biocatalizator (5%). Prin urmare, enzima GF-CalB-IM a fost selectată pentru studiile ulterioare. Comparativ cu reacția catalizată chimic, procesul biocatalitic a fost în mod clar mai eficient, această afirmație fiind valabilă însă numai pentru catalizatorul de staniu testat.

### 2.3.2.3. Studiul reacției de polimerizare în timp

În vederea obținerii unor produși de reacție cu mase moleculare medii și conținut relativ de terpolimer ridicate, a fost importantă studierea în timp a reacției de poliesterificare. Pe baza datelor preliminare, a fost ales intervalul de timp 4 h – 72 h. Produșii de reacție au fost analizați prin MALDI TOF-MS, rezultatele fiind prezentate în Figura 2.11.

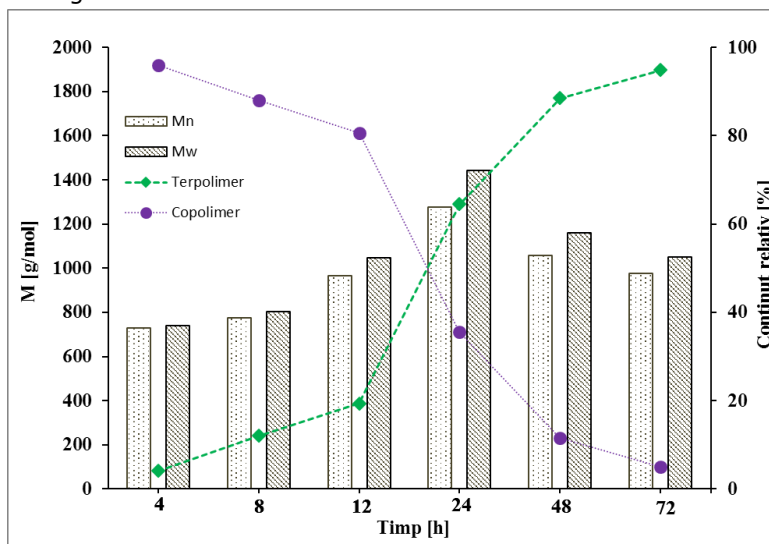


Figura 2.11. Studiul reacției de polimerizare în timp la raport molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5, utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă, raportat la masa totală de monomeri)

În primele ore de reacție se formează, așa cum era de așteptat, de preferință copolimer, după care la 12 h de reacție se observă o creștere abruptă a conținutului relativ de terpolimer, odată cu scăderea conținutului de copolimer. Copolimerul ce conține unități DMFDC și HDO a fost compusul majoritar format în primele etape ale reacției de polimerizare, acesta reprezentând 96% din masa totală a polimerului format după 4 h de reacție. După 24 h, concentrația sa relativă în produsul de reacție a scăzut însă la 35%, la acest interval de timp obținându-se și cea mai mare valoare a gradului de polimerizare al terpolimerului. Probele analizate după 48 h și 72 h au indicat o creștere în continuare a conținutului relativ de terpolimer, prin inserarea unităților itaconat în lanțul polimeric, dar masele moleculare medii au fost mai scăzute comparativ cu cele obținute după 24 h de reacție. De aceea, timpul optim de reacție ales a fost 24 h, dar dacă este necesară obținerea unui conținut mai mare de terpolimer se poate prelungi timpul de reacție.

#### 2.3.2.4. Reutilizarea biocatalizatorului

Stabilitatea operațională a enzimei GF-CalB-IM a fost testată în cinci cicluri consecutive de sinteză. Raportul molar DMFDC:DMI a fost stabilit la 2:1, iar cantitatea de biocatalizator utilizată a fost de 5% (% de masă), raportată la masa totală de monomeri. Rezultatele, calculate de baza spectrelor MALDI TOF-MS, sunt prezentate în Figura 2.12. După trei cicluri de reacție, amestecul de reacție conținea aproximativ 50% terpolimer cu mase moleculare medii de circa 1300 Da și grade de polimerizare maxime de peste 20. După următoarele cicluri de reacție s-a observat scăderea atât a maselor moleculare medii cât și a conținutului de terpolimer, probabil datorită eficienței mai reduse a biocatalizatorului la utilizări repetate, în special în ce privește acțiunea asupra monomerului mai puțin reactiv.

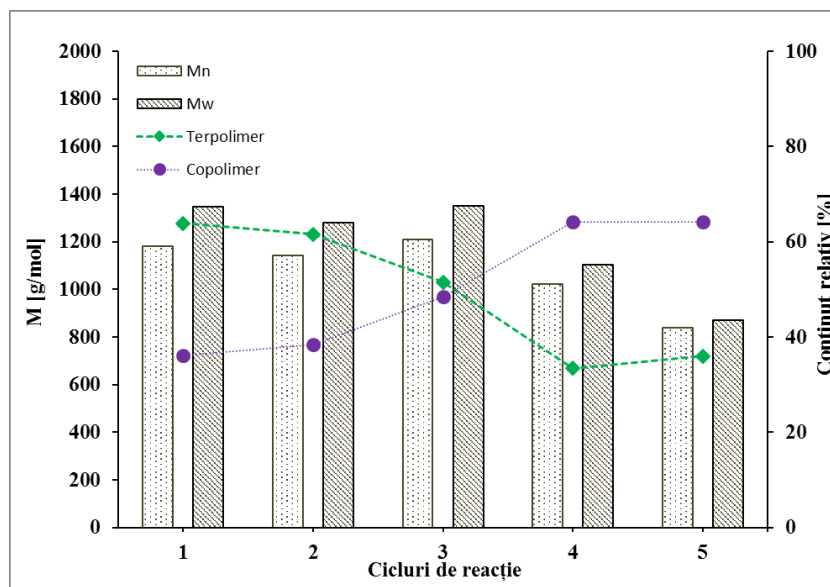


Figura 2.12. Eficiența biocatalizatorului GF-CalB-IM (5%, % de masă) în mai multe cicluri consecutive de reacție (DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5)

### 2.3.2.5. Analiza structurală a produșilor de reacție

Produșii de reacție au fost analizați prin spectroscopie FT-IR comparativ cu materiile prime, spectrele fiind prezentate în Anexe (Figura A2). Formarea grupării esterice s-a dovedit prin deplasarea benzii corespunzătoare vibrației de valență a legăturii C=C din inelul furanic, de la  $1583\text{ cm}^{-1}$  în DMFDC, la  $1574\text{ cm}^{-1}$  în terpolimer. Banda largă de absorbție de la  $3433\text{ cm}^{-1}$  din spectrul terpolimerului corespunde vibrației de valență a grupării -OH. Banda de la  $1722\text{ cm}^{-1}$  corespunde vibrației de valență a legăturii C=O din gruparea esterică, iar cel de la  $818\text{ cm}^{-1}$  corespunde vibrației de valență a legăturii C=CH<sub>2</sub> din unitățile itaconice.

Structura terpolimerului a fost demonstrată și prin spectroscopie RMN. În acest sens au fost realizate spectrele <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, precum și spectre bidimensionale HMBC, COSY, 135-DEPT și HSQC.

Spectrul 2D HMBC-RMN este prezentat în Figura 2.13, iar celelalte spectre au fost incluse la Anexe (Figurile A3 - A7). Semnalele protonilor inelului furanic (H<sub>g</sub>) s-au regăsit la 7,20-7,19 ppm, în timp ce semnalele protonilor unităților itaconice (H<sub>c1</sub>, H<sub>c2</sub>) au fost identificate la 6,33 și 5,71 ppm, raportul furanoat:itaconat fiind 2:1.

Esterificarea a fost dovedită prin existența semnalelor de intersecție (cross peak) din spectrul 2D-HMBC dintre atomii de carbon carbonilici 1-C (170,8 ppm) și 2-C (158,2 ppm) din unitățile itaconice și furanice și protonii metilenici H<sub>d</sub> și H<sub>f</sub>, realizându-se astfel un cuplaj la distanță peste 3 legături (3J) dintre carbonul carbonilic și protonii metilenici din unitatea de 1,6-hexandiol.

Protonii metilenici H<sub>g</sub> (vecini carbonului furanic) se regăsesc într-un raport de 4:1 față de protonii metilenici H<sub>d</sub> (vecini carbonului itaconic). Acest raport evidențiază existența a patru unități metilen esterice (H<sub>f</sub>) față de una de tip H<sub>d</sub>, confirmând astfel structura prezentată în Figura 2.13.

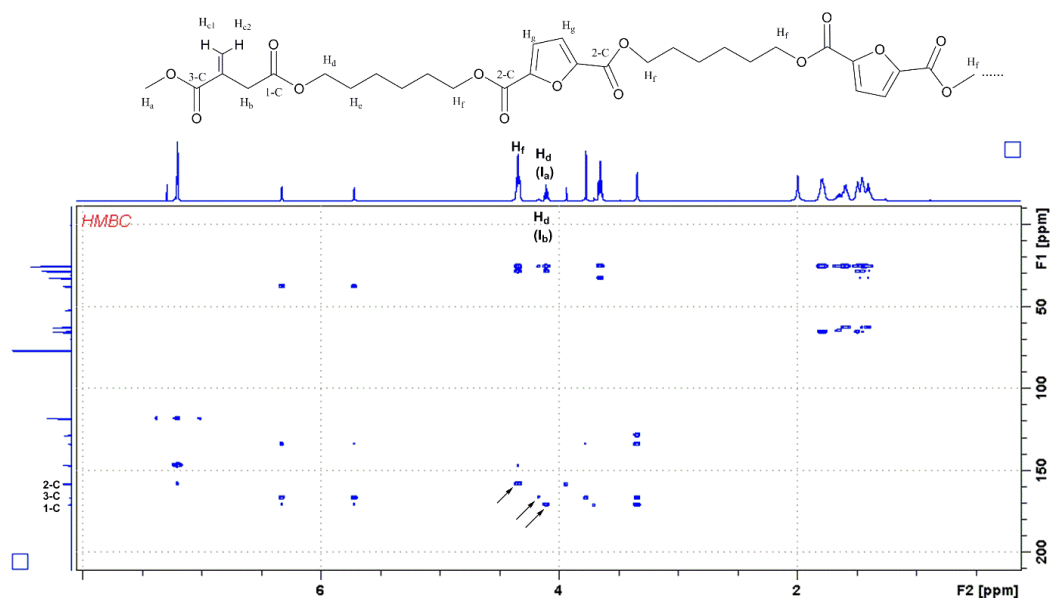


Figura 2.13. Spectrul 2D HMBC-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând 5% (% de masă) GF-CalB-IM



Raportul protonilor din unitatea furanică  $H_g$  (7,20 ppm) și protonii metilenici corespunzători  $H_i$  (3,93 ppm) de aproximativ 9,62:1 confirmă prezența a zece unități furanice esterificate în lanțul terpolimerului, dintre care doar una este terminală (grupa  $OCH_3$  furanică terminală).

În aproape toate cazurile unitatea itaconică a fost identificată la sfârșitul terpolimerului, acest lucru fiind confirmat și de raportul protonilor din unitatea itaconică  $H_{c1}$  (6,33 ppm) și  $H_{c2}$  (5,71 ppm) și protonii metilenici corespunzători  $H_a$  de aproximativ 1:1,1.

Din cuplajul la distanță din spectrul 2D-HMBC se observă că protonii metilenici  $H_d$  esterici (4,10 ppm) cuplează cu carbonul carbonilic itaconic 1-C de la 170,8 ppm, dovedind transesterificarea preferențială a carbonului carbonilic mai apropiat de gruparea metilenică ( $H_b$ ).

Raportul protonilor  $H_b$  indică o transesterificare în proporție de 85% la carbonul carbonilic 3-C și 15% la carbonul carbonilic 1-C. Mai mult decât atât, se poate observa cuplarea protonilor metilenici  $H_b$  de la 4,16 ppm cu carbonul carbonilic 3-C, mai îndepărtat de grupa metilenică  $H_b$ .

O astfel de regioselectivitate între cele două grupări carbonil ale acidului itaconic a fost deja semnalată de Yamaguchi și colab. [193]. În cazul terpolimerului sintetizat, analiza RMN demonstrează că reacția de policondensare decurge în prima etapă prin transesterificarea dimetilitaconatului cu 1,6-hexandiol la gruparea carbonil adiacentă grupării metilenice, aceasta fiind mai reactivă decât gruparea carbonil adiacentă grupării viniliden. În decursul etapelor de policondensare se pot insera mai multe unități itaconice în lanțul terpolimerului sau în lanțurile copolimerilor ce conțin DMFDC și HDO.

#### 2.3.2.6. Analiza termică

Proprietățile termice terpolimerului sintetizat, precum și a materiilor prime au fost studiate prin tehnicile TG și DSC, în atmosferă de azot.

Figura 2.14 prezintă curbele TG ale materiilor prime și a terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5, utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă). Prezența unui singur punct de inflexiune pe fiecare termogramă indică existența unei singure etape de descompunere.

Pentru materiile prime se poate observa o pierdere bruscă de masă (Tabelul A3 din Anexe) care începe la temperatura de 100°C, excepție făcând dimetil itaconatul care se degradează mai repede. În cazurile materiilor prime, mai mult de 99,5% din masă se pierde până la temperatura de 200°C. Degradarea terpolimerului începe la aproximativ 72°C, și doar 21,10% din masă se pierde până la 300°C. Comportarea termică a terpolimerului evidențiată prin pierderile de masă este similară cu cea a terpolimerilor cu acid itaconic raportați în literatura de specialitate [281]. Ambele indică o pierdere lentă de masă până la temperatura de 300°C, care poate fi atribuită masei moleculare relativ mari a terpolimerilor.

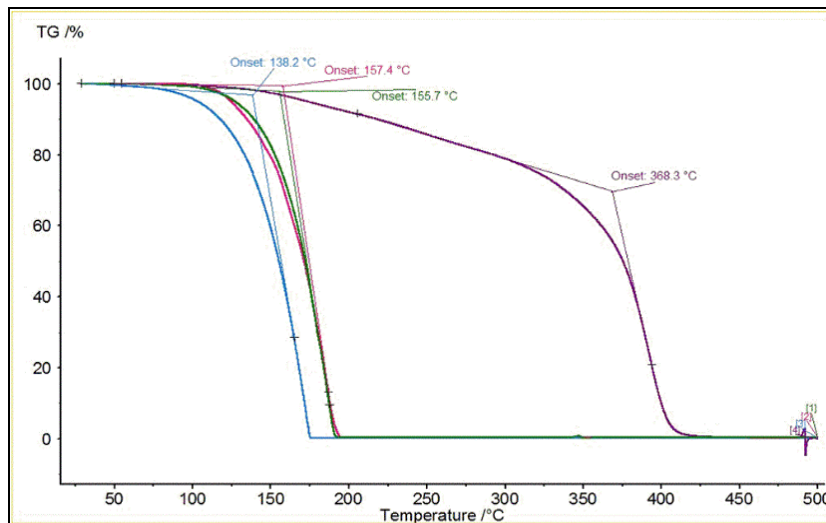


Figura 2.14. Termogramele terpolimerului (violet) și a materiilor prime (DMFDC - roz; DMI - albastru; HDO - verde)

Pierderea de masă cea mai semnificativă a terpolimerului, de aproximativ 70%, a fost observată în intervalul de temperatură 300-400°C. Rezultatele obținute prin analiza termogravimetrică au arătat o stabilitate termică bună a terpolimerului, ceea ce îl face adecvat și pentru utilizări la temperaturi mai ridicate.

Tabelul 2.10 prezintă parametrii determinați prin analiza DSC realizată în atmosferă de azot, cu o viteză de încălzire de 30°C/min, iar termogramele DSC sunt prezentate în Figura A8 inclusă la Anexe.

Tabelul 2.10. Parametrii DSC a terpolimerului conținând unități 2,5-furandicarboxilat, itaconat și 1,6-hexandioxi

Compus	$T_i$ [°C]	$T_f$ [°C]	$\Delta T$ [°C]	$T_{pk}$ [°C]	$\Delta H$ [J/g]
DMI	-65,1	-50,5	14,6	-58,8	126,5
HDO	23,0	54,0	31,0	44,3	-233,7
DMFDC	21,1	59,0	37,9	48,0	-267,8
DMFDC	103,4	122,4	19,0	113,6	-209,1
Terpolimer	337,2	417,0	79,8	390,2	-339,6

$T_i$  - temperatura inițială a picului;  $T_f$  - temperatura finală a picului;  $\Delta T = T_f - T_i$ ;  $T_{pk}$  - temperatura la pic;  $\Delta H$  - entalpia

Terpolimerul prezintă un pic endotermic la 390°C, în timp ce monomerii au, evident, temperaturi de topire mai scăzute. DMI prezintă un pic exotermic la -58,8°C, deoarece la temperatura camerei se găsește în stare lichidă. Comparând rezultatele DSC ale terpolimerului cu ale copolimerului ce conține unități furanoat și HDO, se poate observa că terpolimerul are o temperatură de topire mai mare decât a copolimerului (144,5°C) raportat în literatura de specialitate [284].

### 2.3.3. Concluzii parțiale

Au fost sintetizați enzimatic copoliesteri cu mase moleculare medii de până la 1300 Da, pornind de dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol.

Au fost testate două enzime imobilizate, disponibile comercial. Enzima GF-CalB-IM (lipaza din *Candida antarctica* B imobilizată pe rășină schimbătoare de ioni microporoasă), a demonstrat o eficacitate mai mare în sinteza poliesterilor decât Novozyme 435, o enzimă imobilizată utilizată pe scară largă în reacțiile de polimerizare.

Au fost determinate raportul molar optim al monomerilor cu grupări dicarboxilat, concentrația biocatalizatorului și timpul de reacție, demonstrând că atât gradul de polimerizare cât și conținutul relativ al produșilor de reacție pot fi controlate prin ajustarea fină a acestor parametrii.

Stabilitatea biocatalizatorului GF-CalB-IM a fost investigată în 5 cicluri de reacție, prezentând o scădere a maselor moleculare medii după trei reutilizări. Au fost sintetizați poliesteri conținând mai mult de 90% terpolimer la un timp mai îndelungat de reacție, rezultatele fiind calculate pe baza spectrelor MALDI TOF-MS.

Analiza RMN a ajutat la demonstrarea structurilor produșilor de reacție și a oferit informații relevante privind reactivitatea și regioselectivitatea reacțiilor, iar analiza termică a confirmat stabilitatea ridicată a terpolimerului, ceea ce îl face disponibil pentru diverse aplicații.

## 2.4. Sinteza chimică și caracterizarea copolimerilor obținuți din $\epsilon$ -caprolactonă și hidroxi-acizi grași

### 2.4.1. Introducere

Polimerii pe bază de materii prime naturale au atras o atenție deosebită datorită posibilității aplicabilității lor în domeniul biomedical. Printre aplicațiile lor, acești polimeri se remarcă pentru eficiența lor ca sisteme de eliberare a medicamentelor, pentru dezvoltarea unor dispozitive medicale și în ingineria tisulară. În acest sens, poli( $\epsilon$ -caprolactona) este un polimer utilizat pe scară largă în domeniul biomedical datorită biocompatibilității sale, permeabilității și proprietăților mecanice bune [30], [285] - [287]. Mai mult decât atât, poli( $\epsilon$ -caprolactona) a fost aprobată de FDA (Food and Drug Administration) în obținerea de implanturi și suturi chirurgicale resorbabile [288]. Permeabilitatea polimerilor ce conțin  $\epsilon$ -caprolactonă a fost comparabilă cu cea a cauciucului siliconic și de 104 ori mai mare decât a poli(acidului lactic) [289].

Până în prezent proprietățile  $\epsilon$ -caprolactonei au fost modificate prin utilizarea unor comonomeri ca: zaharuri/polizaharide, etilenglicol, metacilați etc. [290]. Hidroxi-acizii grași (HFA) sunt alți posibili candidați ca și comonomeri, fiind printre cei mai răspândiți compuși naturali. Ei au fost intens investigați pentru aplicațiile lor în cosmetică, vopsele, lubrifianți, industria alimentară, medicamente, precum și ca intermediari în sinteze fine [291], [292]. De exemplu, acidul 12-hidroxistearic (12HSA) poate fi utilizat ca agent de îngroșare în domeniul lubrifianților [293], acidul ricinoleic (RCA), obținut din uleiul de ricin, se utilizează în industria săpunurilor, ca agent de vâscozitate pentru ciocolată și ca emulgator în margarine [294], [295], iar acidul 16-hidroxihexadecanoic (16HHDA) care provine din cutină și suberină [296] este utilizat în mod uzual ca surfactant [8], [297].

Poliesterii pe bază de hidroxi-acizi grași derivați din uleiuri vegetale, numiți estolide, au numeroase aplicații datorită biodegradabilității lor, a biocompatibilității și a stabilității oxidative termice ridicate comparativ cu uleiurile vegetale [298]. Cu toate acestea, estolidele prezintă și câteva dezavantaje, ca proprietățile termice inadecvate și masele moleculare mici.

Sinteza enzimatică a copoliesterilor  $\epsilon$ -caprolactonei cu trei hidroxi-acizi grași (acid 12-hidroxistearic, acid 16-hidroxihexadecanoic și acid ricinoleic) a fost raportată în literatură [299]. Pentru îmbunătățirea maselor moleculare medii și a conținutului relativ de copolimeri s-a investigat sinteza chimică a unor asemenea copoliesteri.

În acest capitol au fost sintetizați pe cale chimică noi poliesteri derivați din  $\epsilon$ -caprolactonă și hidroxi-acizi grași de proveniență naturală. Sinteza polimerilor a fost realizată la diferite rapoarte molare ale reactanților, în intervalul de temperatură 85-120°C, în prezența 2-etilhexanoatului de staniu ca și catalizator.

Au fost investigați trei hidroxi-acizi grași, disponibili comercial: acidul 12-hidroxistearic (12HSA; obținut prin hidrogenarea uleiului de ricin), acidul 16-hidroxihexadecanoic (16HHDA; un derivat  $\omega$ -hidroxilic al acidului palmitic) și acidul ricinoleic (RCA; componenta principală a uleiului de ricin). Reacțiile acestora cu  $\epsilon$ -caprolactona au permis sinteza unor noi copolimeri, cu potențiale aplicații în industriile farmaceutică, medicală și cosmetică.

Produșii de reacție principali sunt copolimerii liniari și ciclici, în Figura 2.15 fiind exemplificați cei care pot rezulta în urma reacției dintre ECL și 16HHDA. Alături de copolimeri se pot forma și homopolimeri liniari și ciclici ai ECL, cât și estolide (homopolimeri ai hidroxiacizilor).

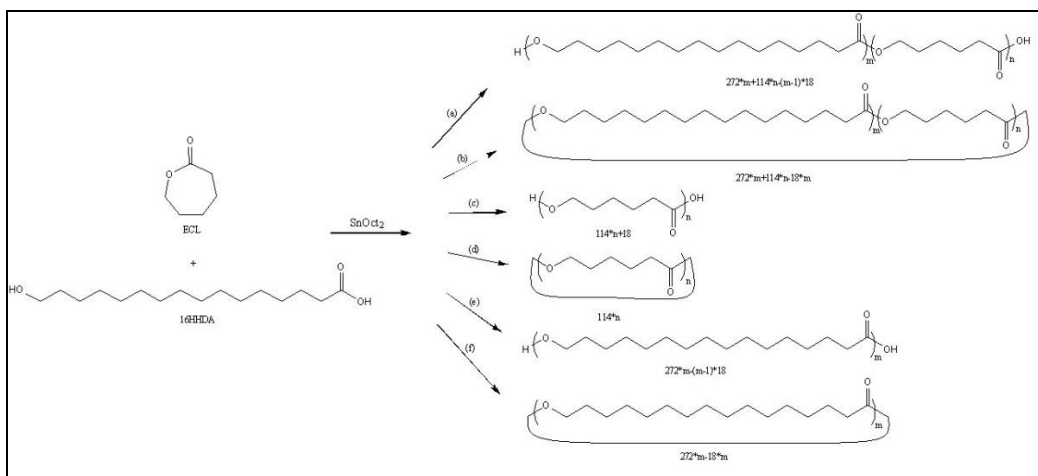


Figura 2.15. Schema reacției de polymerizare a  $\epsilon$ -caprolactonei (ECL) cu acidul 16-hidroxihexadecanoic (16HHDA) catalizată de 2-etilhexanoat de staniu (II) ( $\text{SnOct}_2$ )

#### 2.4.2. Rezultate și discuții

Formarea copolimerilor a fost demonstrată prin analiza MALDI TOF-MS. În Figura 2.16 este prezentat spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor 16HHDA\_ECL sintetizați la raportul molar ECL:16HHDA=5:1.

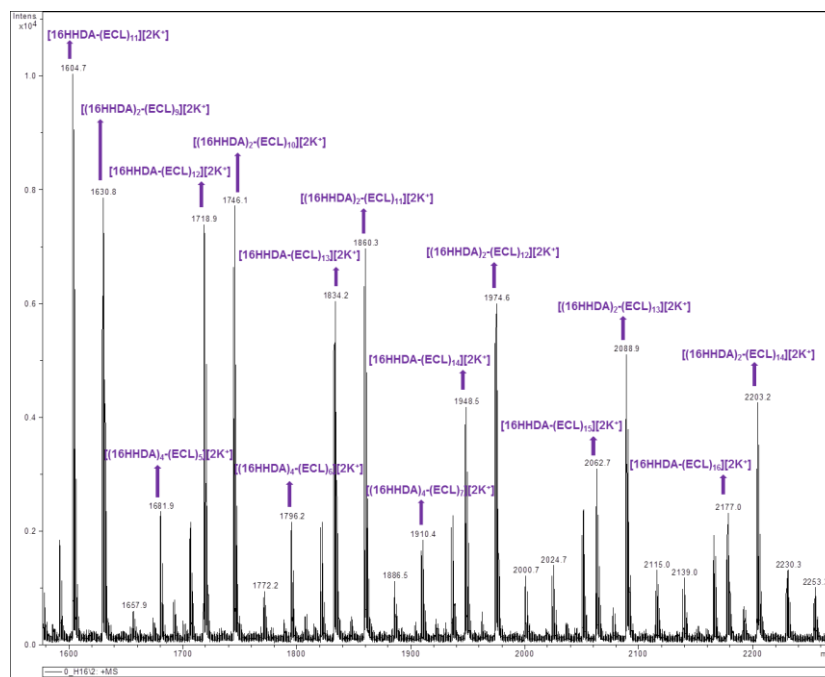


Figura 2.16. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și 16HHDA, la raportul molar ECL:16HHDA=5:1, utilizând catalizatorul  $\text{SnOct}_2$ , la temperatura de  $90^\circ\text{C}$

Picul molecular de la aproximativ 1630,8 Da este atribuit aductului de  $\text{K}^+$  a lanțului polimeric ce conține două unități 16HHDA și nouă unități ECL. Se pot observa în spectru și valori ale maselor moleculare ce corespund copolimerilor cu mai multe unități ECL inserate în lanț, prezentând o distribuție Gaussiană, la rapoarte între unitățile de 16HHDA și ECL de 2:10, 2:11, 2:12, 2:13 și 2:14. În mod similar, utilizarea acidului 12-hidroxistearic (12HSA) și a acidului ricinoleic (RCA) în reacții de poliesterificare a condus la formarea copolimerilor propuși, conținând una sau mai multe unități de hidroxi-acid gras inserate în lanțul poli( $\epsilon$ -caprolactonei) (PCL). Spectrele MALDI TOF-MS ale produșilor obținuți cu 12HSA/RCA și ECL sunt prezentate în Anexe (Figurile A9 și A10).

#### 2.4.2.1. Influența raportului molar ECL/hidroxi-acid gras și a temperaturii

În scopul de a obține un produs de reacție cu un conținut mare de copolimer a fost studiată influența raportului molar dintre reactanți și a temperaturii asupra reacției de polimerizare. S-au ales rapoarte molare de la 1:2 la 10:1 între ECL și HFA, iar reacțiile au fost investigate la două temperaturi de reacție,  $90^\circ\text{C}$  și  $115^\circ\text{C}$ . Prima temperatură menționată a fost aleasă pe baza rezultatelor obținute de Dai și colab., care au sintetizat compuși de tipul poli(4-hidroxil- $\epsilon$ -caprolactonă-co- $\epsilon$ -caprolactonă)-g-poli(L-lactidă) [290]. Polimerizarea a fost inițiată prin adăugarea catalizatorului metalic ( $\text{SnOct}_2$ ) peste amestecul de ECL și HFA, solubilizat în prealabil. Masele moleculare medii și conținutul produșilor de reacție au fost calculate utilizând analiza MALDI TOF-MS și sunt prezentate în tabelele 2.11, 2.12 și 2.13. În general s-a observat o creștere a maselor moleculare medii odată cu creșterea cantității de ECL adăugată în reacție, datorită reactivității mai mari a  $\epsilon$ -

caprolactonei decât a hidroxi-acizilor grași cu lanț hidrofobic liniar de 16 sau 18 atomi de carbon.

În cazul copolimerilor ce conțin ECL și 16HHDA (Tabelul 2.11), cea mai mare masă moleculară medie a fost înregistrată la raportul ECL:16HHDA=10:1. Conținutul relativ de copolimer a fost mai mare de 95%, iar masa moleculară medie a polimerului a fost peste 1600 Da.

Tabelul 2.11. Influența raportului molar și a temperaturii asupra conținutului relativ al copolimerilor 16HHDA\_ECL

T [°C]	Raport molar <sup>a</sup>	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținutul relativ al produsilor de reacție [%]				DP max <sup>f</sup>
					CL <sup>b</sup>	CC <sup>c</sup>	HL <sup>d</sup>	HC <sup>e</sup>	
90°C	1:2	814	875	1,07	89,9	1,7	6,6	1,9	11
	1:1	944	1023	1,08	85,5	6,2	4,4	3,9	17
	2:1	1184	1338	1,13	83,3	6,3	6,5	3,9	23
	5:1	1301	1445	1,11	88,2	0,0	10,8	0,99	23
	10:1	1611	1729	1,07	96,9	0,0	3,1	0,0	18
115°C	1:2	742	823	1,11	59,9	37,6	2,6	0,0	8
	1:1	752	830	1,10	94,8	2,3	3,0	0,0	8
	2:1	1047	1276	1,22	66,3	11,3	14,2	8,2	10
	5:1	1334	1571	1,18	78,5	3,7	14,4	3,3	27
	10:1	795	961	1,21	69,6	0,0	0,0	30,4	10

<sup>a</sup>Raportul molar dintre monomerii ECL și 16HHDA; <sup>b</sup>Copolimer liniar; <sup>c</sup>Copolimer ciclic; <sup>d</sup>Homopolimer liniar; <sup>e</sup>Homopolimer ciclic; <sup>f</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului

Creșterea temperaturii nu a influențat pozitiv masa moleculară medie (indiferent de raportul molar) și nici gradul de polimerizare. În mod surprinzător, la temperatura de 90°C nu au fost sintetizați polimeri ciclici la raportul molar ECL:16HHDA=10:1, obținându-se un conținut mare de copolimer liniar, însă gradul de polimerizare a fost semnificativ mai mic decât la un exces mai mic de ECL. Creșterea temperaturii de la 90°C la 115°C, utilizând același raport molar 10:1, a dus la obținerea unui produs de reacție cu un conținut de peste 30% homopolimer ciclic.

La utilizarea 12HSA ca substrat (Tabelul 2.12), a fost observată aceeași scădere a maselor moleculare medii odată cu creșterea temperaturii.

Tabelul 2.12. Influența raportului molar și a temperaturii asupra conținutului relativ al copolimerilor 12HSA\_ECL

T [°C]	Raport molar <sup>a</sup>	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținutul relativ al produsilor de reacție [%]				DP max <sup>f</sup>
					CL <sup>b</sup>	CC <sup>c</sup>	HL <sup>d</sup>	HC <sup>e</sup>	
90°C	1:2	985	1069	1,09	70,6	10,4	13,1	5,9	16
	1:1	1872	2265	1,21	54,9	15,4	22,3	7,4	23
	2:1	1409	1560	1,11	55,3	10,3	21,7	12,8	26
	5:1	1737	2206	1,27	59,5	10,3	21,8	8,5	34
	10:1	2000	2375	1,19	46,1	8,5	22,1	23,4	37
115°C	1:2	1376	1585	1,15	60,1	29,5	9,2	1,3	23
	1:1	1534	1760	1,15	68,4	25,6	5,5	0,5	24
	2:1	1321	1524	1,15	70,4	17,1	8,7	3,2	22
	5:1	1562	1838	1,18	56,0	20,1	10,7	13,2	27
	10:1	1834	2013	1,10	67,6	17,6	10,7	4,0	26

<sup>a</sup>Raportul molar dintre monomerii ECL și 12HSA; <sup>b</sup>Copolimer liniar; <sup>c</sup>Copolimer ciclic; <sup>d</sup>Homopolimer liniar; <sup>e</sup>Homopolimer ciclic; <sup>f</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului

În general, masele moleculare medii ale copolimerilor au crescut cu creșterea raportului molar ECL:12HSA, însă spectrele MALDI TOF-MS au indicat formarea produșilor de reacție cu o singură unitate HFA în lanțul polimeric de PCL. Conținutul de copolimer liniar prezent în produsul sintetizat a fost în intervalul 55-70%. Astfel, controlul reacției în direcția obținerii unui conținut ridicat de copolimer liniar, prin ajustarea raportului molar și/sau a temperaturii, nu a fost încununată de succes.

Când comonomerul utilizat în reacțiile de polimerizare a fost RCA (Tabelul 2.13), masa moleculară maximă s-a obținut la raportul molar ECL:RCA=5:1, peste 2000 Da la temperatura de 90°C și aproximativ 1500 Da la 115°C. Spre deosebire de 16HHDA și 12HSA, în cazul acidului ricinoleic, creșterea temperaturii a favorizat obținerea unui produs de reacție cu un conținut mare de copolimer liniar. La temperatura de 115°C s-a obținut mai mult de 80%, în timp ce la 90°C acest conținut a fost mai mic de 65%.

Deși nu se poate formula o regulă generală pentru hidroxi-acizii grași utilizați, o selecție atentă a raportului molar și a temperaturii pentru fiecare HFA permite sintetizarea unor polimeri cu un conținut potrivit pentru aplicațiile pentru care au fost proiectați.

Tabelul 2.13. Influența raportului molar și a temperaturii asupra conținutului relativ al copolimerilor RCA\_ECL

T [°C]	Raport molar <sup>a</sup>	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	Đ <sub>M</sub>	Conținutul relativ al produșilor de reacție [%]				DP max <sup>f</sup>
					CL <sup>b</sup>	CC <sup>c</sup>	HL <sup>d</sup>	HC <sup>e</sup>	
90°C	1:2	873	936	1,07	46,0	14,2	31,9	7,7	12
	1:1	822	874	1,06	47,7	1,0	48,0	3,3	11
	2:1	1258	1363	1,08	64,8	2,8	26,6	5,8	16
	5:1	1853	2144	1,16	65,0	3,4	19,6	12,0	31
	10:1	1252	1447	1,16	43,1	0,0	48,8	8,1	17
115°C	1:2	1048	1163	1,11	71,7	4,8	23,5	0,0	13
	1:1	1356	1519	1,12	66,1	12,9	9,6	11,4	23
	2:1	1191	1286	1,08	81,5	5,3	4,0	9,2	18
	5:1	1310	1502	1,15	71,6	1,3	21,3	5,8	17
	10:1	1080	1225	1,13	52,0	0,0	37,3	10,8	15

<sup>a</sup>Raportul molar dintre monomerii ECL și RCA; <sup>b</sup>Copolimer liniar; <sup>c</sup>Copolimer ciclic; <sup>d</sup>Homopolimer liniar; <sup>e</sup>Homopolimer ciclic; <sup>f</sup>Gradul de polimerizare maxim al copolimerului

#### 2.4.2.2. Analiza structurală a produșilor de reacție

Formarea poliesterului a fost dovedită prin spectroscopie FT-IR, observându-se deplasarea benzii de la aproximativ 1720 cm<sup>-1</sup> atribuită vibrației de valență a grupării carbonil. Spectrele copolimerilor suprapuse cu spectrul  $\epsilon$ -caprolactonei sunt prezentate la Anexe (Figura A11). Benzile de vibrație din intervalul 2930 - 2860 cm<sup>-1</sup> corespund grupărilor metilen din lanțul polimeric. Legătura C-O din gruparea esterică prezintă o bandă de vibrație la 1180 cm<sup>-1</sup>.

Structura produșilor de reacție a fost stabilită prin spectroscopia RMN. Spectrul 2D HMBC-RMN al copolimerului 16HHDA\_ECL (Figura 2.17) a demonstrat formarea grupării esterice prin cuplajul la distanță peste trei legături (3J) între gruparea carbonil esterică (C=O) de la 13,2 ppm cu protonii esterici (O-CH<sub>2</sub>) de la 4,01 ppm.

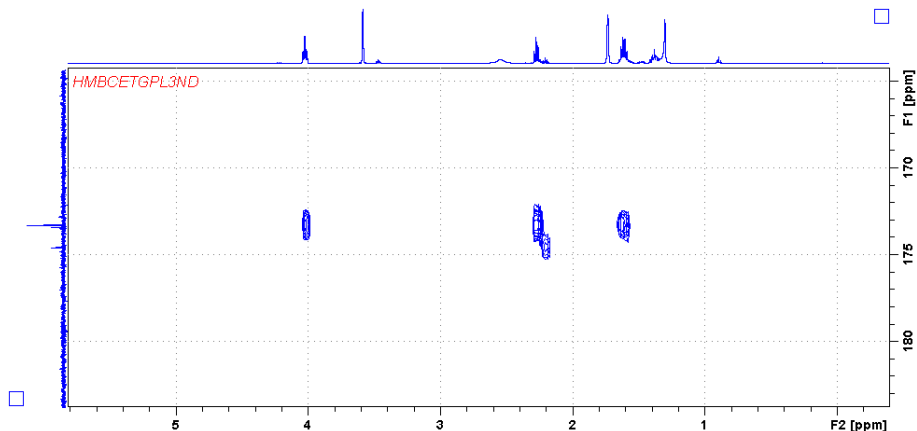


Figura 2.17. Spectrul HMBC-RMN al copolimerului 16HHDA\_ECL, sintetizat la raportul molar ECL:16HHDA=5:1

Mai mult decât atât, se poate observa cuplajul la distanță dintre atomul de carbon din gruparea esterică și protonii metilenici  $\alpha$  și  $\beta$  din unitățile hidroxi-acidului gras (61 ppm (O-CH<sub>2</sub>) și 2,32 ppm (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=O)). Inserția HFA în lanțul polimeric al PCL a fost demonstrată și pentru 12HSA, respectiv RCA, prin spectrele 2D HMBC-RMN, prezentate în Anexe (Figurile A13 și A14).

#### 2.4.2.3. Analiza termică

Proprietățile termice ale copolimerilor sintetizați din ECL și HFA au fost investigate prin tehnicile TG și DSC în atmosferă de azot.

Curbele TG ale copolimerilor 16HHDA\_ECL, homopolimerului PCL și a estolidei 16HHDA sunt incluse în Anexe (Figura A15). Copolimerul 16HHDA\_ECL începe să se degradeze în jurul temperaturii de 100°C, aproximativ ca estolida 16HHDA, în două etape, în timp ce PCL este stabilă până la aproximativ 250°C.

Pierderile de masă, indicate în Tabelul 2.14., indică o stabilitate relativ bună a copolimerului 16HHDA\_ECL, până în jurul temperaturii de 300°C. Pierderea de masă majoră a avut loc după această temperatură, 84,53% din masă fiind pierdută până la 400°C. Stabilitatea termică a copolimerilor a fost mai redusă decât a homopolimerilor PCL și 16HHDA.

Tabelul 2.14. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a copolimerilor 16HHDA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 16HHDA

Compus	Pierderile de masă [%]			
	20-200°C	20-300°C	20-400°C	20-500°C
PCL	0,31	3,66	43,98	99,30
16HHDA	4,95	9,62	58,88	90,14
16HHDA_ECL	2,20	7,97	84,53	96,28

În cazul copolimerilor cu 12HSA și ECL, termogramele TG suprapuse cu cele ale homopolimerilor corespunzători (Anexe, Figura A17), indică o stabilitate termică mai bună decât a estolidei 12HSA, dar mai scăzută decât a homopolimerului PCL. În acest caz copolimerul 12HSA\_ECL se degradează într-o singură etapă, ca și homopolimerul PCL.



#### 2.4. Sinteza chimică și caracterizarea copolimerilor obținuți din $\epsilon$ -caprolactonă și hidroxi-acizi grași 73

Conform Tabelului 2.15, homopolimerul 12HSA a pierdut 46,17% din masă până la temperatura de 300°C, în timp ce copolimerii 12HSA\_ECL au pierdut doar 8,77%. Cu toate acestea, homopolimerul PCL rămâne cel mai stabil termic din seria studiată.

Tabelul 2.15. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a copolimerilor 12HSA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 12HSA

Compus	Pierderile de masă [%]			
	20-200°C	20-300°C	20-400°C	20-500°C
PCL	0,31	3,66	43,98	99,30
12HSA	2,36	46,17	94,91	96,27
12HSA_ECL	2,67	8,77	92,58	97,28

Deoarece în cazul acidului ricinoleic nu s-au obținut precipitate, probabil din cauza maselor moleculare relativ mici, nu a fost realizată analiza termică pe acei copolimeri.

Comparând copolimerii 16HHDA\_ECL și 12HSA\_ECL cu homopolimerul PCL, stabilitatea termică a copolimerilor a fost mai redusă decât a homopolimerului PCL, după cum se poate observa din termogramele TG suprapuse, prezentate în Figura 2.18.

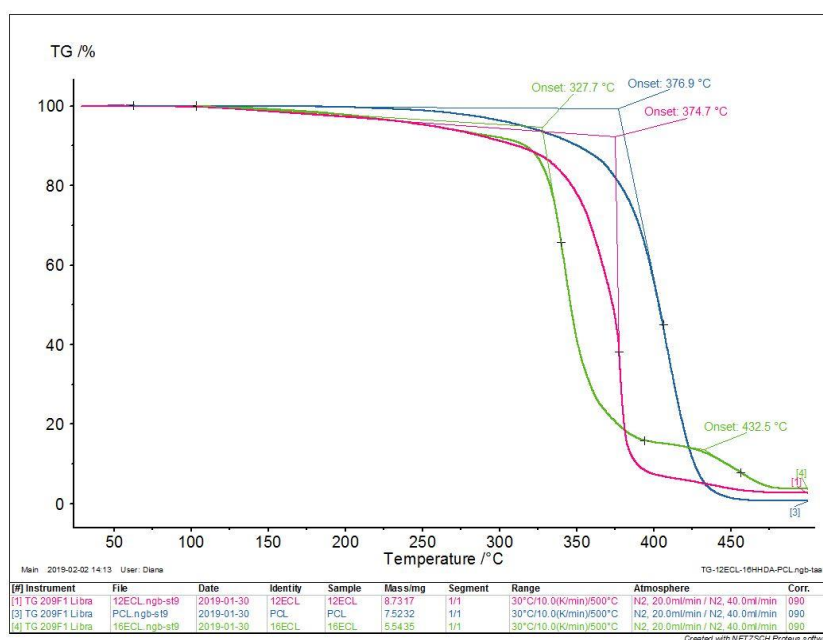


Figura 2.18. Termogramele copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde), copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerului PCL (albstru)

Curbele DSC ale copolimerilor cu 16HHDA și ECL, precum și a homopolimerilor corespunzători, au fost realizate în intervalul de temperatură 20-500°C. Pe baza termogramelor suprapuse (Anexe, Figura A16) și a parametrilor

determinați prin analiza DSC (Tabelul 2.16) se poate observa că temperaturile de topire ale copolimerilor sunt mai scăzute decât ale homopolimerilor.

Tabelul 2.16. Parametrii DSC ai copolimerilor 16HHDA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 16HHDA

Compus	T <sub>i</sub> [°C]	T <sub>f</sub> [°C]	ΔT [°C]	T <sub>pk</sub> [°C]	ΔH [J/g]
PCL	41,1	80,5	39,4	66,5	-145,5
	338,1	462,7	124,6	417,2	-517,2
16HHDA	43,2	97,0	53,8	81,8	-137,7
	425,4	499,4	74,0	462,8	-141,8
16HHDA_ECL	43,2	68,8	25,6	58,9	-156,7
	302,4	398,2	95,8	364,2	-348,2

T<sub>i</sub> - temperatura inițială a picului; T<sub>f</sub> - temperatura finală a picului; ΔT=T<sub>f</sub>-T<sub>i</sub>; T<sub>pk</sub> - temperatura la pic; ΔH - entalpia

Termograma DSC a copolimerilor 12HSA\_ECL suprapusă cu termogramele homopolimerilor corespunzători (Anexe, Figura A18), arată câte două temperaturi de topire pentru fiecare poliester. Parametrii DSC determinați pentru copoliesterii 12HSA\_ECL, comparativ cu cei ai homopolimerilor PCL și 12HSA sunt prezentați în Tabelul 2.17. Prima temperatură de topire a copolimerilor 12HSA\_ECL a fost la 56,4°C, mai scăzută decât primele temperaturi de topire ale homopolimerilor PCL, respectiv 12HSA, în timp ce a doua temperatură de topire, 401,1°C, se află între temperaturile de topire ai homopolimerilor corespunzători.

Tabelul 2.17. Parametrii DSC ai copolimerilor 12HSA\_ECL, homopolimerului PCL și estolidei 12HSA

Compus	T <sub>i</sub> [°C]	T <sub>f</sub> [°C]	ΔT [°C]	T <sub>pk</sub> [°C]	ΔH [J/g]
PCL	41,1	80,5	39,4	66,5	-145,5
	338,1	462,7	124,6	417,2	-517,2
12HSA	41,4	82,5	41,1	74,6	-89,7
	318,4	395,0	76,6	358,2	-92,4
12HSA_ECL	33,4	65,1	31,7	56,4	-95,1
	288,4	422,9	134,5	401,1	-583,9

T<sub>i</sub> - temperatura inițială a picului; T<sub>f</sub> - temperatura finală a picului; ΔT=T<sub>f</sub>-T<sub>i</sub>; T<sub>pk</sub> - temperatura la pic; ΔH - entalpia

Termogramele DSC suprapuse ale copolimerilor 16HHDA\_ECL, copolimerilor 12HSA\_ECL și homopolimerului PCL (Figura 2.19) arată că primele temperaturi de topire ale copoliesterilor au valori apropiate, 58,9°C pentru copolimerii 16HHDA\_ECL, și 56,4°C pentru copolimerii 12HSA\_ECL. Cea de-a doua topire face diferența între copoliesteri, astfel copolimerii 12HSA\_ECL prezintă o temperatură de topire mai mare cu aproximativ 35°C față de copolimerii 16HHDA\_ECL.

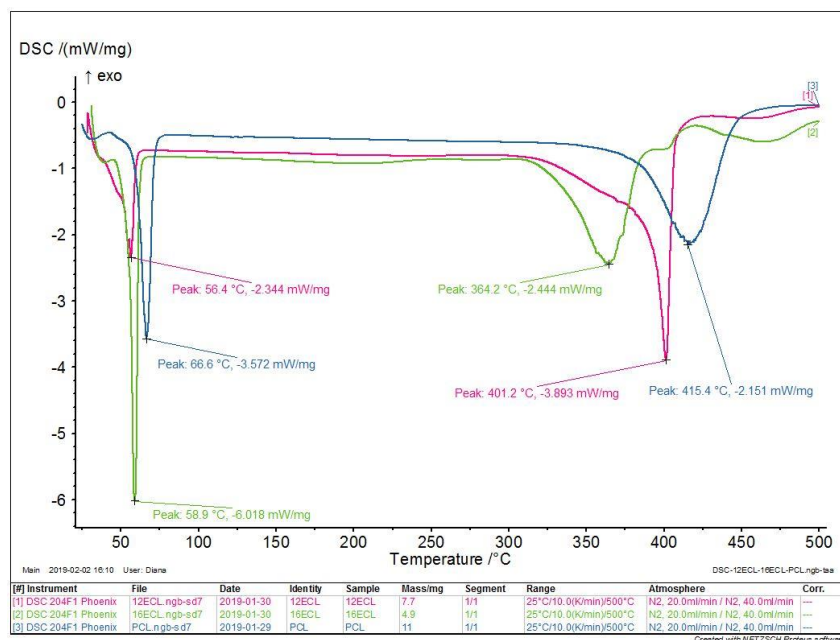


Figura 2.19. Curbele DSC ale copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde), copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerului PCL (albastru)

### 2.4.3. Concluzii parțiale

Au fost sintetizați chimic noi copoliesteri ai  $\epsilon$ -caprolactonei cu trei hidroxi-acizi grași diferiți: acidul 16-hidroxihexadecanoic, acidul 12-hidroxistearic și acidul ricinoleic, utilizând  $\text{SnOct}_2$  drept catalizator. Aceste sinteze au fost efectuate în completarea unor studii anterioare de obținere a acestor polimeri în cataliză enzimatică, studii ce nu fac obiectul acestei teze. Cu ajutorul spectrometriei de masă MALDI TOF-MS s-a determinat masa moleculară medie și gradul de polimerizare a copolimerilor sintetizați.

Parametrii de reacție investigați în vederea obținerii unor produși de reacție cu mase moleculare mari și un conținut mare de copolimer au fost raportul molar dintre comonomeri și temperatura. Rezultatele cele mai bune, mase moleculare peste 2200 Da și grade de polimerizare mai mari de 30, s-au obținut la raportul molar ECL:RCA și ECL:16HHDA de 5:1, la temperatura de 90°C.

Copolimerii sintetizați au fost caracterizați prin FT-IR și RMN, confirmând structurile polimerice dorite, iar proprietățile termice au fost analizate prin TG și DSC.

## 2.5. Degradarea enzimatică și microbiană a unor biopolimeri selectați

### 2.5.1. Introducere

Degradarea materialelor plastice sub acțiunea enzimelor sau microorganismelor din natură este esențială pentru reducerea deșeurilor din plastic din mediu [300], precum și pentru utilizarea polimerilor în domeniul medical [301]. Degradarea hidrolitică și eroziunea polimerilor solizi depind de mai mulți factori, printre care viteza de difuzie a apei/enzimei în polimer, viteza de scindare a lanțului polimeric de către moleculele de apă sau enzime etc. Viteza de scindare a polimerilor solizi este puternic influențată de parametrii structurali ai acestora: porozitate, cristalinitate, hidrofobicitate și dimensiunea probelor [302].

Poli( $\epsilon$ -caprolactona) prezintă numeroase avantaje în vederea utilizării ca sistem de eliberare de medicamente, cu precădere a moleculelor mici. Biodegradabilitatea, permeabilitatea ridicată și incapacitatea de generare a unui mediu acid comparativ cu poli(lactida) sau poli(glicolida) [98], [303], face ca PCL să fie un excelent polimer cu aplicații în biomedicină. Mai mult decât atât, datorită vitezei mici de degradare a PCL ea poate fi utilizată în eliberarea medicamentelor pe o perioadă mai lungă de timp, chiar peste un an [304]. Degradarea poli( $\epsilon$ -caprolactonei) implică scindarea hidrolitică a grupărilor esterice. Este ușor de anticipat că introducerea în moleculă a unor grupări provenite de la comonomerii  $\epsilon$ -caprolactonei determină pe lângă schimbarea altor proprietăți și modificări în ce privește biodegradabilitatea, iar prin introducerea dirijată a unor asemenea grupări ar putea fi posibil chiar controlul biodegradabilității.

Determinarea vitezei de degradare a polimerilor este o primă etapă pentru selectarea materialelor pentru aplicații în farmaceutică. În acest sens, a fost studiată degradarea enzimatică și microbiană a copoliesterilor ce conțin HFA și respectiv 5OH2FA în lanțul polimeric, comparativ cu poli( $\epsilon$ -caprolactona), precum și degradarea terpolimerului sintetizat în capitolul 2.3.

### 2.5.2. Rezultate și discuții

În vederea determinării biodegradabilității copoliesterilor sintetizați au fost selectate două metode de degradare. În prima metodă copoliesterii obținuți au fost supuși degradării în prezență de lipază, iar cea de-a doua metodă a utilizat un amestec de microorganisme colectate din mediul natural apos (râul Bega, localitatea Timișoara, județul Timiș).

Probele de polimeri selectate pentru studiile de degradare au fost următoarele:

- copoliesterii obținuți prin polimerizarea ECL cu 5OH2FA la temperatura de 80°C, utilizând GF-CalB-IM;
- copoliesterii obținuți prin polimerizarea ECL cu 16HHDA și respectiv 12HSA, la raport molar 5:1 și temperatura de 90°C, utilizând SnOct<sub>2</sub>;
- terpolimerii obținuți prin polimerizarea DMFDC, DMI și HDO, la raport molar DMFDC:DMI=2:1, la temperatura de 80°C, utilizând 5% GF-CalB-IM (% de masă, raportat la masa totală de monomeri).

### 2.5.2.1. Degradarea enzimatică a poliesterilor

Degradarea enzimatică a fost realizată prin incubarea probelor la 37°C, în soluție de tampon fosfat (pH=7,4), în prezența  $\text{NaN}_3$  (pentru inhibarea proliferării microorganismelor) și a lipazei din pancreas de porc. Lipaza catalizează hidroliza grupărilor esterice formate prin policondensare, transformând oligoesterii în materiile prime.

Pierderile de masă exprimate procentual sunt inserate la Anexe, Tabelul A4, iar pe baza acestor date a fost construit graficul din Figura 2.20 care redă sintetic variația pierderii de masă în timp pentru polimerii studiați. Conform Figurii 2.20, inserția HFA în lanțul polimeric al PCL conduce la creșterea vitezei de degradare a copolimerilor. Comparând copoliesterii care conțin HFA, se poate observa o degradare relativ asemănătoare a oligoesterilor 16HHDA\_ECL, comparativ cu 12HSA\_ECL. După 60 de zile doar 7,42% s-a pierdut din PCL, în timp ce pierderile de masă pentru copoliesterii 16HHDA\_ECL și 12HSA\_ECL au fost 31,44% și respectiv 35,09%.

Inserția 5OH2FA în catena PCL, adică prezența structurii heterociclice în lanțul polimeric, a favorizat degradarea catalizată de lipaze. La 3 zile după incubare în prezența lipazei din pancreasul de porc, a fost observată o scădere cu 74,83% față de masa inițială a copoliesterilor. După 19 zile pierderea de masă a fost mai mare de 90%, iar după 60 de zile copoliesterul cu ECL și 5OH2FA a ajuns la o degradare de 99,54%.

Terpolimerul a avut cea mai mică viteză de degradare, pierzând doar 2,44% din masă după 60 de zile de incubare în prezență de lipază.

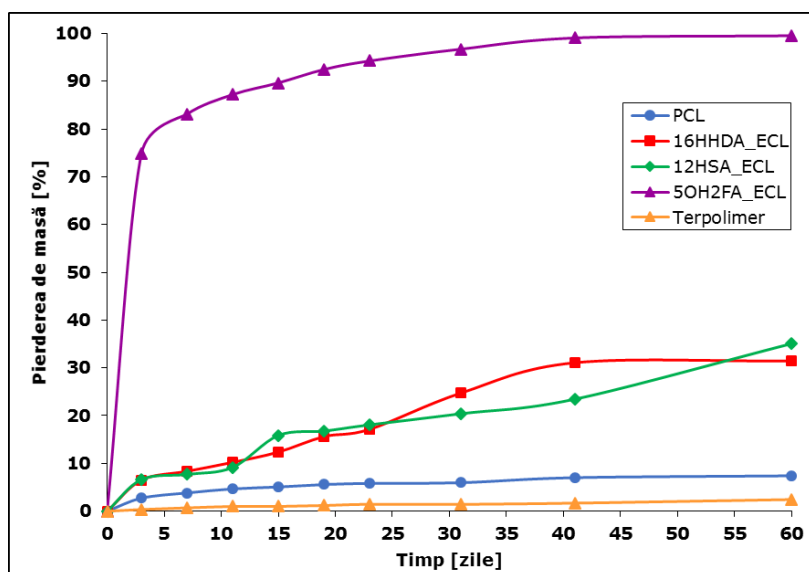


Figura 2.20. Pierderile de masă în funcție de timp a oligoesterilor sintetizați, rezultate în urma degradării enzimaticice

Este binecunoscut faptul că homopolimerul PCL are un timp de degradare îndelungat, însă prin funcționalizarea poliesterilor deja existenți se pot obține

polimeri cu proprietăți diferite în funcție de aplicabilitatea acestora în diverse domenii.

### 2.5.2.2. Degradarea microbiană a poliesterilor

În vederea studierii biodegradabilității în condiții cât mai apropiate de cele naturale, oligoesterii au fost introduși într-un mediu de cultură lichid în care au fost înșămânțate microorganisme provenite din mediul natural al unei ape curgătoare (Bega), aceste microorganisme utilizând poliesterii ca sursă de carbon pentru dezvoltarea lor.

Pierderile de masă (Figura 2.21) ale oligoesterilor incubăți în prezența microorganismelor au arătat o schimbare în ordinea biodegradabilității polimerilor față de degradarea realizată doar cu o singură lipază. În acest caz, inserția 12HSA în catena polimerică a PCL a dus la o degradabilitate mai pronunțată a copolimerilor 12HSA\_ECL comparativ cu copolimerii 16HHDA\_ECL, care nu s-au degradat la fel de eficient. Pierderile de masă exprimate procentual, prezentate în Anexe (Tabelul A5), arată o pierdere de masă de 51,66% după 60 de zile în cazul copolimerilor 12HSA\_ECL, față de 20,02% pentru copolimerii 16HHDA\_ECL. Aceste valori sunt net superioare comparativ cu pierderea de masă suferită de homopolimerul PCL, la care după 60 de zile doar 5,60% din masă a fost degradată.

Și în acest caz, copolimerii 5OH2FA\_ECL au fost degradați cel mai bine, suferind o pierdere de masă de 42,81% după 3 zile de incubare în prezența microorganismelor utilizate. După 30 de zile pierdere de masă înregistrată a fost de peste 95%, iar după 60 de zile copolimerii cu unități furanice au fost aproape complet descompuși (99,73%).

Terpolimerul s-a dovedit a fi cel mai rezistent și în cazul degradării microbiene, pierderea de masă de numai 1,04% după 60 de zile de incubare clasificându-l pe locul 5 între cei 5 poliesteri testați.

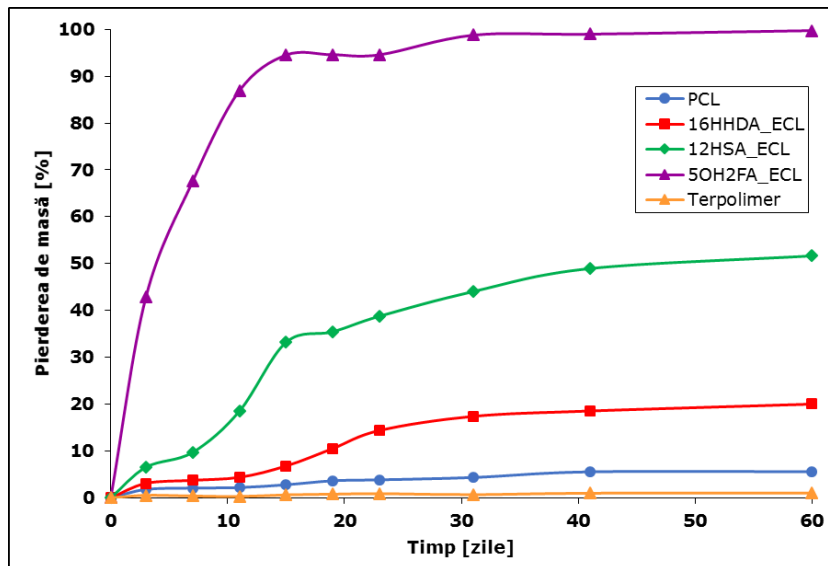


Figura 2.21. Pierderile de masă în funcție de timp a oligoesterilor sintetizați, rezultate în urma degradării în prezența unei culturi de microorganisme din mediul natural

## 2.5. Degradarea enzimatică și microbiană a unor biopolimeri selectați 79

Imaginile realizate cu microscopul optic sunt ilustrative pentru biodegradabilitatea oligoesterilor studiați (Figurile 2.22 - 2.26). Cea mai evidentă transformare este vizibilă la oligomerul 5OH2FA\_ECL, care după 41 de zile de incubare cu microorganisme este aproape total degradat (rămâne aproximativ 1 mg din masa inițială de 200 mg). Probele de copolimeri ai ECL cu HFA (16HHDA și 12HSA) prezintă după 41 de zile orificii datorită degradării cu microorganisme, pastilele devenind foarte friabile. Cele mai mici transformări le-au suferit PCL și terpolimerul, însă se pot observa și la acestea mici fisuri, datorate acțiunii microorganismelor.

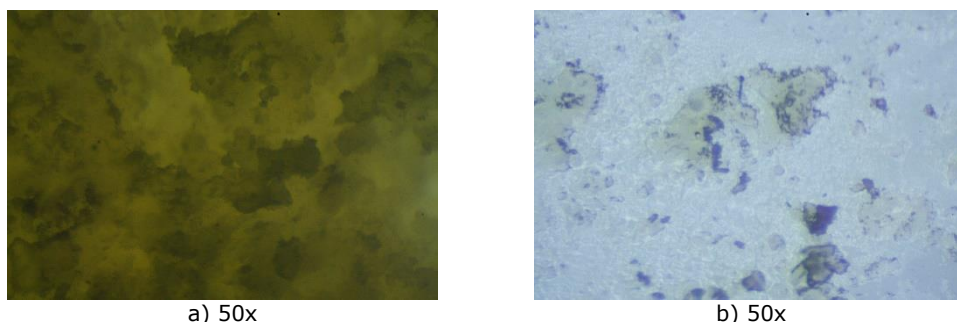


Figura 2.22. Imagini realizate cu microscopul optic, ilustrând oligomerii 5OH2FA\_ECL înainte (a) și după (b) degradarea cu microorganisme

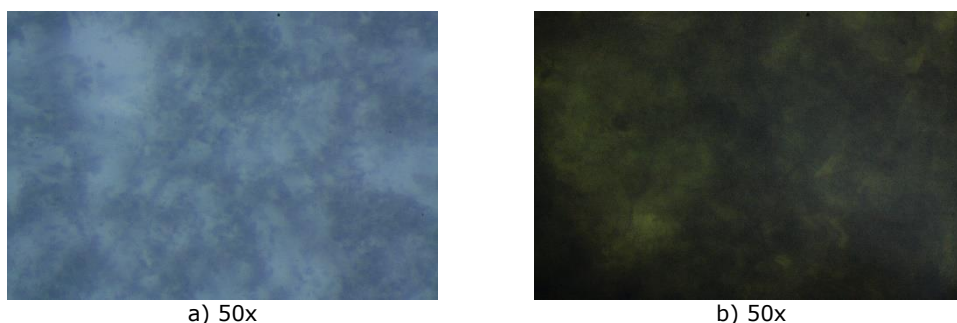


Figura 2.23. Imagini realizate cu microscopul optic, ilustrând homopolimerul PCL înainte (a) și după (b) degradarea cu microorganisme

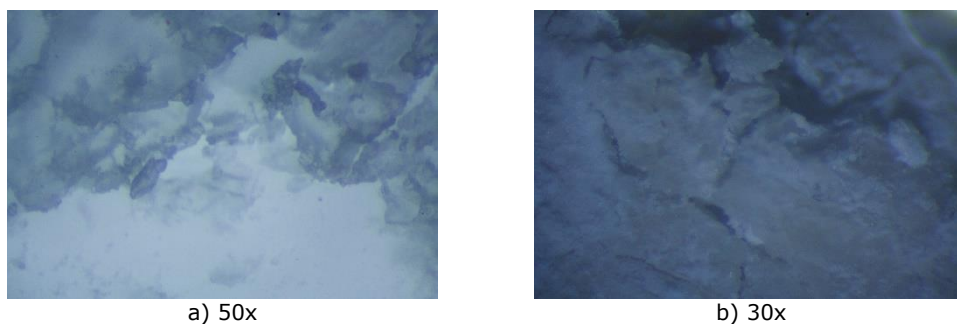


Figura 2.24. Imagini realizate cu microscopul optic, ilustrând oligomerii 12HSA\_ECL înainte (a) și după (b) degradarea cu microorganisme



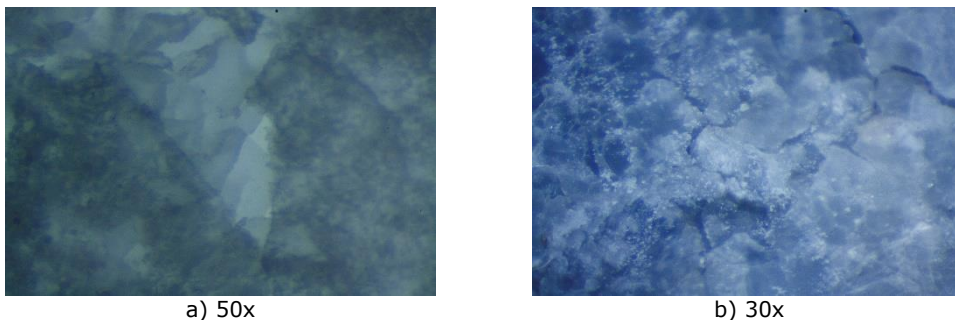


Figura 2.25. Imagini realizate cu microscopul optic, ilustrând oligomerii 16HHDA\_ECL înainte (a) și după (b) degradarea cu microorganisme

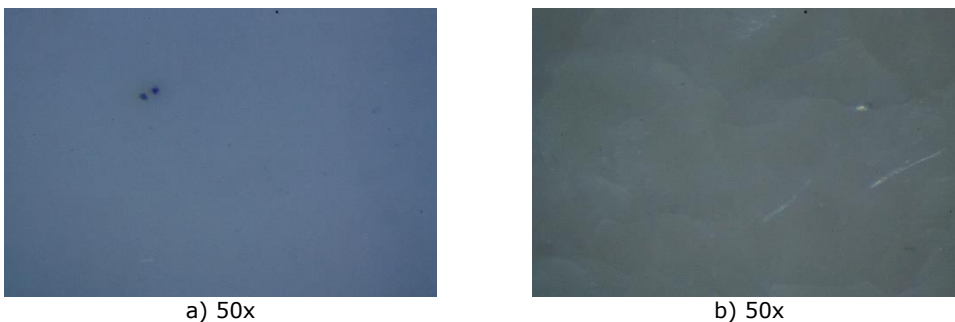


Figura 2.26. Imagini realizate cu microscopul optic, ilustrând terpolimerul înainte (a) și după (b) degradarea cu microorganisme

În aceste studii au fost considerate cinci probe, și anume: cei patru copolimeri sintetizați în cadrul tezei de doctorat și homopolimerul poli( $\epsilon$ -caprolactonă), sintetizat ca și probă de referință. Rezultatele obținute sunt prezentate în Figurile 2.20 și 2.21 și Tabelul 2.18. Din reprezentările grafice ale pierderilor de masă în funcție de timp se poate observa că în comparație cu PCL pentru trei (5OH2FA\_ECL, 12HSA\_ECL și 16HHDA\_ECL) dintre cei patru copolimeri testați pierderea de masă în timp a fost superioară. În ambele situații pierderea de masă cea mai ridicată s-a obținut pentru copolimerii 5OH2FA\_ECL, astfel după primele 10 zile de degradare pierderea de masă a fost mai mare de 80%. Analizele MALDI TOF-MS confirmă scăderea maselor moleculare medii și a conținutului de copolimeri din probă, iar dintre cele două metode degradarea enzimatică a fost mai eficientă, după 60 de zile masele moleculare medii au scăzut cu aproximativ 49% față de valoarea inițială.

Pentru copolimerii sintetizați din ECL și hidroxi-acizi grași rezultatele obținute în urma studiului de degradare enzimatică se pot observa diferențe de sub 5% între pierderile de masă, dar rezultatele MALDI TOF-MS indică o scădere semnificativă a maselor moleculare medii (aproximativ 60% din valoarea inițială) în cazul copolimerului 12HSA\_ECL. În cazul copolimerului 16HHDA\_ECL, degradarea microbiană s-a dovedit mai eficientă, masele moleculare medii prezentând o scădere de aproximativ 35%.

În cazul terpolimerului deși pierderile de masă nu au depășit valoarea de 3% indicând o stabilitate ridicată a probei supuse degradării, totuși din rezultatele MALDI TOF-MS valorile maselor moleculare medii au scăzut cu aproximativ 40% față de valorile inițiale, în ambele situații de degradare.



## 2.6. Modelarea moleculară a oligoesterilor sintetizați 81

În cazul PCL s-au înregistrat scăderi ale pierderilor de masă medii doar în cazul degradării microbiene, indicând astfel că pentru degradarea acestui homopolimer este necesară utilizarea unui complex enzimatic regăsit se pare și în mediile naturale.

Se poate observa de asemenea în cazul probelor: terpolimer - degradare microbiană, 12HSA\_ECL - degradare enzimatică și microbiană, absența copolimerilor liniari, masele moleculare medii fiind determinate doar pe baza valorilor regăsite pentru copolimeri ciclici și sau a homopolimerilor din probă, indicând o degradabilitate mai rapidă a copolimerilor liniari.

Tabelul 2.18. Rezultatele obținute în urma degradării enzimatice și microbiene

Oligomer	Etapă	M <sub>n</sub> [Da]	M <sub>w</sub> [Da]	CL <sup>a</sup>
5OH2FA_ECL	Inițial	1091	1404	60,2
	Degradare enzimatică	696	714	41,0
	Degradare microbiană	1019	1154	41,3
Terpolimer	Inițial	1278	1444	63,7
	Degradare enzimatică	709	710	-
	Degradare microbiană	819	874	18,3
12HSA_ECL	Inițial	1737	2206	59,5
	Degradare enzimatică	660	664	-
	Degradare microbiană	832	836	-
16HHDA_ECL	Inițial	1301	1445	88,2
	Degradare enzimatică	1284	1440	100
	Degradare microbiană	841	841	62,2
PCL	Inițial	1594	2226	-
	Degradare enzimatică	1590	2221	-
	Degradare microbiană	665	665	-

<sup>a</sup>Copolimer liniar

### 2.5.3. Concluzii parțiale

Biodegradabilitatea copolimerilor și terpolimerilor a fost studiată în soluție apoasă de tampon fosfat la pH=7,4 și temperatura de 37°C, în prezența lipazei din pancreasul de porc, precum și în prezența unui amestec de microorganisme prelevat din mediul natural.

Copolimerii 5OH2FA\_ECL s-au degradat cel mai rapid, în timp ce terpolimerii au avut o rezistență mare la degradare. S-a demonstrat că în funcție de structura heterociclică sau alifatică introdusă în lanțul PCL s-au obținut copoliesteri cu diferite grade de biodegradabilitate, aceasta depinzând și de metoda de degradare folosită.

## 2.6. Modelarea moleculară a oligoesterilor sintetizați

Modelarea moleculară este o metodă prin care se pot stabili anumite corelații între structura moleculelor și proprietățile acestora [254]. Cu ajutorul chimiei computaționale se pot obține informații despre structura unei molecule, despre suprafața potențialului electrostatic, pot fi prezise anumite proprietăți chimice ca maxime de absorbție în domeniile IR, UV-Vis, afinitate pentru electroni, proprietăți energetice etc. [255]. În aproximativ 90% din cazuri, prin modelare moleculară se poate estima dacă o anumită structură care se dorește a fi sintetizată va avea anumite proprietăți [305].

În încercarea de a obține mai multe informații despre oligomerii sintetizați s-au efectuat calcule cuanto-chimice cu metodele MM+ și PM3 din pachetul de programe HyperChem. Toate structurile luate în studii au fost optimizate geometric cu metoda de mecanică moleculară MM+. Structurile astfel obținute au fost supuse unei noi optimizări geometrice cu metoda semi-empirică PM3/RHF, utilizând ca algoritm criteriul Polak-Ribiere, cu un gradient RMS (root mean square) de 0,01 kcal/mol. Scopul acestor investigații teoretice a fost de a determina care dintre structurile oligomerice sau polimerice posibile, având o anumită secvență structurală de unități monomerice, are șanse mai mari de a fi sintetizată, pe baza stabilității sale.

### 2.6.1. Studiul stabilității copolimerilor 5OH2FA\_ECL

Pe baza spectrelor MALDI TOF-MS s-a stabilit că în majoritatea probelor sintetizate copolimerul cu 8 unități polimerice (4 unități de ECL și 4 unități de 5OH2FA) se găsește în cantitatea cea mai mare. Pentru a determina care este secvența de monomeri care conferă cea mai mare stabilitate acestui copolimer, s-au construit cele 70 de structuri posibile. Metoda utilizată pentru optimizarea geometrică este prezentată în capitolul 3.8.

Pe baza diferenței de energie HOMO-LUMO, structura cea mai stabilă din punct de vedere al reactivității chimice conține 4 unități de ECL și 4 unități de 5OH2FA legate aleatoriu. Din punct de vedere energetic, structura cea mai stabilă corespunde lanțului BBAABBAA, unde A este ECL și B, 5OH2FA. În Figura 2.27 sunt prezentate structurile cele mai stabile ale copolimerilor ce conțin 5OH2FA și ECL.

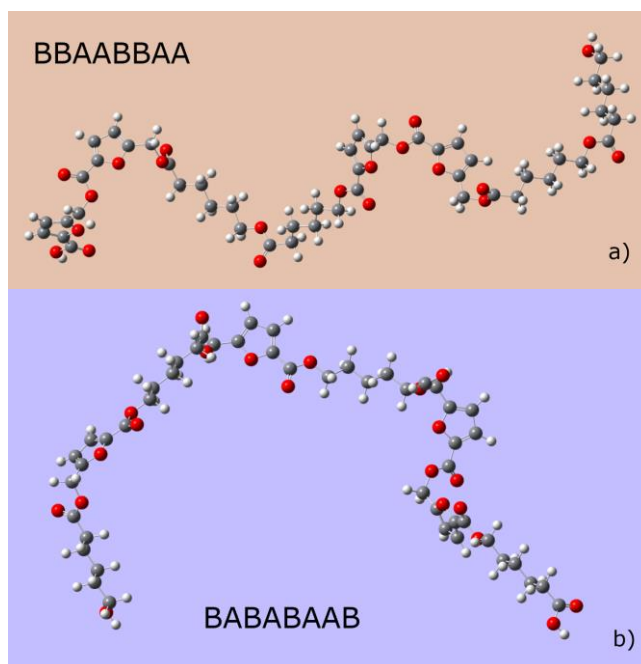


Figura 2.27. Structurile optimizate ale celor mai stabili din punct de vedere energetic (a) și al reactivității chimice (b) copolimeri liniari conținând 5OH2FA (A) și ECL (B)

Valorile căldurilor de formare, valorile energiilor HOMO, LUMO, durezza absolută și potențialul chimic sunt prezentate în Anexe, Tabelul A6.

### 2.6.2. Studiul stabilității terpolimerilor

Pornindu-se de asemenea de la rezultatele analizelor MALDI-TOF MS, calculele au fost efectuate pentru terpolimerii care au în componență patru până la zece unități monomerice, cu dimetil itaconat (I) în poziție terminală, restul fiind unități de 1,6-hexandiol (A), respectiv dimetil 2,5-furandicarboxilat (F). Au fost calculați doi descriptori de reactivitate chimică: diferența de energie HOMO-LUMO și durezza absolută (Tabelul 2.19), ambii fiind asociați cu stabilitatea moleculelor, valori mari ale acestora indicând stabilitate mărită și reactivitate scăzută.

Tabelul 2.19. Descriptorii de reactivitate chimică calculați pentru terpolimerii cu 4 până la 10 unități monomerice

Cod	$E_{\text{HOMO}}$ [eV]	$E_{\text{LUMO}}$ [eV]	$\Delta E$ [eV]	$\eta$ [eV]
<b>4</b> IAFA	-10.062	-0.967	9.096	4.548
<b>5</b> IAFAF	-10.049	-0.995	9.055	4.527
<b>6</b> IAFAFA	-10.051	-0.986	9.066	4.533
<b>7</b> IAFAFAF	-10.105	-1.110	8.995	4.497
<b>8</b> IAFAFAFA	-10.259	-1.184	9.075	4.537
<b>9</b> IAFAFAFAF	-10.117	-1.087	9.030	4.515
<b>10</b> IAFAFAFAFA	-10.113	-1.143	8.970	4.485

Din calculele teoretice rezultă că cei mai stabili terpolimeri sunt cei cu 4, 6 și 8 unități monomerice, fapt confirmat și de datele MALDI TOF-MS, care indică predilecția formării terpolimerilor cu 6 unități monomerice în lanț, urmate de cei cu 8 unități.

Pentru a confirma că într-adevăr secvența cu itaconat la capătul lanțului este cea mai stabilă din punct de vedere structural, în cazul terpolimerilor cu 6 unități monomerice s-au efectuat calcule teoretice pentru toți izomerii posibili (Figura 2.28).

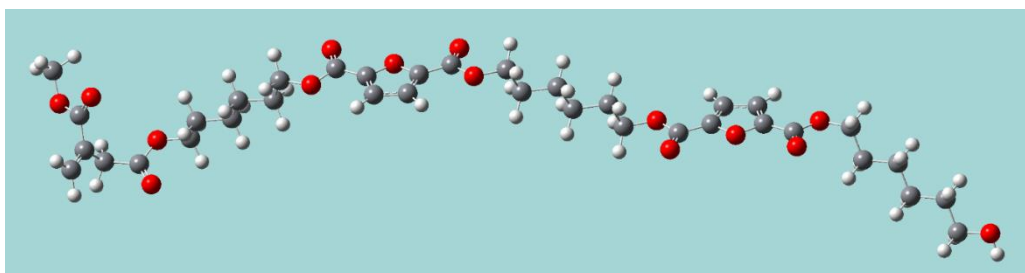


Figura 2.28. Structura optimizată geometric a polimerului cu 6 unități monomerice IAFAFA (I - DMI; A - HDO; F - DMFDC)

În Tabelul 2.20 sunt prezentați descriptorii de reactivitate chimică a terpolimerilor ce conțin șase unități monomerice.

Tabelul 2.20. Descriptorii de reactivitate chimică calculați pentru terpolimerul cu 6 unități monomerice

Cod	$E_{\text{HOMO}}$ [eV]	$E_{\text{LUMO}}$ [eV]	$\Delta E$ [eV]	$\eta$ [eV]
6 IAFAFA	-10.051	-0.986	9.066	4.533
6 FAIAFA	-10.094	-1.038	9.056	4.528
6 FAFAIA	-10.123	-1.076	9.047	4.523

Pe baza diferenței de energie HOMO-LUMO și a durității absolute polymerul având dimetil itaconatul (I) în poziție terminală este cel mai stabil. Acest lucru a fost confirmat și de analizele RMN efectuate.

### 2.6.3. Studiul stabilității copolimerilor HFA\_ECL

În cazul copolimerilor ce conțin unități ECL și HFA, au fost selectate ca structuri model poliesterii cu 10 unități în lanț. Calculele au fost efectuate pentru homopolimerii (HP) liniari (HL) și ciclici (HC), constituiți din 10 unități de ECL și respectiv 10 unități de HFA, precum și pentru copolimerii (CP) liniari (CL) și ciclici (CC) alcătuiți din 9, 8 și 7 unități de ECL și respectiv 1, 2 și 3 unități de HFA, luând în considerare toți izomerii posibili (178 pentru fiecare HFA). Una dintre structurile posibile, care conține opt unități ECL și două unități 16HHDA, este prezentată în Figura 2.29. Stabilitatea polymerilor, precum și pozițiile de legare cele mai favorizate din punct de vedere energetic au fost evaluate pe baza calculării entalpiilor de formare (Anexe, Tabelele A7 – A15).

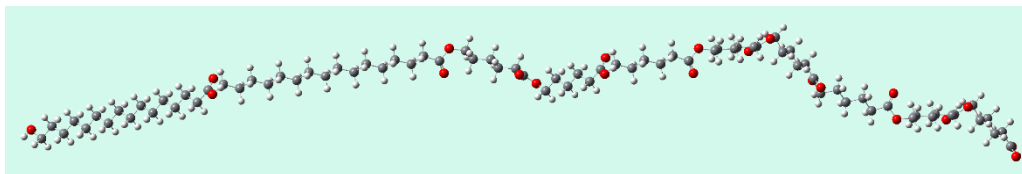


Figura 2.29. Structura optimizată a copolimerului liniar CL-(8)ECL-(2)16HHDA, format din opt unități ECL și două unități 16HHDA

Toate structurile evaluate au prezentat stabilitate, având entalpii de formare în intervalul -1008,27 kcal/mol (pentru HC-(10)ECL, cel mai puțin stabil) - -1713,49 kcal/mol (pentru HL-(10)12HSA, cel mai stabil) pentru homopolimeri, iar pentru copolimeri în intervalul -1058,35 kcal/mol (pentru CC-(9)16HHDA\_ECL, cel mai puțin stabil) - -1268,95 kcal/mol (pentru CL-(3)12HSA\_(7)ECL, cel mai stabil). Numerele indicate în paranteze reprezintă numărul de unități din fiecare comonomer.

Pentru toate structurile liniare și ciclice ale copolimerilor, stabilitatea crește în ordinea: RCA\_ECL < 16HHDA\_ECL < 12HSA\_ECL, odată cu creșterea numărului de unități de HFA inserate în lanț (Figura 2.30). În cazul homopolimerilor liniari și ciclici, ordinea stabilității a fost evaluată ca fiind următoarea: PCL (-1071.63

kcal/mol) < RCA (-1458.18 kcal/mol) < 16HHDA (-1615.60 kcal/mol) < 12HSA (-1713.49 kcal/mol) (datele indicate în paranteze corespund structurilor liniare).

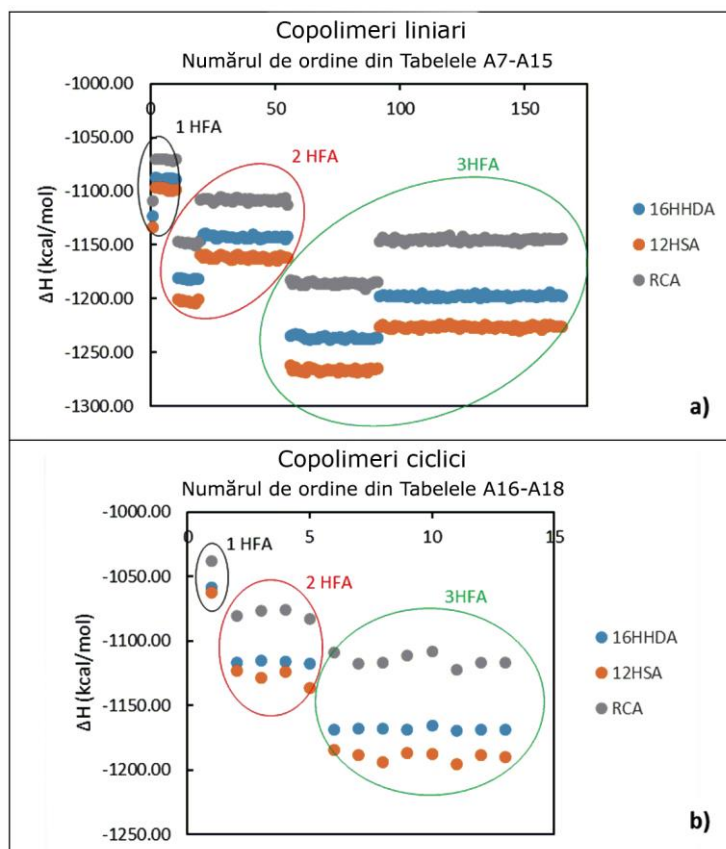


Figura 2.30. Entalpiile de formare,  $\Delta H$  (kcal/mol), a copolimerilor liniari (a) și ciclici (b) ai ECL cu HFA (16HHDA, 12HSA și RCA). Datele prezentate au fost calculate pentru structurile ce conțin una, două sau trei unități de HFA inserate în lanțul polimeric

Aceste constatări sunt în concordanță cu datele experimentale calculate în urma analizei MALDI TOF-MS (Tabelele 2.11, 2.12 și 2.13), indicând că principalii produși de reacție au fost, în toate cazurile, copolimerii liniari, care s-au dovedit a fi și cei mai stabili. Mai mult decât atât, copolimerii liniari sunt mult mai stabili din punct de vedere energetic decât copolimerii ciclici cu același număr de unități de HFA (Figura 2.31). Explicația ar putea fi că structurile ciclice sunt mai constrânse din punct de vedere geometric. Aceeași observație este valabilă și pentru homopolimeri, structurile ciclice fiind mai puțin stabile decât cele liniare.

Conform calculului de chimie cuantică, structurile cele mai stabile dintre copolimerii liniari cu grad de polimerizare 10 sunt cele cu trei unități de 12HSA în structura copolimerului (Figura 2.31). În mod logic, produsul de reacție este constituit dintr-un amestec de copolimeri și homopolimeri cu diferite grade de polimerizare. Așa cum a fost demonstrat în capitolul 2.4, raportul molar are o influență importantă asupra conținutului de copolimer din produsul de reacție, iar un

exces mare de ECL în amestecul de reacție inițial conduce la formarea copolimerilor cu un număr mare de unități în lanțul polimeric. Pe baza spectrelor MALDI TOF-MS a fost posibilă evaluarea în producții finali de reacție a conținutului relativ de copolimeri liniari și ciclici cu grade de polimerizare 10. Valoarea obținută a fost 49,11% (spectrul MALDI TOF-MS al copolimerului 16HHDA\_ECL sintetizat la raportul molar ECL:16HHDA=1:2, utilizat în acest calcul este prezentat în Figura A12, inclusă la Anexe), confirmând calculele chimice cuantice.

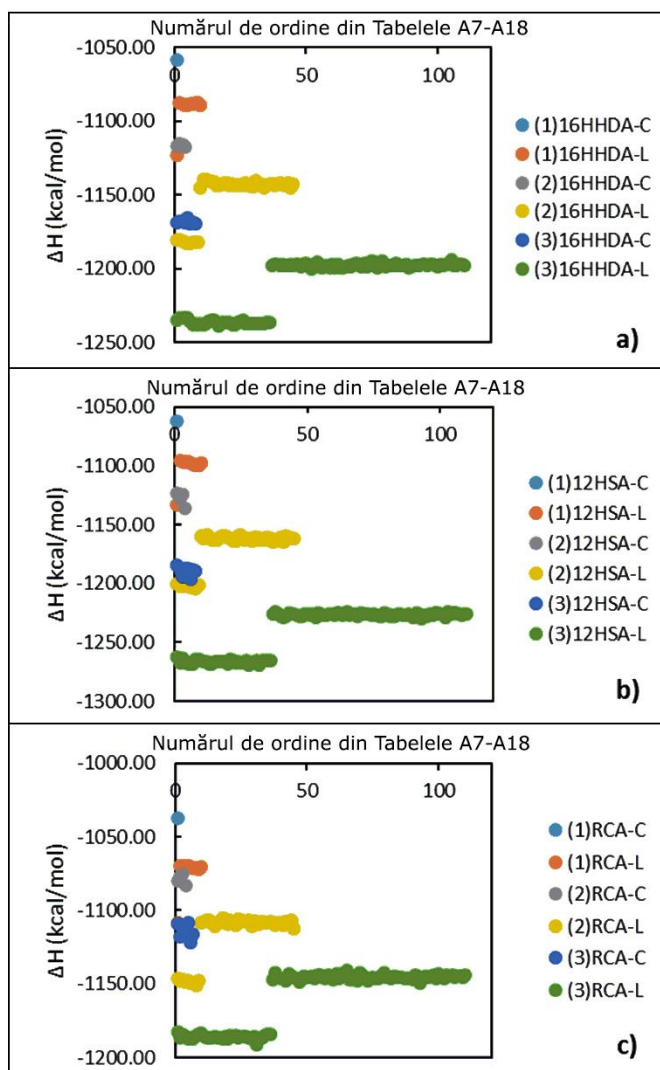


Figura 2.31. Entalpiile de formare pentru copolimerii liniari și ciclici ce conțin unități de 16HHDA (a), 12HSA (b) și RCA (c), prezentate comparativ (C - ciclic; L - liniar)

Pe baza entalpiilor de formare calculate, cei mai stabili poliesteri din fiecare serie au fost cei care conțin pe prima poziție a lanțului polimeric o unitate de HFA,

## 2.6. Modelarea moleculară a oligoesterilor sintetizați 87

---

având gruparea carboxilică implicată în formarea legăturii esterice. De exemplu, în cazul copolimerilor liniari care prezintă o singură unitate de HFA, diferența dintre entalpiile de formare a oligoesterilor ce conțin unitatea de HFA în lanț pe prima poziție față de izomerii corespunzători ce conțin unitatea de HFA inserată pe o altă poziție din lanț (calculată ca valoare medie) au fost: 34,55 kcal/mol pentru (1)16HHDA\_(9)ECL, 35,69 kcal/mol pentru (1)12HSA\_(9)ECL și 37,92 kcal/mol pentru (1)RCA\_(9)ECL.

De asemenea, rezultatele obținute în urma degradării enzimaticice a copolimerilor susțin calculele teoretice, copolimerul 12HSA\_ECL fiind mai lent degradat enzimatic decât 16HHDA\_ECL. Acest fapt confirmă stabilitatea mai ridicată a copolimerilor 12HSA\_ECL față de copolimerii 16HHDA\_ECL, ceea ce este în concordanță cu stabilitatea bazată pe entalpiile de formare calculate.

## 3. PARTEA EXPERIMENTALĂ

### 3.1. Materiale

Monomerii utilizați în reacțiile de polimerizare prezentate în această teză de doctorat au fost:  $\epsilon$ -caprolatonă (ECL,  $\geq 98\%$ ), acid 12-hidroxistearic (12HSA, 99%), acid 16-hexadecanoic (16HHDA, 98%), acid ricinoleic (RCA, 98%), acid 5-hidroxiometil-2-furoic (5OH2FA,  $>97\%$ ), dimetil furan 2,5-dicarboxilat (DMFDC, 99,9%), dimetil itaconat (DMI, 97%), 1,6-hexandiol (HDO, 97%). Dintre aceștia, acidul 5-hidroxiometil-2-furoic a provenit de la Carbosynth (Compton, Berkshire, Marea Britanie), iar dimetil furan 2,5-dicarboxilatul de la Apollo Scientific (Stockport, Marea Britanie). Ceilalți monomeri au fost procurați de la Sigma Aldrich (Steinheim, Germania).

Solvenții utilizați ca mediu de reacție sau pentru alte procedee au provenit de la Sigma Aldrich și anume: tetrahidrofuran (THF,  $>99\%$ ), toluen ( $>99\%$ ), cloroform ( $\text{CHCl}_3$ ,  $>99\%$ ), *tert*-butanol (*t*-BuOH,  $\sim 99\%$ ), dimetilsulfoxid (DMSO,  $\sim 99,7\%$ ), acetonă (99,95%), acetat de etil (AcOEt, 99,8%), diclorometan ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\geq 99,8\%$ ), acetonitril ( $>99\%$ ).

În vederea determinării influenței conținutului de apă din reacție asupra reacțiilor de polimerizare prezentate în capitolul 2.3 s-au utilizat următoarele săruri: clorură de magneziu ( $\text{MgCl}_2$ , 98%) procurat de la Reactivul București (București, România), carbonat de potasiu ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 99%) provenit de la Reactivul București (București, România), clorură de sodiu ( $\text{NaCl}$ ,  $>99\%$ ) provenită de la VWR Chemicals (Leuven, Belgia), sulfat de sodiu ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ,  $>99\%$ ) de la Sigma Aldrich (Steinheim, Germania) și sulfat de potasiu ( $\text{K}_2\text{SO}_4$ , 99%) provenit de la Alfa Aesar GmbH & Co KG (Karlsruhe, Germania).

În reacțiile de polimerizare s-au utilizat mai multe enzime imobilizate, disponibile comercial: lipaza din *Candida antarctica B*, imobilizată pe rășină acrilică (Novozyme 435), lipaza din *Candida antarctica* (Lipozyme-TL-IM), ambele fiind achiziționate de la Novozymes (Danemarca), lipaza B din *Candida antarctica* imobilizată pe rășină microporoasă schimbătoare de ioni (GF-CalB-IM) a fost procurată de la GenoFocus (Corea), iar lipaza din pancreas de porc a provenit de la Sigma-Aldrich (Steinheim, Germania). Cultura de microorganisme a provenit de la laboratorul de microbiologie al Universității Politehnica Timișoara, fiind procurată din râul Bega, jud. Timiș. Reacțiile de polimerizare au fost realizate în cataliză enzimatică, dar și chimică, utilizându-se în cel de-al doilea caz 2-etilhexanoat de staniu (II) ( $\text{SnOct}_2$ , 92.5-100%) care a fost procurat de la Sigma-Aldrich (Steinheim, Germania).

### 3.2. Metode/Măsurători/Analize

#### 3.2.1. Spectroscopia de infraroșu (ATR FT-IR)

Spectrele în infraroșu cu transformată Fourier a probelor obținute s-au realizat prin reflexie totală atenuată (ATR) pe un spectrofotometru Bruker Vertex 70 (Bruker Daltonik GmbH, Germania) echipat cu un spectrometru Platinum ATR,



Bruker Diamond Tip A225 / Q.I. S-au realizat 64 de scanări co-adăugate în intervalul 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  cu o rezoluție de 4  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.2.2. Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN)

Spectrele RMN ale produșilor de reacție au fost înregistrate cu un spectrometru BrukerAvance III operat la 500,0 MHz ( $^1\text{H}$ ) și 125,0 MHz ( $^{13}\text{C}$ ). Probele au fost dizolvate în  $\text{CDCl}_3$  sau  $\text{THF-d}_8$ , iar deplasările chimice  $\delta$  sunt date în ppm față de TMS.

### 3.2.3. Spectrometria de masă MALDI TOF-MS

Analiza MALDI TOF-MS a produșilor de reacție s-a realizat cu un spectrometru Bruker UltrafleXtreme (Bruker Daltonik GmbH, Germania) la o tensiune de accelerare de 25 kV. Matricea utilizată a fost trans-2-[3-(4-t-butil-fenil)-2-metil-2-propenilidena]malono nitril (DCTB), iar ca agent de ionizare trifluoroacetat de potasiu (KTFA). Calibrarea aparatului s-a făcut cu soluții de polietilenglicol (PEG) de 600, 1000 și 2000 Da. Ca mod de lucru s-au omogenizat 10  $\mu\text{L}$  de probă (10 mg/mL) cu 10  $\mu\text{L}$  soluție DCTB (40 mg/mL) și 3  $\mu\text{L}$  soluție KTFA (5 mg/mL). Aproximativ 1  $\mu\text{L}$  a fost aplicat pe placă și analizat în modul pozitiv. Rezultatele au fost procesate utilizând pachetele software FlexControl și FlexAnalysis (Bruker Daltonics, Germania).

Pe baza spectrelor MALDI TOF-MS s-au calculat masele moleculare medii ( $M_n$  - masa moleculară medie numerică,  $M_w$  - masa moleculară medie gravimetrică) și polidispersia ( $\mathcal{D}_M$ ).

Masa moleculară medie numerică reprezintă raportul dintre masa totală a polimerului și numărul de macromolecule pe care le conține și se calculează cu relația (3.1).

$$\overline{M}_n = \frac{\sum_x N_x \cdot M_x}{\sum_x N_x} = \sum_x X_x M_x \quad (3.1)$$

unde  $N_x$  reprezintă numărul de macromolecule de lungime  $x$ , care au masa  $M_x$ , iar  $X_x$  este funcția de distribuție numerică.

Masa moleculară medie gravimetrică se calculează cu relația (3.2), luându-se în calcul și mărimea sau greutatea polimerilor.

$$\overline{M}_w = \frac{\sum_x N_x \cdot M_x^2}{\sum_x N_x M_x} \quad (3.2)$$

Polidispersia reprezintă raportul dintre masa moleculară medie gravimetrică ( $M_w$ ) și masa moleculară medie numerică ( $M_n$ ), și se calculează cu relația (3.3).

$$\mathcal{D}_M = \frac{M_w}{M_n} \quad (3.3)$$

Compoziția poliesterilor a fost calculată astfel: pentru fiecare spectru MALDI TOF-MS s-au însumat valorile intensităților tuturor aducțiilor de  $K^+$  și valoarea totală a fost stabilită ca 100%. De asemenea, a fost calculată suma valorilor intensităților pentru fiecare tip de oligoester prezent în produsul de reacție. S-a presupus o ionizare eficientă pentru fiecare tip de oligomer din produsul de reacție, iar conținutul relativ a fost exprimat procentual, raportat la valoarea totală stabilită ca 100%.

### **3.2.4. Analiza termică**

#### **3.2.4.1. Analiza termogravimetrică (TG)**

Termogramele produșilor de reacție s-au înregistrat cu sistemul TG 209 F1 Libra thermogravimetric analyzer (Netzsch, Germany). Măsurătorile s-au realizat în atmosferă de azot, domeniul de temperatură ales fiind 20-500°C, cu o viteză de încălzire de 10°C/min. Datele au fost prelucrate cu programul Netzsch Proteus – Thermal Analysis versiunea 6.1.0. (NETZSCH-Geraetebau GmbH, Germany).

#### **3.2.4.2. Analiza de calorimetrie diferențială de baleiaj (DSC)**

Măsurătorile DSC s-au realizat cu aparatul DSC 204 F1 Phoenix differential scanning calorimetry (Netzsch, Germany) în atmosferă de azot și cu o viteză de încălzire de 10°C/min. Termograma terpolimerului obținut în capitolul 2.4 s-a înregistrat de la -70°C la 500°C, iar ceilalți polimeri obținuți au fost măsurați în domeniul de temperatură 20-500°C. Temperatura inițială a picului ( $T_i$ ), temperatura finală a picului ( $T_f$ ), diferența lor ( $\Delta T = T_f - T_i$ ), temperatura la pic ( $T_{pk}$ ) și entalpia ( $\Delta H$ ) au fost colectate prin prelucrarea termogramelor cu programul Netzsch Proteus – Thermal Analysis versiunea 6.1.0. (NETZSCH-Geraetebau GmbH, Germany).

#### **3.2.4. Analiza cantitativă a 5OH2FA prin cromatografie de lichide (HPLC)**

Analiza 5OH2FA s-a realizat utilizând un sistem cromatografic de lichide format din pompa: Jasco PU-2089 Plus Pump, sistem de detecție: Jasco UV-2070 Plus Intelligent UV/Vis Detector, sistem de introducere direct a probelor: Jasco AS-2055 Plus autosampler și termostat pentru coloană: Column Thermostat Jet Stream 2 Plus. Separarea cromatografică s-a realizat utilizând coloana Phenomenex RP C18 hydro. Au fost testate mai multe faze mobile în sistem isocratic și cu gradient folosind solvenți precum acetonitril, apă și metanol. Cele mai bune rezultate au fost obținute la un debit de 0,7 mL/min utilizând un gradient acetonitril ca și solvent. Exemple de cromatograme obținute pentru soluțiile standard de 5OH2FA sunt prezentate în Figura 3.1.

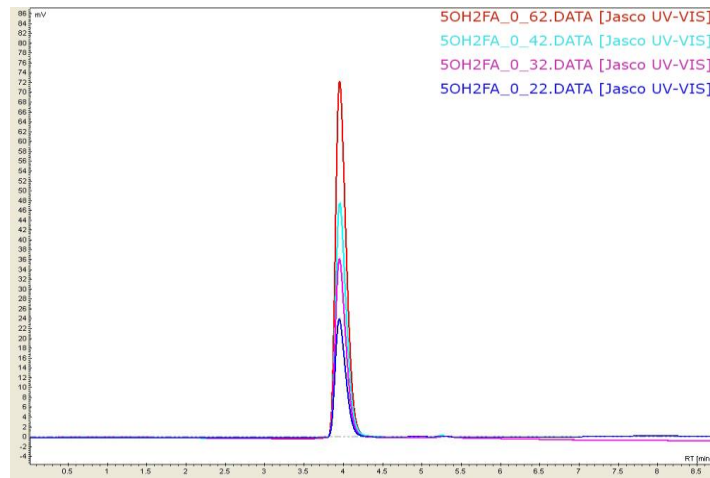


Figura 3.1. Cromatograme obținute pentru soluțiile standard de 5OH2FA

Pentru determinarea cantitativă a 5OH2FA s-a realizat dreapta de etalonare prin analiza a 8 standarde în domeniul de concentrație 0,05-0,8 mM. Rezultatele prezentate în Figura 3.2, indică rezultate acceptabile și o sensibilitate bună a detectorului.

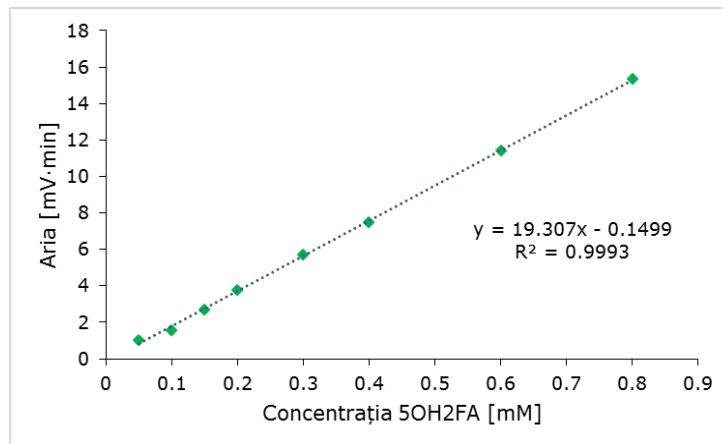


Figura 3.2. Dreapta de etalonare a 5OH2FA

### 3.3. Sinteza enzimatică a unor copolimeri obținuți din $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroximetil-2-furoic

Sinteza enzimatică a copolimerilor  $\epsilon$ -caprolactonei cu acid 5-hidroximetil-2-furoic s-a realizat atât în lipsă, cât și în prezență de solvent organic. Alegerea solvenților potriviți pentru reacțiile de polymerizare s-a bazat pe testele de solubilitate a materiilor prime în diverși solvenți organici.

### 3.3.1. Studiul de solubilitate a acidului 5-hidroxiometil-2-furoic

Testarea solubilității acidului 5-hidroxiometil-2-furoic s-a efectuat prin dizolvarea a 4 mg substrat în șapte solvenți organici: acetona, toluen, hexan, izooctan, *terț*-butanol, ciclohexan, diizopropileter. Probele au fost incubate la temperatura de 30°C, 1000 rpm, timp de 2 h, ulterior evaluându-se calitativ solubilitatea acidului 5-hidroxiometil-2-furoic.

### 3.3.2. Polimerizarea fără solvent organic

Polimerizarea fără solvent s-a realizat în tuburi Eppendorf de 2 mL, la diferite temperaturi în intervalul de temperatură 40-80°C, omogenizând 0,256 g ECL cu 0,445 g 5OH2FA, peste care s-au adăugat 100 mg enzimă imobilizată. La sfârșitul reacției probele s-au dizolvat în tetrahidrofuran, iar enzima a fost îndepărtată prin filtrare. Solventul din probele polimerice s-a evaporat la vid, la 60°C, obținându-se astfel copolimerii sub formă de precipitate galbene.

### 3.3.3. Polimerizarea în solvenți organici

Polimerizarea în solvenți organici s-a realizat în tuburi Eppendorf de 2 mL, la temperatura de 40°C, utilizând ca și catalizator lipaze imobilizate, disponibile comercial: Novozyme 435, Lipozyme-TL-IM și GF-CalB-IM. 470 μL ECL, 100 mg enzimă și 0,256 g 5OH2FA s-au omogenizat în 1 mL solvent organic. La sfârșitul reacției enzimele au fost îndepărtate prin filtrare. Solventul s-a înlăturat prin evaporare, iar produșii de reacție s-au uscat în etuvă, sub vid.

### 3.3.4. Pre-echilibrare la diferite valori ale activității apei

Studiul influenței conținutului de apă din reacție a presupus echilibrarea materiilor prime și enzimelor imobilizate cu soluții de sare saturate. Sărurile alese pentru realizarea acestui studiu au fost: MgCl<sub>2</sub> ( $a_w$  0,225), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( $a_w$  0,432), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( $a_w$  0,95) și K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ( $a_w$  0,973). Echilibrarea s-a realizat peste noapte, la temperatura de 25°C, în recipiente separate.

### 3.3.5. Studiul reutilizării biocatalizatorului

Eficiența biocatalizatorului în cicluri repetate de sinteză a fost investigată timp de 24 h, la temperatura de 80°C, la un raport molar ECL:5OH2FA=2:1. Enzima imobilizată a fost separată prin filtrare la sfârșitul fiecărui ciclu de reacție, spălată de trei ori cu tetrahidrofuran, iar după evaporarea solventului, a fost utilizată într-un nou ciclu de sinteză. Produșii de reacție s-au analizat prin spectrometrie MALDI-TOF MS.

### 3.3.6. Polimerizarea în proces continuu

Polimerizarea în sistem continuu cu recirculare s-a realizat în *terț*-butanol, la temperatura de 40°C, la un debit de 7 mL/min. Raportul molar utilizat a fost ECL:5OH2FA=2:1, o concentrație de 5OH2FA de 20 mM. S-au colectat probe la un interval de 3 h, care au fost analizate prin spectrometrie MALDI TOF-MS.

Productivitatea ( $r_{flow}$ ) a fost calculată cu formula 3.4, cantitatea de preparat enzimatic luată în calcul a fost 1,359 g.

$$r_{flow} = \frac{g_{produs}}{h \cdot g_{preparat\ enzimatic}} \quad (3.4)$$

### 3.4. Sinteza enzimatică a unor terpolimeri obținuți din surse regenerabile

#### 3.4.1. Sinteza terpolimerilor

Dimetil 2,5-furandicarboxilat (18-37 mg, 0.1-0.2 mmoli), dimetil itaconat (15-32 mg, 0.1-0.2 mmoli) și 1,6-hexanediol (29-42 mg, 0.25-0.35 mmoli) au fost solubilizați în 1 mL toluen în tuburi Eppendorf de 2 mL. Reacțiile au avut loc la diferite rapoarte molare între reactanți DMFDC:DMI = 1:1; 2:1 și 1:2, utilizând 3, 5 și respectiv 10% (% de masă) biocatalizator. S-au testat două enzime imobilizate, disponibile comercial: lipaza B din *Candida antarctica*, imobilizată pe rășină acrilică (Novozyme 435) și lipaza B din *Candida antarctica* imobilizată pe rășină microporoasă schimbătoare de ioni (GF-CalB-IM). În paralel, s-au realizat reacții și în prezența unui catalizator chimic: 2-etilhexanoat de staniu (II) ( $\text{SnOct}_2$ ). În toate experimentele s-a adăugat un exces de 0,5 M de 1,6-hexanediol față de cantitatea totală a DMFDC și DMI exprimată în moli. Reacțiile s-au realizat la 80°C, timp de 24 h. Datorită evaporării parțiale a solventului, în experimentele de timp de reacție volumul initial de solvent s-a re stabilit prin completare cu o nouă cantitate de solvent. La sfârșitul reacției, amestecul polimeric rezultat a fost dizolvat în cloroform, iar enzima a fost filtrată. Solventul și materiile prime nereacționate au fost îndepărtate prin evaporare în etuvă la 50°C, sub vid, rezultând astfel un precipitat alb, care a fost analizat prin MALDI-TOF MS, RMN, FT-IR, TG și DSC. Randamentele de reacție au fost calculate raportând masa polimerică obținută la masa totală a reactanților introduși în reacție, obținându-se între 70 și 85% în cazul raportului molar DMFDC:DMI=2:1, 60-70% pentru raportul echimolar între reactanți, 50-60% pentru un raport molar DMFDC:DMI=1:2.

#### 3.4.2. Studiul reacției de poliesterificare în timp

În vederea investigării reacției de polimerizare în timp a fost selectată sinteza terpolimerilor la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5, utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă, raportat la masa totală de monomeri), în intervalul de timp 4 h - 72 h. Terpolimerii obținuți au fost analizați prin analiza MALDI TOF-MS.

#### 3.4.3. Studiul reutilizării biocatalizatorului

Eficiența biocatalizatorului GF-CalB-IM a fost investigată în 5 cicluri consecutive de sinteză. Reacțiile au fost efectuate timp de 24 h, la temperatura de 80°C, la un raport molar ECL:5OH2FA=2:1. După fiecare ciclu de sinteză, enzima imobilizată a fost separată prin filtrare, spălată de trei ori cu tetrahidrofuran, iar după evaporarea solventului, a fost utilizată într-un nou ciclu de sinteză. Producții de reacție au fost analizați prin analiza MALDI-TOF MS.

### 3.5. Sinteza chimică a unor copolimeri obținuți din $\epsilon$ -caprolactonă și hidroxi-acizi grași

Sinteza chimică a copolimerilor  $\epsilon$ -caprolactonei (ECL) cu hidroxi-acizi grași (HFA) s-a realizat la mai multe rapoarte molare, în intervalul de temperatură 90-115°C. Pentru rapoartele molare ECL:HFA=1:1 și 2:1 s-a adăugat 1 mL toluen, ca mediu de reacție. Reacțiile s-au efectuat sub agitare magnetică la 400 rpm, timp de 24 h, în prezență de 2-etilhexanoat de staniu (II) ( $\text{SnOct}_2$ ). Amestecul de reacție s-a dizolvat în THF, uscat la 25°C, rezultând un solid alb, care a fost analizat prin spectroscopie FT-IR, MALDI TOF-MS, spectroscopie RMN și analiză termică.

### 3.6. Degradarea polimerilor

#### 3.6.1. Degradarea enzimatică

Probele s-au formulat sub formă de discuri cu diametrul de 1,3 cm și grosimea de 1 mm, utilizând o presă hidraulică manuală. Probele au fost introduse în recipiente individuale și incubate la 37°C în soluție apoasă de tampon fosfat (pH=7,4) ce conținea 0,02% azidă de sodiu ( $\text{NaN}_3$ ; agent anti-mucegai și antibacterian pentru a evita proliferarea bacteriană) și 0,02% lipază din pancreas de porc. Probele au fost filtrate, tamponate cu hârtie de filtru, uscate la temperatura camerei într-un exicator timp de 24 h și ulterior cântărite la diferite intervale de timp. Gradul de degradare s-a evaluat prin pierderea de masă, calculată cu formula:

$$W = \frac{W_0 - W_t}{W_0} \cdot 100 \quad (3.5)$$

unde  $W_0$  este masa inițială a discului, iar  $W_t$  reprezintă masa discului la timpul  $t$ . S-au realizat experimente control pentru fiecare probă prin incubare în soluție apoasă de tampon fosfat care nu conținea enzimă.

Produșii rezultați în urma degradării enzimatică au fost extrași de trei ori cu acetat de etil, iar compoziția lor a fost evaluată prin MALDI TOF-MS.

#### 3.6.2. Degradarea microbiană

Probele au fost formulate, cu ajutorul unei prese hidraulice manuale, sub formă de discuri cu diametrul de 1,3 cm și grosimea de 1 mm. Ulterior au fost introduse în recipiente individuale și incubate la 30°C în mediul de cultură în care a fost introdus câte 1 mL inocul de cultură microbiană mixtă, obținută prin prelevare din râul Bega, jud. Timiș, România. Mediul de cultură utilizat este Geloză simplă (*Plate count agar*) având următoarea compoziție / 100 mL de apă: 0,5% peptonă, 0,25% extract de drojdie, 0,1% glucoză, 1,5% agar.

Probele au fost filtrate și tamponate cu hârtie de filtru, iar apoi uscate la temperatura camerei timp de 24 h, într-un exicator. Ulterior, au fost cântărite la intervale de timp prestabilite. Pierderea de masă a fost calculată cu formula (3.5).

Produșii rezultați în urma degradării enzimatică au fost extrași de trei ori cu acetat de etil, iar compoziția lor a fost evaluată prin MALDI TOF-MS.

### 3.7. Modelarea moleculară

Calculule de optimizare geometrică pentru toate tipurile de polimeri obținuți au fost efectuate utilizând pachetul software HyperChem prin metodele MM+, mecanică moleculară, și PM3, semi-empirică. Toate structurile posibile au fost create cu ajutorul pachetului HyperChem, fiind optimizate inițial prin metoda de mecanică cuantică MM+. Structurile optimizate au fost utilizate ulterior în calcule de optimizare geometrică cu metoda semi-empirică PM3/RHF, utilizând ca algoritm criteriul Polak-Ribiere, cu un gradient RMS (root mean square) de 0,01 kcal/mol. Pe baza rezultatelor obținute au fost calculate: entalpiile de formare, diferența de energie dintre orbitalii HOMO și LUMO, potențialul chimic și duritatea absolută.

Diferența de energie HOMO-LUMO a fost calculată utilizând formula:

$$\Delta E = E_L - E_H \quad (3.6)$$

unde  $E_L$  este energia celui mai jos orbital neocupat (LUMO) și  $E_H$  este energia celui mai înalt orbital ocupat (HOMO).

Duritatea absolută și potențialul chimic au fost calculate conform teoremei lui Koopman:

$$\eta = (E_L - E_H) / 2 \quad (3.7)$$

$$\mu = (E_L + E_H) / 2 \quad (3.8)$$

unde  $\eta$  este duritatea absolută, iar  $\mu$  reprezintă potențialul chimic.

## 4. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII ORIGINALE

Teza de doctorat cuprinde rezultatele cercetărilor experimentale pentru sinteza unor poliesteri utilizând materii prime regenerabile și caracterizarea acestora prin diferite tehnici, evaluarea proprietăților termice, studiul de biodegradabilitate a produșilor de reacție și investigarea stabilității poliestерilor prin modelare moleculară.

Obiectivele tezei de doctorat au fost îndeplinite, rezultând următoarele concluzii:

1. Studiul de literatură, prezentat în prima parte a tezei de doctorat, a arătat importanța biocatalizei în sinteza oligo și poliestерilor, prin următoarele aspecte:

- Sinteza unor noi materiale polimerice cu proprietăți specifice este necesară pentru aplicații în domeniul medical și alimentar;
- Materiile prime regenerabile pot funcționa ca monomeri în sinteza polimerilor;
- Utilizarea enzimelor reprezintă o alternativă ecologică a catalizatorilor chimici pentru sinteza polimerilor;
- Poliestерii ce conțin monomeri din resurse regenerabile au fost utilizați în domenii precum biomedicina, industria alimentară, în obținerea elastomerilor și a rășinilor.

2. S-au obținut copoliesteri liniari și ciclici utilizând  $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroximetil-2-furoic în cataliză enzimatică.

2.1. Analizele MALDI TOF-MS au demonstrat formarea oligoesterilor de  $\epsilon$ -caprolactonă în care au fost inserați una sau mai multe unități de acid 5-hidroximetil-2-furoic.

2.2. Au fost testate 3 lipaze imobilizate, disponibile comercial, cea mai eficientă fiind lipaza GF-CalB-IM.

2.3. Temperatura optimă pentru formarea poliestерilor conținând  $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroximetil-2-furoic cu mase moleculare medii ridicate a fost determinată ca fiind 80°C.

2.4. Prezența apei în sistem are un efect negativ asupra formării poliestерilor cu mase moleculare ridicate.

2.5. Spectroscopia bidimensională HMBC-RMN a confirmat formarea legăturii esterice dintre acidul 6-hidroxihexanoic (provenit din  $\epsilon$ -caprolactonă) și acidul 5-hidroximetil-2-furoic.

2.6. Stabilitatea termică a oligoesterilor a fost studiată prin termogravimetrie, obținându-se un compus mai puțin stabil decât poli( $\epsilon$ -caprolactona), cu pierderi de masă majore în intervalul de temperatură 200-300°C.



2.7. Reutilizarea biocatalizatorului în 4 cicluri de reacție a condus la valori mai mici ale maselor moleculare medii, însă nu și a conținutului relativ de copoliesteri.

2.8. Sinteza copoliesterilor în sistem continuu s-a realizat cu succes în *terț*-butanol, fiind un solvent potrivit pentru solubilizarea acidului 5-hidroximetil-2-furoic, în același timp compatibil cu lipazele ca mediu de reacție.

3. A fost realizată pentru prima dată sinteza enzimatică a terpolimerilor din dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol.

3.1. Au fost testate 2 enzime imobilizate: Novozyme 435 și GF-CalB-IM, disponibile comercial, rezultate mai bune obținându-se pentru biocatalizatorul GF-CalB-IM.

3.2. Sinteza enzimatică a terpolimerilor utilizând lipaze imobilizate a fost mult mai eficientă decât sinteza terpolimerilor utilizând un catalizator metalic (2-etilhexanoat de staniu (II)).

3.3. S-a realizat optimizarea reacțiilor investigând doi parametri: raportul molar dintre reactanți și concentrația biocatalizatorului, 5% biocatalizator (% de masă, raportat la masa totală de monomeri) și raportul molar DMFDC:DMI=2:1 au fost alese ca fiind ideale pentru sinteza terpolimerilor.

3.4. Timpul de reacție optim în vederea obținerii terpolimerilor cu mase moleculare medii ridicate și un conținut mare de terpolimeri a fost demonstrat a fi 24 h.

3.5. A fost demonstrată posibilitatea reutilizării enzimei imobilizate GF-CalB-IM în mai multe cicluri de reacție, însă valorile maselor moleculare medii ale terpolimerilor au scăzut.

3.6. Formarea terpolimerilor a fost demonstrată prin tehnica MALDI TOF-MS și prin spectroscopia RMN.

3.7. Proprietățile termice ale terpolimerilor au fost studiate prin TG și DSC, stabilitatea termică a terpolimerilor fiind mult peste stabilitatea monomerilor.

4. Sinteza oligoesterilor  $\epsilon$ -caprolactonei cu hidroxi-acizi grași a fost realizată în cataliză chimică, utilizând 2-etilhexanoat de staniu (II).

4.1. Formarea oligoesterilor liniari și ciclici a fost dovedită prin MALDI TOF-MS și spectroscopie RMN.

4.2. A fost investigată influența temperaturii și a raportului molar ECL:HFA asupra maselor moleculare medii ale oligoesterilor obținuți.

4.3. Structura poliesterilor a fost elucidată prin spectrul bidimensional HMBC-RMN.

4.4. Stabilitatea termică a copoliesterilor a fost demonstrată prin termogravimetrie, comparativ cu homopolimerul PCL.

5. Biodegradabilitatea poliesterilor sintetizați a fost investigată în prezența lipazei din pancreas de porc și în prezența microorganismelor.

5.1. Dintre poliesterii sintetizați cea mai bună capacitate de degradare în prezența lipazei a prezentat oligoesterul obținut din  $\epsilon$ -caprolactonă și acid 5-hidroximetil-2-furoic. Biodegradabilitatea homopolimerului PCL și terpolimerului a fost foarte redusă.

5.2. Microorganismele s-au dovedit eficiente în studiul de degradare al poliesterilor sintetizați, mai puțin pentru PCL și terpolimer.

6. Stabilitatea poliesterilor a fost determinată prin modelare moleculară.

6.1. Conform calculelor teoretice structura cea mai stabilă a poliesterilor  $\epsilon$ -caprolactonei cu acid 5-hidroximetil-2-furoic este alcătuită din 8 unități (4 unități de ECL și 4 unități de 5OH2FA).

6.2. Calculele cuantochimice realizate pe structurile posibile ale terpolimerilor corelează cu datele obținute din MALDI TOF-MS și RMN, unitatea terminală cea mai probabilă fiind itaconat.

6.3. Modelarea moleculară a homopolimerilor conținând hidroxi-acizi grași și ECL a arătat stabilitatea mărită a homopolimerului 12HSA, în timp ce homopolimerul PCL este cel mai puțin stabil.

6.4. Stabilitatea poliesterilor liniari și ciclici ai ECL cu hidroxi-acizi grași crește în ordinea: RCA\_ECL < 16HHDA\_ECL < 12HSA\_ECL.

## CONTRIBUȚII ORIGINALE

1. A fost realizată sinteza pe cale enzimatică a unui număr mare de noi copolimeri și terpolimeri, utilizând materii prime din resurse regenerabile:  $\epsilon$ -caprolactonă, acid 5-hidroximetil-2-furoic, dimetil 2,5-furandicarboxilat, dimetil itaconat și 1,6-hexandiol, iar structura produșilor sintetizați a fost demonstrată prin tehnici moderne ca spectroscopia 2D RMN și spectrometria de masă MALDI TOF-MS.

2. Acidul 5-hidroximetil-2-furoic a fost utilizat în premieră ca materie primă pentru sinteza oligoesterilor prin căile „chimiei verzi”.

3. Dintre cei trei biocatalizatori comerciali pe bază de lipaze imobilizate investigați pentru aceste reacții, cel mai eficient s-a dovedit preparatul de la GenoFocus (GF-CaIB-IM), care a fost utilizat în premieră în reacții de poliesterificare, iar activitatea sa a fost superioară biocatalizatorului utilizat în cele mai multe aplicații industriale, Novozyme 435.

4. Au fost stabilite condițiile optime de reacție pentru sinteza noilor oligoesteri, studiindu-se influența temperaturii, efectul activității apei și evoluția reacțiilor în timp.

5. Stabilitatea operațională pe termen lung a biocatalizatorului GF-CaIB-IM în reacții de poliesterificare a fost demonstrată prin utilizarea cu succes a acestuia în multiple cicluri de reacție în sistem discontinuu.

6. A fost demonstrată pentru prima dată posibilitatea sintezei biocatalizate a unor copolimeri în proces continuu, folosind un reactor tip coloană cu start fix de lipază imobilizată.

7. Pe baza spectrului bidimensional HMBC-RMN, a fost demonstrată selectivitatea lipazei pentru carbonul carbonilic mai apropiat de gruparea metilenică și poziția terminală a itaconatului în lanțul polimeric al terpolimerilor sintetizați.

8. Un număr de 3 oligoesteri ai  $\epsilon$ -caprolactonei cu hidroxi-acizi grași au fost sintetizați pentru prima dată prin cataliză chimică, folosind 2-etilhexanoat de staniu (II) și a fost optimizată influența raportului molar al reactanților și a temperaturii de reacție. Prezența unor lanțuri polimerice de  $\epsilon$ -caprolactonă în care au fost inserate una, două sau mai multe unități de hidroxi-acid gras a fost demonstrată prin MALDI TOF-MS și RMN.

9. Biodegradabilitatea copolimerilor și terpolimerilor sintetizați a fost evaluată și demonstrată prin utilizarea unei lipaze de origine animală și a unui consorțiu de microorganisme din mediu natural.

10. Stabilitatea oligoesterilor sintetizați a fost evaluată și prin calcule teoretice (modelare moleculară), pentru structuri posibile cu un număr prestabilit de unități monomerice. Rezultatele teoretice au fost în concordanță cu cele experimentale, atât în ceea ce privește stabilitatea, cât și poziția unor anumite unități monomerice în catena poliesterică.

Rezultatele cercetărilor realizate în cadrul acestei teze au fost valorificate prin publicarea a 3 lucrări științifice în reviste internaționale cotate ISI (Pure and Applied Chemistry, Biotechnology Journal), factorul de impact însumat fiind 14,095 și publicarea a 5 lucrări științifice sub formă de rezumat în volumele unor manifestări științifice internaționale.

## BIBLIOGRAFIE

- [1] S. Pathak, C. L. R. Sneha, B. B. Mathew, Bioplastics: its timeline based scenario & challenges, *J. Polym. Biopolym. Phys. Chem.*, **2014**, 2(4), 84-90.
- [2] S. M. Emadian, T. T. Onay, B. Demirel, Biodegradation of bioplastics in natural environments, *Waste Manage.*, **2017**, 59, 526-536.
- [3] R. Scalenghe, Resource or waste? A perspective of plastics degradation in soil with a focus on end-of-life options, *Heliyon*, **2018**, 4(12), e00941.
- [4] B. D. Ribeiro, M. A. Z. Coelho, A. Machado de Castro, Principles of green chemistry and white biotechnology, in *White biotechnology for sustainable chemistry*, M. A. Z. Coelho, B. D. Ribeiro (Eds.), The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2016.
- [5] B. A. de Marco, B. S. Rechelo, E. G. Tócoli, A. C. Kogawa, H. R. N. Salgado, Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review, *Saudi Pharm. J.*, **2019**, 27, 1-8.
- [6] European bioplastics, nova-Institute, <https://www.european-bioplastics.org/market/>, accesat 20.01.2019.
- [7] R. Holic, H. Yazawa, H. Kumagai, H. Uemura, Engineered high content of ricinoleic acid in fission yeast *Schizosaccharomyces pombe.*, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2012**, 95(1), 179-187.
- [8] K. R. Kim and D. K. Oh, Production of hydroxy fatty acids by microbial fatty acid-hydroxylation enzymes, *Biotechnol. Adv.*, **2013**, 31(8), 1473-1485.
- [9] Joo Y., K. W. Jeong, S. J. Yeom, Y. S. Kim, Y. Kim, D. K. Oh, Biochemical characterization and FAD-binding analysis of oleate hydratase from *Macrococcus caseolyticus*, *Biochimie*, **2012**, 94(3), 907-915.
- [10] A. Volkov A., A. Liavonchanka, O. Kamneva, T. Fiedler, C. Goebel, B. Kreikemeyer, I. Feussner, Myosin cross-reactive antigen of *Streptococcus pyogenes* M49 encodes a fatty acid double bond hydratase that plays a role in oleic acid detoxification and bacterial virulence, *J. Biol. Chem.*, **2010**, 285(14), 10353-10361.
- [11] E. Rosberg-Cody, A. Liavonchanka, C. Göbel, R. P. Ross, O. O'Sullivan, G. F. Fitzgerald, I. Feussner, C. Stanton, Myosin-cross-reactive antigen (MCRA) protein from *Bifidobacterium breve* is a FAD-dependent fatty acid hydratase which has a function in stress protection, *BMC Biochem.*, **2011**, 12:9.
- [12] M. L. J. Tschan, E. Brulé, P. Haquettea, C. M. Thomas, Synthesis of biodegradable polymers from renewable resources, *Polym. Chem.*, **2012**, 3, 836-851.
- [13] J. C. Ronda, M. Galia, G. Lligadas, V. Cadiz, Vegetable oils as platform chemicals for polymer synthesis, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2011**, 113(1), 46-58.
- [14] V. K. Bajpai, H. R. Kim, C. T. Hou, S. C. Kang, Bioconverted products of essential fatty acids as potential antimicrobial agents, *N. Biotechnol.*, **2009**, 26(3-4), 122-130.
- [15] C. T. Hou, Biotechnology for fats and oils: new oxygenated fatty acids, *N. Biotechnol.*, **2009**, 26(1-2), 2-10.
- [16] S. Paul, C. T. Hou, S. C. Kang,  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activities of 10-hydroxy-8(E)-octadecenoic acid: an intermediate of bioconversion of oleic acid to 7,10-dihydroxy-8(E)-octadecenoic acid, *N. Biotechnol.*, **2010**, 27(4), 419-423.
- [17] J. P. Douliez, Cutin and suberin monomers are membrane perturbants, *J. Colloid Interf. Sci.*, **2004**, 271, 507-510.
- [18] P. E. Kolattukudy, Polyesters in higher plants, *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, **2001**, 71, 1-49.

- [19] J.-H. Seo, S.-M. Lee, J. Lee, J.-B. Park, Adding value to plant oils and fatty acids: Biological transformation of fatty acids into  $\omega$ -hydroxycarboxylic,  $\alpha,\omega$ -dicarboxylic, and  $\omega$ -aminocarboxylic acids, *J. Biotechnol.*, **2015**, 216, 158-166.
- [20] A. K. Maskaev, N. K. Mankovskaya, I. V. Lendel, V. T. Fedorovskii, E. I. Simurova, V. N. Terenteva, Preparation of 12-hydroxystearic acid, the raw material for plastic greases, *Chem. Technol. Fuels Oils*, **1971**, 7(2), 109-112.
- [21] H. Mutlu and M. A. R. Meier, Castor oil as a renewable resource for the chemical industry, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2010**, 112, 10-30.
- [22] D. S. Ogunniyi, Castor oil: A vital industrial raw material, *Biores. Technol.*, **2006**, 97(9), 1086-1091.
- [23] D. Jöbstl, T. Husøy, J. Alexander, T. Bjellaas, E. Leitner, M. Murkovic, Analysis of 5-hydroxymethyl-2-furoic acid (HMFA) the main metabolite of alimentary 5-hydroxymethyl-2-furfural (HMF) with HPLC and GC in urine, *Food Chem.*, **2010**, 123(3), 814-818.
- [24] E.-S. Kang, D. W. Chae, B. Kim, Y. G. Kim, Efficient preparation of DHMF and HMFA from biomass-derived HMF via a Cannizzaro reaction in ionic liquids, *J. Ind. Eng. Chem.*, **2012**, 18, 174-177.
- [25] J. Du, H. Fang, H. Qu, J. Zhang, X. Duan, Y. Yuan, Fabrication of supported Au-CuOx nanohybrids by reduction-oxidation strategy for efficient oxidative esterification of 5-hydroxymethyl-2-furfural into dimethyl furan-2,5-dicarboxylate, *Appl. Catal. A*, **2018**, 567, 80-89.
- [26] T. Robert and S. Friebel, Itaconic acid – a versatile building block for renewable polyesters with enhanced functionality, *Green Chem.*, **2016**, 18, 2922-2934.
- [27] Y.-C. Joo, S. K. You, S. K. Shin, Y. J. Ko, K. H. Jung, S. A. Sim, S. O. Han, Bio-based production of dimethyl itaconate from rice wine waste-derived itaconic acid, *Biotechnol. J.*, **2017**, 12, 1700114.
- [28] S. M. Thomas, R. DiCosimo, V. Nagarajan, Biocatalysis: applications and potentials for the chemical industry, *Trends Biotechnol.*, **2002**, 20(6), 238-242.
- [29] A. M. Youssef and S. M. El-Sayed, Bionanocomposites materials for food packaging applications: Concepts and future outlook, *Carbohydr. Polym.*, **2018**, 193, 19-27.
- [30] T. K. Dash and V. B. Konkimalla, Poly- $\epsilon$ -caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review, *J. Control. Release*, **2012**, 158(1), 15-33.
- [31] P. Maudens, O. Jordan, E. Allémann, Recent advances in intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy, *Drug Discovery Today*, **2018**, 23(10), 1761-1775.
- [32] M. Cadenaro, T. Maravic, A. Comba, A. Mazzoni, L. Fanfoni, T. Hilton, J. Ferracane, L. Breschi, The role of polymerization in adhesive dentistry, *Dent. Mater.*, **2019**, 35(1), e1-e22.
- [33] V. Kumar, Y. Kumar Bhardwaj, S. Sabharwal, Coating characteristics of electron beam cured bisphenol A diglycidyl ether diacrylate resin containing 1,6-hexanediol diacrylate on wood surface, *Prog. Org. Coat.*, **2006**, 55(4), 316-323.
- [34] S. L. Kwolek, P. W. Morgan. Preparation of polyamides, polyurethanes, polysulfonamides, and polyesters by low temperature solution polycondensation, *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, **1964**, 2, 2693-2703.
- [35] A. Gandini, T. M. Lacerda, A. J. F. Carvalho, E. Trovatti, Progress of polymers from renewable resources: furans, vegetable oils and polysaccharides, *Chem. Rev.*, **2015**, 116, 1637-1669.
- [36] K. Pang, R. Kotek, A. Tonelli, Review of conventional and novel polymerization processes for polyesters, *Polym. Sci.*, **2006**, 31, 1009-1037.

- [37] H. Seyednejad, A. H. Ghassemi, C. F. van Nostrum, T. Vermonden, W. E. Hennink, Functional aliphatic polyesters for biomedical and pharmaceutical applications, *J. Control. Release*, **2011**, 152, 168-176.
- [38] Y. Ma, U. S. Agarwal, D. J. Sikkema, P. J. Lemstra, Solid-state polymerization of PET: influence of nitrogen sweep and high vacuum, *Polymer*, **2003**, 44(15), 4085-4096.
- [39] C. K. Williams, Synthesis of functionalized biodegradable polyesters, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, 36, 1573-1580.
- [40] G. Cama, D. E. Mogosanu, A. Houben, P. Dubruel, Synthetic biodegradable medical polyesters, in Science and principles of biodegradable and bioresorbable medical polymers, X. Zhang (Ed.), **2017**, 79-105.
- [41] S. Lenoir, R. Riva, X. Lou, C. Detrembleur, R. Jérôme, P. Lecomte, Ring-opening polymerization of  $\alpha$ -chloro- $\epsilon$ -caprolactone and chemical modification of poly( $\alpha$ -chloro- $\epsilon$ -caprolactone) by atom transfer radical processes, *Macromolecules*, **2004**, 37, 4055-4061.
- [42] R. Riva, S. Schmeits, C. Jérôme, R. Jérôme, P. Lecomte, Combination of ring-opening polymerization and "click chemistry": toward functionalization and grafting of poly( $\epsilon$ -caprolactone), *Macromolecules*, **2007**, 40, 796-803.
- [43] R. Riva, S. Schmeits, F. Stoffelbach, C. Jerome, R. Jerome, P. Lecomte, Combination of ring-opening polymerization and "click" chemistry towards functionalization of aliphatic polyesters, *Chem. Commun.*, **2005**, 5334-5336.
- [44] S. Gautier, V. Aloia, O. Halleux, M. Mazza, P. Lecomte, R. Jérôme, Amphiphilic copolymers of  $\epsilon$ -caprolactone and  $\gamma$ -substituted  $\epsilon$ -caprolactone, synthesis and functionalization of poly(D,L-lactide) nanoparticles, *J. Biomat. Sci. polym. E.*, **2003**, 14, 63-85.
- [45] S. E. Habnoui, V. Darcos, J. Coudane, Synthesis and ring opening polymerization of a new functional lactone,  $\alpha$ -iodo- $\epsilon$ -caprolactone: a novel route to functionalized aliphatic polyesters, *Macromol. Rapid. Comm.*, **2009**, 30, 165-169.
- [46] X. Lou, C. Detrembleur, P. Lecomte, R. Jérôme, Living ring-opening (co)polymerization of 6,7-dihydro-2(5H)-oxepinone into unsaturated aliphatic polyesters, *Macromolecules*, **2001**, 34, 5806-5811.
- [47] M. Liu, N. Vladimirov, J.M.J. Frechet, A new approach to hyperbranched polymers by ring-opening polymerization of an AB monomer: 4-(2-hydroxyethyl)- $\epsilon$ -caprolactone, *Macromolecules*, **1999**, 32, 6881-6884.
- [48] M. Trollsås, V. Y. Lee, D. Mecerreyes, P. Lowenhielm, M. Moller, R. D. Miller, J. L. Hedrick, Hydrophilic aliphatic polyesters: design, synthesis, and ring-opening polymerization of functional cyclic esters, *Macromolecules*, **2000**, 33, 4619-4627.
- [49] D. Mecerreyes, J. Humes, R. D. Miller, J. L. Hedrick, C. Detrembleur, P. Lecomte, R. Jérôme, J. San Roman, First example of an unsymmetrical difunctional monomer polymerizable by two living/controlled methods, *Macromol. Rapid Comm.*, **2000**, 21, 779-784.
- [50] D. Tian, P. Dubois, C. Grandfils, R. Jerome, Ring-opening polymerization of 1,4,8-trioxaspiro[4.6]-9-undecanone: a new route to aliphatic polyesters bearing functional pendent groups, *Macromolecules*, **1997**, 30, 406-409.
- [51] D. Tian, O. Halleux, P. Dubois, R. Jerome, R. Sobry, G. Van den Bossche, Poly(2-oxepane-1,5-dione): a highly crystalline modified poly( $\epsilon$ -caprolactone) of a high melting temperature, *Macromolecules*, **1998**, 31, 924-927.
- [52] A. Mahmud, X.-B. Xiong, A. Lavasanifar, Novel self-associating poly(ethyleneoxide)-block-poly( $\epsilon$ -caprolactone) block copolymers with functional side groupson the polyester block for drug delivery, *Macromolecules*, **2006**, 39, 9419-9428.

- [53] J. Yan, Y. Zhang, Y. Xiao, Y. Zhang, M. Lang, Novel poly( $\epsilon$ -caprolactone)s bearing amino groups: synthesis, characterization and biotinylation, *React. Funct. Polym.*, **2010**, 70, 400-407.
- [54] R. A. Gross, M. Ganesh, W. Lu, Enzyme-catalysis breathes new life into polyester condensation polymerizations, *Trends Biotechnol.*, **2010**, 28(8), 435-443.
- [55] S. Kobayashi, A. Makino, Enzymatic polymer synthesis: An opportunity for green polymer chemistry, *Chem. Rev.*, **2009**, 109(11), 5288-5353.
- [56] H. Uyama, S. Kobayashi, Lipase-catalyzed polymerization of divinyl adipate with glycols to polyesters, *Chem. Lett.*, **1994**, 24, 1687-1690.
- [57] Y. Y. Linko, Z. L. Wang, J. Seppala, Lipase-catalyzed synthesis of poly(1,4-butylsebacate) from sebacic acid or its derivatives with 1,4-butanediol, *J. Biotechnol.*, **1995**, 40, 133-138.
- [58] S. Okumara, M. Iwai, T. Tominaga, Synthesis of ester oligomer by *Aspergillus niger* lipase, *Agric. Biol. Chem.*, **1984**, 48, 2805-2813.
- [59] A. L. Margolin, J. Y. Crennee, A. M. Klibanov, Stereoselective oligomerizations catalyzed by lipases in organic solvents, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1607-1610.
- [60] S. Kobayashi, H. Uyama, S. Namekawa, In vitro biosynthesis of polyesters with isolated enzymes in aqueous systems and organic solvents, *Polym. Degrad. Stab.*, **1998**, 59, 195-201.
- [61] H. Ebata, K. Toshima, S. Matsumura, Lipase-catalyzed synthesis and curing of high-molecular-weight polyricinoleate, *Macromol. Biosci.*, **2007**, 7, 798-803.
- [62] F. Binns, S. M. Roberts, A. Taylor, C. F. Williams, Enzymatic polymerization of an unactivated diol/diacids system, *J. Chem. Soc. Perkins Trans.*, **1993**, 1, 899-904.
- [63] J. S. Wallace, C. J. Morrow, Biocatalytic synthesis of polymers. II. Preparation of [AA-BB]<sub>x</sub> polyesters by porcine pancreatic lipase catalyzed transesterification in anhydrous, low polarity organic solvents, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **1989**, 27, 3271-3284.
- [64] Z. Jedliski, M. Kowalczyk, G. Adamus, W. Sikorska, J. Rydz, Novel synthesis of functionalized poly(3-hydroxybutanoic acid) and its copolymers, *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25, 247-253.
- [65] R. V. Chaudhary, B. M. Bhanage, R. M. Deshpande, H. Delmas, Enhancement of interfacial catalysis in a biphasic system using catalyst-binding ligands, *Nature*, **1995**, 373, 501-503.
- [66] H. Azim, A. Dekhterman, Z. Jiang, R. A. Gross, *Candida antarctica* lipase B-catalyzed synthesis of poly(butylene succinate): shorter chain building blocks also work, *Biomacromolecules*, **2006**, 7, 3093-3097.
- [67] Y. Yang, W. Lu, X. Zhang, W. Xie, M. Cai, R. Gross, Two-step biocatalytic route to biobased functional polyesters from  $\omega$ -carboxy fatty acids and diols, *Biomacromolecules*, **2010**, 11, 259-268.
- [68] B. Sharma, A. Azim, H. Azim, R. A. Gross, Enzymatic synthesis and solid-state properties of aliphatic polyesteramides with polydimethylsiloxane blocks, *Macromolecules*, **2007**, 40, 7919-7927.
- [69] D. Juais, A. Naves, C. Li, R. Gross, L. Catalan, Isosorbide polyesters from enzymatic catalysis, *Macromolecules*, **2010**, 43, 10315-10319.
- [70] S. Warwel, J. Tillack, C. Demes, M. Kunz, Polyesters by lipase-catalyzed polycondensation of unsaturated and epoxidized long-chain dicarboxylic acid methyl esters with diols, *J. Polym. Sci. Part. B Polym. Phys.*, **2001**, 39, 1601-1609.
- [71] A. S. Kulshrestha, W. Gao, R. Gross, Glycerol copolyesters: control of branching and molecular weight using a lipase catalyst, *Macromolecules*, **2005**, 38, 3193-3204.



- [72] J. Hu, W. Gao, A. Kulshrestha, R. Gross, Sweet polyesters: lipase-catalyzed condensation polymerizations of alditols, *Macromolecules*, **2006**, 39, 6789-6792.
- [73] K. F. Brandstadt, T. H. Lane, R. A. Gross, Enzyme catalyzed organosilicon esters and amides, US 7205373, Midland, MI, US, (Brooklyn, NY,US): Dow Corning Corporation, Polytechnic University, **2007**.
- [74] A. S. Kulshrestha, W. Gao, H. Y. Fu, R. A. Gross, Synthesis and characterization of branched polymers from lipase-catalyzed trimethylolpropane copolymerizations, *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 1794-1801.
- [75] M. A. J. Veld, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, Selective polymerization of functional monomers with Novozym 435, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **2007**, 45, 5968-5978.
- [76] A. Olsson, M. Lindstrom, T. Iversen, Lipase-catalyzed synthesis of an epoxy-functionalized polyester from the suberin monomer cis-9,10-epoxy-18-hydroxyoctadecanoic acid, *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 757-760.
- [77] M. Takwa, K. Hult, M. Martinelle, Single-step, solvent-free enzymatic route to  $\alpha,\omega$ -functionalized polypentadecalactone macromonomers, *Macromolecules*, **2008**, 41, 5230-5236.
- [78] Y. Poojari, A. S. Palsule, M. Cai, S. Clarson, R. A. Gross, Synthesis of organosiloxane copolymers using enzymatic polyesterification, *Eur. Polym. J.*, **2008**, 44, 4139-4145.
- [79] Z. Jiang, Lipase-catalyzed synthesis of aliphatic polyesters via copolymerization of lactone, dialkyl diester and diol, *Biomacromolecules*, **2008**, 9, 3246-3251.
- [80] M. Eriksson, L. Fogelstrom, K. Hult, E. Malmstrom, M. Johansson, S. Trey, M. Martinelle, Enzymatic one-pot route to telechelic polypentadecalactone epoxide: synthesis, UV curing and characterization, *Biomacromolecules*, **2009**, 10, 3108-3113.
- [81] M. Kato, K. Toshima, S. Matsumura, Direct enzymatic synthesis of polyester with free pendant mercapto groups, *Biomacromolecules*, **2009**, 10, 366-373.
- [82] H. Uyama, M. Kuwabara, T. Tsujimoto, S. Kobayashi, Enzymatic synthesis and curing of biodegradable epoxide-containing polyesters from renewable resources, *Biomacromolecules*, **2003**, 4, 211-215.
- [83] D. O'Hagan, N. A. Zaidi, Polymerisation of 10-hydroxydecanoic acid with the lipase from *Candida cylindracea*, *J. Chem. Soc. Perkins. Trans.*, **1993**, 1, 2389-2090.
- [84] D. O'Hagan, N. A. Zaidi, Enzyme-catalysed condensation polymerization of 11-hydroxyundecanoic acid with lipase from *Candida cylindracea*, *Polymer*, **1994**, 35, 3576-3578.
- [85] A. Douka, S. Vouyiouka, L.-M. Papaspyridi, C. D. Papaspyrides, A review on enzymatic polymerization to produce polycondensation polymers: The case of aliphatic polyesters, polyamides and polyesteramides, *Prog. Polym. Sci.*, **2018**, 79, 1-25.
- [86] S. Kobayashi, Recent developments in lipase-catalyzed synthesis of polyesters, *Macromol. Rapid Comm.*, **2009**, 30, 237-266.
- [87] P. Saunders and J. Brask, Improved immobilisation supports for *Candida antarctica* lipase B, in *Biocatalysis in polymer chemistry*, K. Loos (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**, pp. 65-81.
- [88] S. Kobayashi, Lipase-catalyzed polyester synthesis - A green polymer chemistry, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, **2010**, 86, 338-365.
- [89] S. Kobayashi, Green polymer chemistry: new methods of polymer synthesis using renewable starting materials, *Struct. Chem.*, **2017**, 28, 467-474.



- [90] Y. Jiang, A. J. J. Woortman, G. O. R. Alberda van Ekenstein, K. Loos, A biocatalytic approach towards sustainable furanic-aliphatic polyesters, *Polym. Chem.*, **2015**, 6(29), 5198-5211.
- [91] P. Lecomte, C. Jerome, Recent developments in ring opening polymerization of lactones, *Adv. Polym. Sci.*, **2012**, 245, 173-217.
- [92] D. Knani, A. L. Gutman, D. H. Kohn, Enzymatic polyesterification in organic media. Enzyme-catalyzed synthesis of linear polyesters. I. Condensation polymerization of linear hydroxyesters. II. Ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **1993**, 31(5), 1221-1232.
- [93] H. Uyama, S. Kobayashi, Enzymatic ring-opening polymerization of lactones catalyzed by lipase, *Chem. Lett.*, **1993**, 22(7), 1149-1150.
- [94] S. Kobayashi, Enzymatic polymerization, Encyclopedia of polymer science and technology, John Wiley & Sons Inc., **2011**, 1-73.
- [95] N. Miletić, K. Loos, R. A. Gross, Enzymatic polymerization of polyester, in Biocatalysis in polymer chemistry, K. Loos (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**, pp. 83-122.
- [96] S. Okumura, M. Iwai, Y. Tominaga, Synthesis of ester oligomer by *Aspergillus niger* lipase, *Agric. Biol. Chem.*, **1984**, 48(11), 2805-2808.
- [97] A. Kumar and R. A. Gross, *Candida antarctica* lipase B catalyzed polycaprolactone synthesis: Effects of organic media and temperature, *Biomacromolecules*, **2000**, 1(1), 133-138.
- [98] A. L. Sisson, D. Ekinici, A. Lendlein, The contemporary role of  $\epsilon$ -caprolactone chemistry to create advanced polymer architectures, *Polymer*, **2013**, 54(17), 4333-4350.
- [99] L. S. Naira, C. T. Laurencin, Biodegradable polymers as biomaterials, *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, 32(8-9), 762-798.
- [100] C. Ding, Z. Li, A review of drug release mechanisms from nanocarrier systems, *Mater. Sci. Eng. C*, **2017**, 76, 1440-1453.
- [101] X. Fan, Z. Wang, D. Yuan, Y. Sun, Z. Li, C. He, Novel linear-dendritic-like amphiphilic copolymers: synthesis and self-assembly characteristics, *Polym. Chem.*, **2014**, 5(13), 4069-4075.
- [102] X. Fan, Z. Li, X. J. Loh, Recent development of unimolecular micelles as functional materials and applications, *Polym. Chem.*, **2016**, 7(38), 5898-5919.
- [103] A. R. Webb, J. Yang, G. A. Ameer, Biodegradable polyester elastomers in tissue engineering, *Expert. Opin. Biol. Ther.*, **2004**, 4, 801-812.
- [104] J. C. Middleton, A. J. Tipton, Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, *Biomaterials*, **2000**, 21, 2335-2346.
- [105] E. D. Boland, B. D. Coleman, C. P. Barnes, D. G. Simpson, G. E. Wnek, G. L. Bowlin, Electrospinning polydioxanone for biomedical applications, *Acta Biomater.*, **2005**, 1, 115-123.
- [106] Z. Gan, H. Abe, Y. Doi, Biodegradable Poly(ethylene succinate) (PES). 1. Crystal growth kinetics and morphology, *Biomacromolecules*, **2000**, 1(4), 704-712.
- [107] J. Natarajan, S. Movva, G. Madras, K. Chatterjee, Biodegradable galactitol based crosslinked polyesters for controlled release and bone tissue engineering, Linear-dendritic block copolymer for drug and gene delivery, *Mater. Sci. Eng. C*, **2017**, 77, 534-547.
- [108] X. Fan, Y. Zhao, W. Xu, L. Li, Linear-dendritic block copolymer for drug and gene delivery, *Mater. Sci. Eng. C*, **2016**, 62, 943-959.
- [109] P. T. Wong, S. K. Choi, Mechanisms of drug release in nanotherapeutic delivery systems, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 3388-3432.

- [110] I. Armentano, M. Dottori, E. Fortunati, S. Mattioli, J. M. Kenny, Biodegradable polymer matrix nanocomposites for tissue engineering: A review, *Polym. Degrad. Stab.*, **2010**, 95, 2126-2146.
- [111] X. Zhang, B. H. Tan, Z. Li, Biodegradable polyester shape memory polymers: Recent advances in design, material properties and applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **2018**, 92, 1061-1074.
- [112] H. Öztürk Düşkünkorur, E. Pollet, V. Phalip, Y. Güvenilir, L. Avérous, Lipase catalyzed synthesis of polycaprolactone and clay-based nanohybrids, *Polymer*, **2014**, 55(7), 1648-1655.
- [113] Y. Poojari, J. S. Beemat, S. J. Clarson, Enzymatic synthesis of poly( $\epsilon$ -caprolactone): thermal properties, recovery, and reuse of lipase B from *Candida antarctica* immobilized on macroporous acrylic resin particles, *Polym. Bull.*, **2013**, 70(5), 1543-1552.
- [114] Y. Yang, Y. Ge, H. Zhao, W. Shi, Q. Li, Lipase-catalyzed synthesis of poly( $\epsilon$ -caprolactone) and characterization of its solid-state properties, *Biocat. Biotransf.*, **2011**, 29(6), 337-343.
- [115] F. Deng and R. A. Gross, Ring-opening bulk polymerization of epsilon-caprolactone and trimethylene carbonate catalyzed by lipase Novozym 435, *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25(1-3), 153-159.
- [116] Y. Mei, A. Kumar, R. Gross, Kinetics and Mechanism of *Candida antarctica* lipase b catalyzed solution polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone, *Macromolecules*, **2003**, 36 (15), 5530-5536.
- [117] Y. Mei, A. Kumar, R. A. Gross, Probing water-temperature relationships for lipase-catalyzed lactone ring-opening polymerizations, *Macromolecules*, **2002**, 35(14), 5444-5448.
- [118] A. Córdova, T. Iversen, K. Hult, Lipase-catalyzed formation of end-functionalized poly( $\epsilon$ -caprolactone) by initiation and termination reactions, *Polymer*, **1999**, 40(24), 6709-6721.
- [119] M. Hans, P. Gasteier, H. Keul, M. Moeller, Ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone by means of mono- and multifunctional initiators: Comparison of chemical and enzymatic catalysis, *Macromolecules*, **2006**, 39(9), 3184-3193.
- [120] C. Wu, Z. Zhang, C. Chen, F. He, R. Zhuo, Synthesis of poly( $\epsilon$ -caprolactone) by an immobilized lipase coated with ionic liquids in a solvent-free condition, *Biotechnol. Lett.*, **2013**, 35(10), 1623-1630.
- [121] C. Wu, Z. Zhang, F. He, R. Zhuo, Enzymatic synthesis of poly( $\epsilon$ -caprolactone) in monocationic and dicationic ionic liquids, *Biotechnol. Lett.*, **2013**, 35(6), 879-885.
- [122] H. Jingwen and G. Shengrong, Lipase-catalyzed synthesis and properties of thiol end-functionalized polycaprolactone and poly(ethylen glycol)-b-polycaprolactone, *Acta Poly. Sin.*, **2009**, 8, 796-802.
- [123] J. Hou and S. Guo, Lipase-catalyzed synthesis and properties of thiol end-functionalized polycaprolactone and poly(ethylene glycol)-b-polycaprolactone, *Acta Polym. Sin.*, **2009**, 009(8), 796-802.
- [124] S. Skaria, M. Smet, H. Frey, Enzyme-catalyzed synthesis of hyperbranched aliphatic polyesters, *Macromol. Rapid Commun.*, **2002**, 23(4), 292-296.
- [125] C. Hedfors, E. Östmark, E. Malmström, K. Hult, M. Martinelle, Thiol end-functionalization of poly( $\epsilon$ -caprolactone), catalyzed by *Candida antarctica* lipase B, *Macromolecules*, **2005**, 38(3), 647-649.
- [126] C. Wang, Y. Xiao, A. Heise, M. Lang, Organometallic and enzymatic catalysis for ring opening copolymerization of  $\epsilon$ -caprolactone and 4-methyl- $\epsilon$ -caprolactone, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2011**, 49(24), 5293-5300.

- [127] M. T. Hunley, N. Sari, K. L. Beers, Microstructure analysis and model discrimination of enzyme-catalyzed copolyesters, *ACS Macro Lett.*, **2013**, 2(5), 375-379.
- [128] M. T. Hunley, A. S. Bhangale, S. Kundu, P. M. Johnson, M. S. Waters, R. A. Gross, K. L. Beers, In situ monitoring of enzyme-catalyzed (co)polymerizations by Raman spectroscopy, *Polym. Chem.*, **2012**, 3(2), 314-318.
- [129] A. Kumar, B. Kalra, A. Dekhterman, R. A. Gross, Efficient ring-opening polymerization and copolymerization of  $\epsilon$ -caprolactone and  $\omega$ -pentadecalactone catalyzed by *Candida antarctica* lipase B, *Macromolecules*, **2000**, 33(17), 6303-6309.
- [130] K. A. Barrera-Rivera, A. Flores-Carreón, A. Martínez-Richa, Enzymatic ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone by a new lipase from *Yarrowia lipolytica*, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2008**, 109(2), 708-719.
- [131] K. A. Barrera-Rivera, Á. Marcos-Fernández, R. Vera-Graziano, A. Martínez-Richa, Enzymatic ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone by *Yarrowia lipolytica* lipase in ionic liquids, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2009**, 47(21), 5792-5805.
- [132] K. A. Barrera-Rivera and A. Martínez-Richa, Syntheses and characterization of aliphatic polyesters via *Yarrowia lipolytica* lipase biocatalysis, in Green polymer chemistry: Biocatalysis and materials II, H. N. Cheng, R. A. Gross, P. B. Smith (Eds.), Vol. 1144, American Chemical Society, Washington, DC, **2015**, pp. 59-68.
- [133] G. Sandoval, I. Rivera, K. A. Barrera-Rivera, A. Martínez-Richa, Biopolymer synthesis catalyzed by tailored lipases, *Macromol. Symp.*, **2010**, 289, 135-139.
- [134] S. Namekawa, S. Suda, H. Uyama, S. Kobayashi, Lipase-catalyzed ring-opening polymerization of lactones to polyesters and its mechanistic aspects, *Int. J. Biol. Macromol.*, **1999**, 25(1-3), 145-151.
- [135] S. Kobayashi, K. Takeya, S. Suda, H. Uyama, Lipase-catalyzed ring-opening polymerization of medium-size lactones to polyesters, *Macromol. Chem. Phys.*, **1998**, 199(8), 1729-1736.
- [136] F. Deng, K. S. Bisht, R. A. Gross, D. L. Kaplan, Chemoenzymatic synthesis of a multiarm poly(lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone), *Macromolecules*, **1999**, 32(15), 5159-5161.
- [137] Z. Zhang, F. He, R. Zhuo, Immobilized lipase on porous silica particles: Preparation and application for biodegradable polymer syntheses in ionic liquid at higher temperature, *J. Molec. Catal. B Enzym.*, **2013**, 94, 129-135.
- [138] M. Sobczak, Enzyme-catalyzed ring-opening polymerization of cyclic esters in the presence of poly(ethylene glycol), *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, 125(5), 3602-3609.
- [139] Q. Li, G. Li, F. Ma, Z. Zhang, B. Zheng, Y. Feng, Highly efficient ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone catalyzed by a recombinant *Escherichia coli* whole-cell biocatalyst, *Process Biochem.*, **2011**, 46(2), 477-481.
- [140] G. Li and Q. Li, Thermophilic esterase from the archaeon *Archaeoglobus fulgidus* physically immobilized on hydrophobic macroporous resin: A novel biocatalyst for polyester synthesis, *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **2011**, 16(6), 1201-1207.
- [141] S. K. Burgess, J. E. Leisen, B. E. Kraftschik, C. R. Mubarak, R. M. Kriegel, W. J. Koros, Chain mobility, thermal, and mechanical properties of poly(ethylene furanoate) compared to poly(ethylene terephthalate), *Macromolecules*, **2014**, 47, 1383-1391.

- [142] M. Jiang, Q. Liu, Q. Zhang, C. Ye, G. Zhou, A series of furanaromatic polyesters synthesized via direct esterification method based on renewable resources, *J. Appl. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2011**, 50, 1026-1036.
- [143] G. Z. Papageorgiou, V. Tsanaktsis, D. N. Bikiaris, Synthesis of poly(ethylene furandicarboxylate) polyester using monomers derived from renewable resources: thermal behavior comparison with PET and PEN, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, 16, 7946-7958.
- [144] Z. Jianhui, C. Jiali, X. Wenchun, C. Pin-Hsuan, M. Gazzano, M. Scandola, R. A. Gross, Poly(butylene 2,5-furandicarboxylate), a biobased alternative to PBT: Synthesis, physical properties, and crystal structure, *Macromolecules*, **2013**, 46, 796-804.
- [145] G. Z. Papageorgiou, V. Tsanaktsis, D. G. Papageorgiou, S. Exarhopoulos, M. Papageorgiou, D. N. Bikiaris, Evaluation of polyesters from renewable resources as alternatives to the current fossil-based polymers. Phase transitions of poly(butylene 2,5-furan-dicarboxylate), *Polymer*, **2014**, 55, 3846-3858.
- [146] J. Ma, X. Yu, J. Xu, Y. Pang, Synthesis and crystallinity of poly(butylene 2,5-furandicarboxylate), *Polymer*, **2012**, 53, 4145-4151.
- [147] J. Ma, Y. Pang, M. Wang, J. Xu, H. Ma, X. Nie, The copolymerization reactivity of diols with 2,5-furandicarboxylic acid for furan-based copolyester materials, *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 3457-3461.
- [148] G. Z. Papageorgiou, D. G. Papageorgiou, V. Tsanaktsis, D. N. Bikiaris, Synthesis of the bio-based polyester poly(propylene 2,5-furan dicarboxylate). Comparison of thermal behavior and solid state structure with its terephthalate and naphthalate homologues, *Polymer*, **2015**, 62, 28-38.
- [149] V. Tsanaktsis, E. Vouvoudi, G. Z. Papageorgiou, D. G. Papageorgiou, K. Chrysafis, D. Bikiaris, Thermal degradation kinetics and decomposition mechanism of polyesters based on 2,5-furandicarboxylic acid and low molecular weight aliphatic diols, *J. Anal. Appl. Pyrol.*, **2015**, 112, 369-378.
- [150] W. Zhou, X. Wang, B. Yang, B., Y. Xu, W. Zhang, Y. Zhang, J. Ji, Synthesis, physical properties and enzymatic degradation of bio-based poly(butylene adipate-co-butylene furandicarboxylate) copolyesters, *Polym. Degrad. Stab.*, **2013**, 98, 2177-2183.
- [151] M. Gomes, A. Gandini, A., A. J. D. Silvestre, B. Reis, Synthesis and characterization of poly(2,5-furan dicarboxylate)s based on a variety of diols, *J. Appl. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2011**, 49, 3759-3768.
- [152] E. de Jong, M. A. Dam, L. Sipos, and G.-J. M. Gruter, Furandicarboxylic acid (FDCA), a versatile building block for a very interesting class of polyesters, in *Biobased monomers, polymers, and materials*, P. B. Smith, R. A. Gross (Eds.), Vol. 1105, American Chemical Society, **2012**, pp. 1-13.
- [153] A. F. Sousa, C. Vilela, A. C. Fonseca, M. Matos, C. S. R. Freire, G. J. M. Gruter, J. F. J. Coelho, A. J. D. Silvestre, Biobased polyesters and other polymers from 2,5-furandicarboxylic acid: A tribute to furan excellency, *Polym. Chem.*, **2015**, 6, 5961-5983.
- [154] R. J. I. Knoop, W. Vogelzang, J. van Haveren, D. S. van Es, High molecular weight poly(ethylene-2,5-furanoate); critical aspects in synthesis and mechanical property determination, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.*, **2013**, 51, 4191-4199.
- [155] S. Thiyagarajan, W. Vogelzang, R. J. I. Knoop, A. E. Frissen, J. van Haveren, D. S. van Es, Biobased furandicarboxylic acids (FDCAs): effects of isomeric substitution on polyester synthesis and properties, *Green Chem.*, **2014**, 16, 1957-1966.

- [156] V. Tsanaktsis, G. Z. Papageorgiou, D. N. Bikiaris, A facile method to synthesize high molecular weight biobased polyesters from 2,5-furandicarboxylic acid and long chain diols, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.*, **2015**, 53, 2617-2632.
- [157] M. Matos, A. F. Sousa, A. C. Fonseca, C. S. R. Freire, J. F. J. Coelho, A. J. D. Silvestre, A new generation of furanic copolyesters with enhanced degradability: poly(ethylene 2,5-furandicarboxylate)-co-poly(lactic acid) copolyesters, *Macromol. Chem. Phys.*, **2014**, 215, 2175-2184.
- [158] Z. Yu, J. Zhou, F. Cao, B. Wen, X. Zhu, P. Wei, Chemosynthesis and characterization of fully biomass-based copolymers of ethylene glycol, 2,5-furandicarboxylic acid, and succinic acid, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2013**, 130, 1415-1420
- [159] N. Jacquél, R. Saint-Loup, J.-P. Pascault, A. Rousseau, F. Fenouillot, Bio-based alternatives in the synthesis of aliphatic aromatic polyesters dedicated to biodegradable film applications, *Polymer*, **2015**, 59, 234-242.
- [160] B. Wu, Y. Xu, Z. Bu, L. Wu, B.-G. Li, P. Dubois, Biobased poly(butylene 2,5-furandicarboxylate) and poly(butylene adipate-co-butylene 2,5-furandicarboxylate)s: From synthesis using highly purified 2,5-furandicarboxylic acid to thermo-mechanical properties, *Polymer*, **2014**, 55, 3648-3655.
- [161] L. Wu, R. Mincheva, Y. Xu, J.-M. Raquez, P. Dubois, High molecular weight poly(butylene succinate-co-butylene furandicarboxylate) copolyesters: from catalyzed polycondensation reaction to thermomechanical properties, *Biomacromolecules*, **2012**, 13, 2973-2981.
- [162] C. H. R. M. Wilsens, B. A. J. Noordover, S. Rastogi, Aromatic thermotropic polyesters based on 2,5-furandicarboxylic acid and vanillic acid, *Polymer*, **2014**, 55, 2432-2439.
- [163] A. Cruz-Izquierdo, L. A. M. van den Broek, J. L. Serra, M. J. Llama, C. G. Boeriu, Lipase-catalyzed synthesis of oligoesters of 2,5-furandicarboxylic acid with aliphatic diols, *Pure Appl. Chem.*, **2015**, 87(1), 59-69.
- [164] Y. Jiang, A. J. J. Woortman, G. O. A. van Ekenstein, D. M. Petrović, K. Loos, Enzymatic synthesis of biobased polyesters using 2,5-bis(hydroxymethyl)furan as the building block, *Biomacromolecules*, **2014**, 15(7), 2482-2493.
- [165] D. Maniar, Y. Jiang, A. Woortman, J. van Dijken, K. Loos, Furan-based copolyesters from renewable resources: enzymatic synthesis and properties, *ChemSusChem*, **2019**, DOI: 10.1002/cssc.201802867.
- [166] J. C. Morales-Huerta, A. Martínez de Ilarduya, S. Muñoz-Guerra, Blocky poly( $\epsilon$ -caprolactone-co-butylene 2,5-furandicarboxylate) copolyesters via enzymatic ring opening polymerization, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2018**, 56(3), 290-299.
- [167] T. Klement, J. Büchs, Itaconic acid – A biotechnological process in change, *Biores. Technol.*, **2013**, 135, 422-431.
- [168] J. H. Kane, A. C. Finlay, P. F. Amann, Production of itaconic acid, Chas. Pfizer & Co, **1945**, US2385283A.
- [169] A. Kuenz, Y. Gallenmüller, T. Willke, K. D. Vorlop, Microbial production of itaconic acid: developing a stable platform for high product concentrations, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2012**, 96(5), 1209-1216.
- [170] E. D. Guevarra, T. Tabuchi, Accumulation of itaconic, 2-hydroxyparaconic, itatartaric, and malic acids by strains of the genus *Ustilago*, *Agric. Biol. Chem.*, **1990**, 54(9), 2353-2358.
- [171] T. Tabuchi, T. Sugisawa, T. Ishidori, T. Nakahara, J. Sugiyama, Itaconic acid fermentation by a yeast belonging to the genus *Candida*, *Agric. Biol. Chem.*, **1981**, 45(2), 475-479.

- [172] W. E. Levinson, C. P. Kurtzman, T. M. Kuo, Production of itaconic acid by *Pseudozyma antarctica* NRRL Y-7808 under nitrogen-limited growth conditions, *Enzyme Microb. Technol.*, **2006**, 39(4), 824-827.
- [173] C. L. Strelko, W. Lu, F. J. Dufort, T. N. Seyfried, T. C. Chiles, J. D. Rabinowitz, M. F. Roberts, Itaconic acid is a mammalian metabolite induced during macrophage activation, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133(41), 16386-16389.
- [174] A. Pourjavadi, Z. M. Tehrani, Mesoporous silica nanoparticles with bilayer coating of poly(acrylic acid-co-itaconic acid) and human serum albumin (HSA): A pH-sensitive carrier for gemcitabine delivery, *Mater. Sci. Eng. C*, **2016**, 61, 782-790.
- [175] N. Milašinović, Z. Knežević-Jugović, Ne. Milosavljević, J. Filipović, M. Kalagasidis Krušić, Controlled release of lipase from *Candida rugosa* loaded into hydrogels of N-isopropylacrylamide and itaconic acid, *Int. J. Pharma.*, **2012**, 436(1-2), 332-340.
- [176] F. A. M. M. Gonçalves, A. C. Fonseca, M. Domingos, A. Gloria, A. C. Serra, J. F. J. Coelho, The potential of unsaturated polyesters in biomedicine and tissue engineering: Synthesis, structure-properties relationships and additive manufacturing, *Prog. Polym. Sci.*, **2017**, 68, 1-34.
- [177] H. El-Hamshary, Synthesis and water sorption studies of pH sensitive poly(acrylamide-co-itaconic acid) hydrogels, *Eur. Polym. J.*, **2007**, 43(11), 4830-4838.
- [178] D. G. Barrett, T. J. Merkel, J. C. Luft, M. N. Yousaf, One-step syntheses of photocurable polyesters based on a renewable resource, *Macromolecules*, **2010**, 43, 9660-9667.
- [179] B. Guo, Y. Chen, Y. Lei, L. Zhang, W. Y. Zhou, A. B. M. Rabie and J. Zhao, Biobased poly(propylene sebacate) as shape memory polymer with tunable switching temperature for potential biomedical applications, *Biomacromolecules*, **2011**, 12, 1312-1321.
- [180] J. Dai, S. Ma, X. Liu, L. Han, Y. Wu, X. Dai, J. Zhu, Synthesis of bio-based unsaturated polyester resins and their application in waterborne UV-curable coatings, *Prog. Org. Coat.*, **2015**, 78, 49-54.
- [181] M. Singh, R. Rathi, A. Singh, J. Heller, G. P. Talwar, J. Kopecek, Controlled release of LHRH-DT from bioerodible hydrogel microspheres, *Int. J. Pharm.*, **1991**, 76, R5-R8.
- [182] T. Tang, T. Moyori, A. Takasu, Isomerization-free polycondensations of cyclic anhydrides with diols and preparation of polyester gels containing cis or trans carbon double bonds via photo-cross-linking and isomerization in the gels, *Macromolecules*, **2013**, 46, 5464-5472.
- [183] Q. Liu and X.-M. Zhou, Syntheses and physical characterization of biodegradable poly(butylene succinate-co-butylene itaconate) copolymers, *J. Macromol. Sci. Part A: Pure Appl. Chem.*, **2015**, 52, 745-751.
- [184] J. Dai, S. Ma, Y. Wu, J. Zhu and X. Liu, High bio-based content waterborne UV-curable coatings with excellent adhesion and flexibility, *Prog. Org. Coat.*, **2015**, 87, 197-203.
- [185] T. Farmer, R. Castle, J. Clark, D. Macquarrie, Synthesis of Unsaturated Polyester Resins from Various Bio-Derived Platform Molecules, *Int. J. Mol. Sci.*, **2015**, 16, 14912.
- [186] F. Müller, B. Torger, P. J. Allertz, K. Jähnichen, S. Keßler, M. Müller, F. Simon, K. Salchert, H. Mäurer, D. Pospiech, Multifunctional crosslinkable itaconic acid copolymers for enzyme immobilization, *Eur. Polym. J.*, **2018**, 102, 47-55.



- [187] S. Brännström, M. Finnveden, M. Johansson, M. Martinelle, E. Malmström, Itaconate based polyesters: Selectivity and performance of esterification catalysts, *Eur. Polym. J.*, **2018**, 103, 370-377.
- [188] A. Pellis, L. Corici, L. Sinigoj, N. D'Amelio, D. Fattor, V. Ferrario, C. Ebert, L. Gardossi, Towards feasible and scalable solvent-free enzymatic polycondensations: integrating robust biocatalysts with thin film reactions, *Green Chem.*, **2015**, 17(3), 1756-1766.
- [189] L. Corici, A. Pellis, V. Ferrario, C. Ebert, S. Cantone, L. Gardossi, Understanding potentials and restrictions of solvent-free enzymatic polycondensation of itaconic acid: An experimental and computational analysis, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357(8), 1763-1774.
- [190] Y. Jiang, A. J. J. Woortman, G. O. R. Alberda Van Ekenstein, K. Loos, Enzyme-catalyzed synthesis of unsaturated aliphatic polyesters based on green monomers from renewable resources, *Biomolecules*, **2013**, 3(3), 461-480.
- [191] Y. Jiang, A. J. J. Woortman, G. O. R. Alberda van Ekenstein, K. Loos, Environmentally benign synthesis of saturated and unsaturated aliphatic polyesters via enzymatic polymerization of biobased monomers derived from renewable resources, *Polym. Chem.*, **2015**, 6, 5451-5463.
- [192] C. Hoffmann, M. C. Stuparu, A. Daugaard, A. Khan, Aza-Michael addition reaction: Post-polymerization modification and preparation of PEI/PEG-based polyester hydrogels from enzymatically synthesized reactive polymers, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, **2014**, 53(6), 745-749.
- [193] S. Yamaguchi, M. Tanha, A. Hult, T. Okuda, H. Ohara, S. Kobayashi, Green polymer chemistry: lipase-catalyzed synthesis of bio-based reactive polyesters employing itaconic anhydride as a renewable monomer, *Polym. J.*, **2014**, 46(1), 2-13.
- [194] A. F. Naves, H. T. C. Fernandes, A. P. S. Immich, L. H. Catalani, Enzymatic syntheses of unsaturated polyesters based on isosorbide and isomannide, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **2013**, 51(18), 3881-3891.
- [195] X. Wang, S. S. Liow, Q. Wu, C. Li, C. Owh, Z. Li, X. J. Loh, Y.-L. Wu, Codelivery for paclitaxel and Bcl-2 conversion gene by PHB-PDMAEMA amphiphilic cationic copolymer for effective drug resistant cancer therapy, *Macromol. Biosci.*, **2017**, 17(11), 1700186.
- [196] D. Kai, K. Zhang, L. Jiang, H. Z. Wong, Z. Li, Z. Zhang, X. J. Loh, Sustainable and antioxidant lignin-polyester copolymers and nanofibers for potential healthcare applications, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2017**, 5(7), 6016-6025.
- [197] D. P. Yang, M. Oo, G. R. Deen, Z. Li, X. J. Loh, Nano-star-shaped polymers for drug delivery applications, *Macromol. Rapid Commun.*, **2017**, 38(21), 1700410.
- [198] C. Y. Wee, S. S. Liow, Z. Li, Y.-L. Wu, X. J. Loh, New poly[(r)-3-hydroxybutyrate-co-4-hydroxybutyrate] (P3HB4HB)-based thermogels, *Macromol. Chem. Phys.*, **2017**, 218(17), 1700196.
- [199] X. Fan, S. Jiang, Z. Li, X. J. Loh, Conjugation of poly(ethylene glycol) to poly(lactide)-based polyelectrolytes: An effective method to modulate cytotoxicity in gene delivery, *Mater. Sci. Eng. C*, **2017**, 73, 275-284.
- [200] Y. -L. Wu, H. Wang, Y.-K. Qiu, S. S. Liow, Z. Li, X. J. Loh, PHB-based gels as delivery agents of chemotherapeutics for the effective shrinkage of tumors, *Adv. Healthc. Mater.*, **2016**, 5(20), 2679-2685.
- [201] N. Teramoto, K. Urata, K. Ozawa, M. Shibata, Biodegradation of aliphatic polyester composites reinforced by abaca fiber, *Polym. Degrad. Stab.*, **2004**, 86, 401-409.

- [202] M. A. Elsayy, K. -H. Kim, J. -W. Park, A. Deep, Hydrolytic degradation of polylactic acid (PLA) and its composites, *Renew. Sust. Energ. Rev.*, **2017**, 79, 1346-1352.
- [203] N. Lucas, C. Bienaime, C. Belloy, M. Queneudec, F. Silvestre, J. -E. Nava-Saucedo, Polymer biodegradation: Mechanisms and estimation techniques - A review, *Chemosphere*, **2008**, 73(4), 429-442.
- [204] W. Amass, A. Amass, B. Tighe, A review of biodegradable polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies, *Polym. Int.*, **1998**, 47(2), 89-144.
- [205] R.-J. Mueller, Biological degradation of synthetic polyesters - Enzymes as potential catalysts for polyester recycling, *Process Biochem.*, **2006**, 41(10), 2124-2128.
- [206] I. Kleeberg, K. Welzel, J. VandenHeuvel, R. J. Müller, W. D. Deckwer, Characterization of a new extracellular hydrolase from *Thermobifida fusca* degrading aliphatic-aromatic copolyesters, *Biomacromolecules*, **2005**, 6(1), 262-270.
- [207] D. Y. Kim, Y. H. Rhee, Biodegradation of microbial and synthetic polyesters by fungi, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2003**, 61(4), 300-308.
- [208] Y. Tokiwa, B. P. Calabia, Degradation of microbial polyesters, *Biotechnol. Lett.*, **2004**, 26(15), 1181-1189.
- [209] M. Hakkarainen, Aliphatic polyesters: Abiotic and biotic degradation and degradation products, in Degradable aliphatic polyesters. Advances in polymer science, vol. 157, Springer, Berlin, Heidelberg, **2002**, 113-138.
- [210] M. Hakkarainen, A.-C. Albertsson, degradation products of aliphatic and aliphatic-aromatic polyesters, in Chromatography for sustainable polymeric materials: renewable, degradable and recyclable, A.-C. Albertsson, M. Hakkarainen (Eds.), Springer, Berlin, Heidelberg, **2008**, 85-116.
- [211] S. Kehoe, X. F. Zhang, D. Boyd, FDA approved guidance conduits and wraps for peripheral nerve injury: A review of materials and efficacy, *Injury*, **2012**, 43(5), 553-572.
- [212] M. Martina, D. W. Hutmacher, Biodegradable polymers applied in tissue engineering research: a review, *Polym. Int.*, **2007**, 56(2), 145-157.
- [213] N. Murthy, S. Wilson, J. C. Sy, S. N. Aqida, Biodegradation of polymers, **2017**, in Materials science and materials engineering, DOI: 10.1016/B978-0-12-803581-8.10307-8.
- [214] G. G. Pitt, M. M. Gratzl, G. L. Kimmel, J. Surles, A. Sohindler, Aliphatic polyesters II. The degradation of poly (DL-lactide), poly ( $\epsilon$ -caprolactone), and their copolymers in vivo, *Biomaterials*, **1981**, 2(4), 215-220.
- [215] X. Weia, C. Gong, M. Gou, S. Fu, Q. Guo, S. Shi, F. Luo, G. Guo, L. Qiu, Z. Qiana, Biodegradable poly( $\epsilon$ -caprolactone)-poly(ethylene glycol) copolymers as drug delivery system, *Int. J. Pharma.*, **2009**, 381, 1-18.
- [216] S. Li, H. Garreau, B. Pauvert, J. McGrath, A. Toniolo, M. Vert, Enzymatic degradation of block copolymers prepared from  $\epsilon$ -caprolactone and poly(ethylene glycol), *Biomacromolecules*, **2002**, 3(3), 525-530.
- [217] Z. Zhao, L. Yang, Y. Hu, Y. He, J. Wei, S. Li, Enzymatic degradation of block copolymers obtained by sequential ring opening polymerization of L-lactide and 3-caprolactone, *Polym. Degrad. Stab.*, **2007**, 92, 1769-1777.
- [218] T. Wu, Z. Wei, Y. Ren, Y. Yu, X. Leng, Y. Li, Highly branched linear-comb random copolyesters of  $\epsilon$ -caprolactone and d-valerolactone: Isodimorphism, mechanical properties and enzymatic degradation behavior, *Polym. Degrad. Stab.*, **2018**, 155, 173-182.



- [219] J.-Z. Bei, J.-M. Li, Z.-F. Wang, J.-C. Le, S.-G. Wang, Polycaprolactone-poly(ethylene-glycol) block copolymer. IV: Biodegradation behavior *in vitro* and *in vivo*, *Polym. Advan. Technol.*, **1998**, 8(11), 693-696.
- [220] H. Wang, D. Tong, L. Wang, L. Chen, N. Yu, Z. Li, A facile strategy for fabricating PCL/PEG block copolymer with excellent enzymatic degradation, *Polym. Degrad. Stab.*, **2017**, 140, 64-73.
- [221] S. Li, M. Pignol, F. Gasc, M. Vert, Synthesis, characterization, and enzymatic degradation of copolymers prepared from  $\epsilon$ -caprolactone and  $\beta$ -butyrolactone, *Macromolecules*, **2004**, 37, 9798-9803.
- [222] L. Yang, J. Li, Y. Jin, M. Li, Z. Gu, *In vitro* enzymatic degradation of the cross-linked poly( $\epsilon$ -caprolactone) implants, *Polym. Degrad. Polym.*, **2015**, 112, 10-19
- [223] H. Peng, J. Ling, J. Liu, N. Zhu, X. Ni, Z. Shen, Controlled enzymatic degradation of poly( $\epsilon$ -caprolactone)-based copolymers in the presence of porcine pancreatic lipase, *Polym. Degrad. Stab.*, **2010**, 95, 643-650.
- [224] A. Pellis, K. Haernvall, C. M. Pichler, G. Ghazaryan, R. Breinbauer, G. M. Guebitz, Enzymatic hydrolysis of poly(ethylene furanoate), *J. Biotechnol.*, **2016**, 235, 47-53.
- [225] K. Haernvall, S. Zitzenbacher, H. Amer, M. T. Zumstein, M. Sander, K. McNeill, M. Yamamoto, M. B. Schick, D. Ribitsch, G. M. Guebitz, Polyol structure influences enzymatic hydrolysis of bio-based 2,5-furandicarboxylic acid (FDCA) polyesters, *Biotechnol. J.*, **2017**, 12, 1600741.
- [226] L. Papadopoulos, A. Magaziotis, M. Nerantzaki, Z. Terzopoulou, G. Z. Papageorgiou, D. N. Bikiaris, Synthesis and characterization of novel poly(ethylene furanoate-coadipate) random copolyesters with enhanced biodegradability, *Polym. Degrad. Stab.*, **2018**, 156, 32-42.
- [227] M. Okada, K. Tachikawa, K. Aoi, biodegradable polymers based on renewable resources. II. Synthesis and biodegradability of polyesters containing furan rings, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, **1997**, 35(13), 2729-2737.
- [228] H. Hu, R. Zhang, J. Wang, W. B. Ying, J. Zhu, Fully bio-based poly(propylene succinate-co-propylene furandicarboxylate) copolyesters with proper mechanical, degradation and barrier properties for green packaging applications, *Eur. Polym. J.*, **2018**, 102, 101-110.
- [229] M. Liu, T. Zhang, L. Long, R. Zhang, S. Ding, Efficient enzymatic degradation of poly( $\epsilon$ -caprolactone) by an engineered bifunctional lipase-cutinase, *Polym. Degrad. Stab.*, **2018**, DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2018.12.020.
- [230] Y. Ikura and T. Kudo, Isolation of a microorganism capable of degrading poly(L-lactide), *J. Gen. Appl. Microbiol.*, **1999**, 45, 247-251.
- [231] H. Pranamuda and Y. Tokiwa, Degradation of poly(L-lactide) by strains belonging to genus *Amycolatopsis*, *Biotechnol. Lett.*, **1999**, 21, 901-905.
- [232] A. Jarerat and Y. Tokiwa, Poly(L-lactide) degradation by *Saccharothrix waywayandensis*, *Biotechnol. Lett.*, **2003**, 25, 401-404.
- [233] A. Jarerat, Y. Tokiwa, H. Tanaka, Poly(L-lactide) degradation by *Kibdelosporangium aridum*, *Biotechnol. Lett.*, **2003**, 25, 2035-2038.
- [234] S. Sukkhum, S. Tokuyama, P. Kongsaree, T. Tamura, Y. Ishida, V. Kitpreechanich, A novel poly(L-lactide) degrading thermophilic actinomycetes, *Actinomadura keratinilytica* strain T16-1 and pla sequencing, *Afr. J. Microbiol. Res.*, **2011**, 5(18), 2575-2582.
- [235] A. Chomchoei, W. Pathom-aree, A. Yokota, C. Kanongnuch, S. Lumyong, *Amycolatopsis thailandensis* sp. nov., a poly(L-lactic acid)-degrading actinomycete, isolated from soil, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, **2011**, 61(4), 839-843.

- [236] K.-J. Hsu, M. Tseng, T.-M. Don, M.-K. Yang, Biodegradation of poly( $\beta$ -hydroxybutyrate) by a novel isolate of *Streptomyces bangladeshensis* 77T-4, *Bot. Stud.*, **2012**, 53, 307-313.
- [237] T.-K. Chua, M. Tseng, M.-K. Yang, Degradation of poly( $\epsilon$ -caprolactone) by thermophilic *Streptomyces thermoviolaceus* subsp. *thermoviolaceus* 76T-2, *AMB Express*, **2013**, 3, 8.
- [238] K. Tomita, Y. Kuroki, K. Nagai, Isolation of thermophiles degrading poly(l-lactic acid), *J. Biosci. Bioeng.*, **1999**, 87(6), 752-755.
- [239] H. Uchida, T. Nakajima-Kambe, Y. Shigeno-Akutsu, N. Nomura, Y. Tokiwa, T. Nakahara, Properties of a bacterium which degrades solid poly(tetramethylene succinate)-co-adipate, a biodegradable plastic, *FEMS Microbiol. Lett.*, **2000**, 189, 25-29.
- [240] T. Teeraphatpornchai, T. Nakajima-Kambe, Y. Shigeno-Akutsu, M. Nakayama, N. Nomura, T. Nakahara, H. Uchiyama, Isolation and characterization of a bacterium that degrades various polyester-based biodegradable plastics, *Biotechnol. Lett.*, **2003**, 25(1), 23-28.
- [241] N. Hayase, H. Yano, E. Kudoh, C. Tsutsumi, K. Ushio, Y. Miyahara, S. Tanaka, K. Nakagawa, Isolation and characterization of poly(butylene succinate-co-butylene adipate)-degrading microorganism, *J. Biosci. Bioeng.*, **2004**, 97(2), 131-133.
- [242] M. N. Kim and S. T. Park, Degradation of poly(l-lactide) by a mesophilic bacterium, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2010**, 117(1), 67-74.
- [243] S.-H. Lee and M. N. Kim, Isolation of bacteria degrading poly(butylene succinate-co-butylene adipate) and their lip A gene, *Int. Biodeterior. Biodegradation*, **2010**, 64(3), 184-190.
- [244] T. Sekiguchi, T. Sato, M. Enoki, H. Kanehiro, K. Uematsu, C. Kato, Isolation and characterization of biodegradable plastic degrading bacteria from deep-sea environments, *JAMSTEC Rep. Res. Dev.*, **2010**, 11, 33-41.
- [245] M. Suzuki, Y. Tachibana, K. Oba, R. Takizawa, K. Kasuya, Microbial degradation of poly( $\epsilon$ -caprolactone) in a coastal environment, *Polym. Degrad. Stab.*, **2016**, 149, 1-8.
- [246] T. Nakajima-Kambe, K. Toyoshima, C. Saito, H. Takaguchi, Y. Akutsu-Shigeno, M. Sato, K. Miyama, N. Nomura, H. Uchiyama, Rapid monomerization of poly(butylene succinate)-co-(butylene adipate) by *Leptothrix* sp., *J. Biosci. Bioeng.*, **2009**, 108(6), 513-516.
- [247] Y. Oda, H. Asari, T. Urakami, K. Tonomura, Microbial degradation of poly(3-hydroxybutyrate) and polycaprolactone by filamentous fungi, *J. Fermentation Bioeng.*, **1995**, 80(3), 265-269.
- [248] A. Torres, S. M. Li, S. Roussos, M. Vert, Screening of microorganisms for biodegradation of poly(lactic acid) and lactic acid-containing polymers, *Appl. Environ. Microbiol.*, **1996**, 62(7), 2393-2397.
- [249] C. V. Benedict, W. J. Cook, P. Jarrett, J. A. Cameron, S. J. Huang, S. J., J. P. Bell, Fungal degradation of polycaprolactones, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1983**, 28(1), 327-334.
- [250] J. G. Sanchez, A. Tsuchii, Y. Tokiwa, Degradation of polycaprolactone at 50°C by a thermotolerant *Aspergillus* sp., *Biotechnol. Lett.*, **2000**, 22, 849-853.
- [251] A. Jarerat and Y. Tokiwa, Degradation of poly(l-lactide) by a fungus, *Macromol. Biosci.*, **2001**, 1, 136-140.
- [252] J. Szumigaj, Z. Żakowska, L. Klimek, J. Rosicka-Kaczmarek, A. Bartkowiak, Assessment of polylactide foil degradation as a result of filamentous fungi activity, *Polish J. Environ. Stud.*, **2008**, 17(3), 335-341.

- [253] F. Li, X. Hu, Z. Guo, Z. Wang, Y. Wang, D. Liu, H. Xia, S. Chen, Purification and characterization of a novel poly(butylene succinate)-degrading enzyme from *Aspergillus sp.* XH0501-a, *World J. Microbiol. Biotechnol.*, **2001**, 27(11), 2591-2596.
- [254] M. Medeleanu, Micro și nanomateriale. Modelarea nanostructurilor, Editura Politehnica, Timișoara, **2013**.
- [255] I.-M. Păușescu, Studii privind aromaticitatea unor combinații heterociclice, Editura Politehnica, Timișoara, **2014**, Teză de doctorat.
- [256] Q. Ma, P. J. Shuler, C. W. Aften, Y. Tang, Theoretical studies of hydrolysis and stability of polyacrylamide polymers, *Polym. Degrad. Stab.*, **2015**, 121, 69-77.
- [257] Y. Fukuda and Y. Sasanuma, Computational characterization of nylon 4, a biobased and biodegradable polyamide superior to nylon 6, *ACS Omega*, **2018**, 3, 9544-9555.
- [258] H. Sahu, R. Shukla, J. Goswami, P. Gaur, A. N. Panda, Alternating phenylene and furan/pyrrole/thiophene units-based oligomers: A computational study of the structures and optoelectronic properties, *Chem. Phys. Lett.*, 2018, 692, 152-159.
- [259] M. A. Del Nobile, A. Conte, G. G. Buonocore, A. L. Incoronato, A. Massaro, O. Panza, Active packaging by extrusion processing of recyclable and biodegradable polymers, *J. Food Eng.*, **2009**, 93, 1-6.
- [260] N. Peelmana, P. Ragaerta, B. De Meulenaerb, D. Adonsc, R. Peetersc, L. Cardond, F. Van Impef, F. Devliegherea, Applications of bioplastics for food packaging, *Trends Food Sci. Technol.*, **2013**, 32, 128-141.
- [261] A. Zaks and A. M. Klivanov, Enzyme-catalyzed processes in organic solvents, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**, 82, 3192-3196.
- [262] J. Ma, Q. Li, B. Song, D. Liu, B. Zheng, Z. Zhang, Y. Feng, Enzymatic ring-opening polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone catalyzed by a novel thermophilic esterase from the archaeon *Archaeoglobus fulgidus*, *J. Mol. Catal. B: Enzymatic*, **2009**, 56, 151-157.
- [263] J. Sangster, Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1989**, 18(3), 1111-1227.
- [264] J. G. Veneral, D. de Oliveira, S. R. S. Ferreira, J. V. Oliveira, Continuous enzymatic synthesis of polycaprolactone in packed bed reactor using pressurized fluids, *Chem. Eng. Sci.*, **2018**, 175, 139-147.
- [265] Y. Zhu, C. Romain, C. K. Williams, Sustainable polymers from renewable resources, *Nature*, **2016**, 540, 354-362.
- [266] J. Scheirs, T.E. Long (eds), Modern polyesters: chemistry and technology of polyesters and copolyesters, John Wiley & Sons, New York, **2005**.
- [267] W. P. Dijkman, D. E. Groothuis, M. W. Fraaije, Enzyme-catalyzed oxidation of 5-hydroxymethylfurfural to furan-2,5-dicarboxylic acid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 6515-6518.
- [268] T. Werpy and G. Petersen, Top value added chemicals from biomass, Volume 1 - Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas, Report No. NREL/TP-510-35523, National Renewable Energy Laboratory, Golden, CO, **2004**.
- [269] M. Krystof, M. Perez-Sanchez, P. D. de María, Lipase-mediated selective oxidation of furfural and 5-hydroxymethylfurfural, *ChemSusChem*, **2013**, 6, 826-830.
- [270] C. Zeng, H. Seino, J. Ren, K. Hatanaka, N. Yoshie, Bio-based furan polymers with self-healing ability, *Macromolecules*, **2013**, 46(5), 1794-1802.
- [271] A. F. Sousa, M. Matos, C. S. R. Freire, A. J. D. Silvestre, J. F. J. Coelho, New copolyesters derived from terephthalic and 2,5-furandicarboxylic acids: A step forward in the development of biobased polyesters, *Polymer*, **2013**, 54, 513-519.

- [272] Y. Jiang, D. Maniar, A. J. J. Woortman, G. O. R. Alberda van Ekenstein, K. Loos, Enzymatic polymerization of furan-2,5-dicarboxylic acid-based furanic-aliphatic polyamides as sustainable alternatives to polyphthalamides, *Biomacromolecules*, **2015**, 16, 3674-3685.
- [273] M. Winkler, T. M. Lacerda, F. Mack, M. A. R. Meier, Renewable polymers from itaconic acid by polycondensation and ring-opening-metathesis polymerization, *Macromolecules*, **2015**, 48, 1398-1403.
- [274] J. He, S. P. Burt, M. Ball, D. Zhao, I. Hermans, J. A. Dumesic, G. W. Huber, Synthesis of 1,6-hexanediol from cellulose derived tetrahydrofuran-dimethanol with Pt-WO<sub>x</sub>/TiO<sub>2</sub> catalysts, *ACS Catal.*, **2018**, 8(2), 1427-1439.
- [275] S. P. Burt, K. J. Barnett, D. J. McClelland, P. Wolf, J. A. Dumesic, G. W. Huber, I. Hermans, Production of 1,6-hexanediol from tetrahydropyran-2-methanol by dehydration-hydration and hydrogenation, *Green Chem.*, **2017**, 19(5), 1390-1398.
- [276] J. He, K. Huang, K. J. Barnett, S. Krishna, D. M. Alonso, Z. J. Brentzel, S. P. Burt, T. Walker, W. F. Banholzer, C. T. Maravelias, I. Hermans, J. A. Dumesic, G. W. Huber, New catalytic strategies for  $\alpha,\omega$ -diols production from lignocellulosic biomass, *Faraday Discuss.*, **2017**, 202, 247-267.
- [277] A. Pellis, J. W. Comerford, A. J. Maneffa, M. H. Sipponen, J. H. Clark, T. J. Farmer, Elucidating enzymatic polymerisations: Chain-length selectivity of *Candida antarctica* lipase B towards various aliphatic diols and dicarboxylic acid diesters, *Eur. Polym. J.*, **2018**, 106, 79-84.
- [278] S. Weinberger, A. Pellis, J. W. Comerford, T. J. Farmer, G. M. Guebitz, Efficient physisorption of *Candida antarctica* lipase b on polypropylene beads and application for polyester synthesis, *Catalysts*, **2018**, 8(9), 369.
- [279] A. Pellis, E. Herrero Acero, V. Ferrario, D. Ribitsch, G. M. Guebitz, L. Gardossi, The closure of the cycle: Enzymatic synthesis and functionalization of bio-based polyesters, *Trends Biotechnol.*, **2016**, 34(4), 316-328.
- [280] S. Brännström, E. Malmström, M. Johansson, Biobased UV-curable coatings based on itaconic acid, *J. Coat. Technol. Res.*, **2017**, 14(4), 851-861.
- [281] J. Dai, S. Ma, N. Teng, X. Dai, X. Shen, S. Wang, X. Liu, J. Zhu, 2,5-Furandicarboxylic acid- and itaconic acid-derived fully biobased unsaturated polyesters and their cross-linked networks, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2017**, 56, 2650-2657.
- [282] J. C. Morales-Huerta, A. Martínez de Ilarduya, S. León, S. Muñoz-Guerra, Isomannide-containing poly(butylene 2,5-furandicarboxylate) copolyesters via ring opening polymerization, *Macromolecules*, **2018**, 51(9), 3221-3538.
- [283] J. C. Morales-Huerta, A. Martínez de Ilarduya, S. Muñoz-Guerra, Partially renewable poly(butylene 2,5-furandicarboxylate-co-isophthalate) copolyesters obtained by ROP, *Polymers*, **2018**, 10(5), 483.
- [284] G. Z. Papageorgiou, D. G. Papageorgiou, Z. Terzopoulou, D. N. Bikiaris, Production of bio-based 2,5-furan dicarboxylate polyesters: Recent progress and critical aspects in their synthesis and thermal properties, *Eur. Polym. J.*, **2016**, 83, 202-229.
- [285] Z. Li and B. H. Tan, Towards the development of polycaprolactone based amphiphilic block copolymers: molecular design, self-assembly and biomedical applications, *Mater. Sci. Eng. C*, **2014**, 45(1), 620-634.
- [286] I. Manavitehrani, A. Fathi, H. Badr, S. Daly, A. N. Shirazi, F. Dehghani, Biomedical applications of biodegradable polyesters, *Polymers*, **2016**, 8(1), 20-52.
- [287] Y. Li, Y. Wang, J. Ye, J. Yuan, Y. Xiao, Fabrication of poly( $\epsilon$ -caprolactone)/keratin nanofibrous mats as a potential scaffold for vascular tissue engineering, *Mater. Sci. Eng. C*, **2016**, 68, 177-183.
- [288] B. Azimi, P. Nourpanah, M. Rabiee, S. Arbab, Poly( $\epsilon$ -caprolactone) fiber: An Overview, *J. Eng. Fiber. Fabr.*, **2014**, 9(3), 74-90.

- [289] C. G. Pitt, A. R. Jeffcoat, R. A. Zweidinger, A. Schindler, Sustained drug delivery systems. I. The permeability of poly(epsilon-caprolactone), poly(DL-lactic acid), and their copolymers, *J. Biomed. Mat. Res.*, **1979**, 13(3), 497-507.
- [290] W. Dai, J. Zhu, A. Shangguan, M. Lang, Synthesis, characterization and degradability of the comb-type poly(4-hydroxyl-epsilon-caprolactone-co-epsilon-caprolactone)-g-poly(l-lactide), *Eur. Polym. J.*, **2009**, 45(6), 1659-1667.
- [291] H. M. Kim, H. R. Kim, C. T. Hou, B. S. Kim, Biodegradable photo-crosslinked thin polymer networks based on vegetable oil hydroxy fatty acids, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2010**, 87, 1451-1459.
- [292] I. Martin-Arjol, M. Busquets, A. Manresa, Production of 10(S)-hydroxy-8(E)-octadecenoic acid mono-estolides by lipases in non-aqueous media, *Process Biochem.*, **2013**, 48(2), 224-230.
- [293] B. H. Carter, Marine lubricants, in Chemistry and technology of lubricants, R. M. Mortier, M. F. Fox, S. T. Orszulik (Eds.), Springer, New York, **1992**, pp. 240-243.
- [294] G. L. Hasenhuettl, Synthesis and commercial preparation of food emulsifiers, in Food emulsifiers and their applications, G. L. Hasenhuettl, R. W. Hartel (Eds.), Springer, Wisconsin, **2008**, pp. 11-37.
- [295] D. G. Hayes, V. K. Mannam, R. Ye, H. Zhao, S. Ortega, M. C. Montiel, Modification of oligo-ricinoleic acid and its derivatives with 10-undecenoic acid via lipase-catalyzed esterification, *Polymers*, **2012**, 4(2), 1037-1055.
- [296] D. Arrieta-Baez, M. Cruz-Carrillo, M. B. Gómez-Patiño, L. G. Zepeda-Vallejo, Derivatives of 10,16-dihydroxyhexadecanoic acid isolated from tomato (*Solanum lycopersicum*) as potential material for aliphatic polyesters, *Molecules*, **2011**, 16(6), 4923-4936.
- [297] M. Svensson, Surfactants based on natural fatty acids, in Surfactants from renewable resources, M. Kjellin, I. Johansson (Eds.), John Wiley & Sons, Ltd, Great Britain, **2010**, pp. 1-19.
- [298] A. Todea, L. G. Otten, A. E. Frissen, I. W. C. E. Arends, F. Peter, C. G. Boeriu., Selectivity of lipases for estolides synthesis, *Pure Appl. Chem.*, **2015**, 87(1), 51-58.
- [299] A. Todea, D. Aparaschivei, V. Badea, C. G. Boeriu, F. Peter, biocatalytic route for the synthesis of oligoesters of hydroxy-fatty acids and epsilon-caprolactone, *Biotechnol. J.*, **2018**, 13, 1700629.
- [300] Y. Tokiwa, B.P. Calabia, C.U. Ugwu. S. Aiba, Biodegradability of plastics, *Int. J. Mol. Sci.*, **2009**, 10(9), 3722-3742.
- [301] Y. Ikada, H. Tsuji, Biodegradable polyesters for medical and ecological applications, *Macromol. Rapid Commun.*, **2000**, 21(30), 117-132.
- [302] A. Kulkarni, J. Reiche, J. Hartmann, K. Krantz, A. Lendlein, Selective enzymatic degradation of poly(epsilon-caprolactone) containing multiblock copolymers, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2008**, 68(1), 46-56.
- [303] D. Hernán Pérez de la Ossa, A. Ligresti, M. E. Gil-Alegre, M. R. Aberturas, J. Molpeceres, V. Di Marzo, A. I. Torres Suarez, Poly-epsilon-caprolactone microspheres as a drug delivery system for cannabinoid administration: development, characterization and in vitro evaluation of their antitumoral efficacy, *J. Control. Release*, **2012**, 161(3), 927-932.
- [304] V. R. Sinha, K. Bansal, R. Kaushik, R. Kumria, A. Trehan, Poly-epsilon-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview, *Int. J. Pharma.*, **2004**, 278(1), 1-23.
- [305] D. C. Young, Computational chemistry. A practical guide for applying techniques to real-world problems, Winchester, England, Wiley, **2001**.

## ANEXE

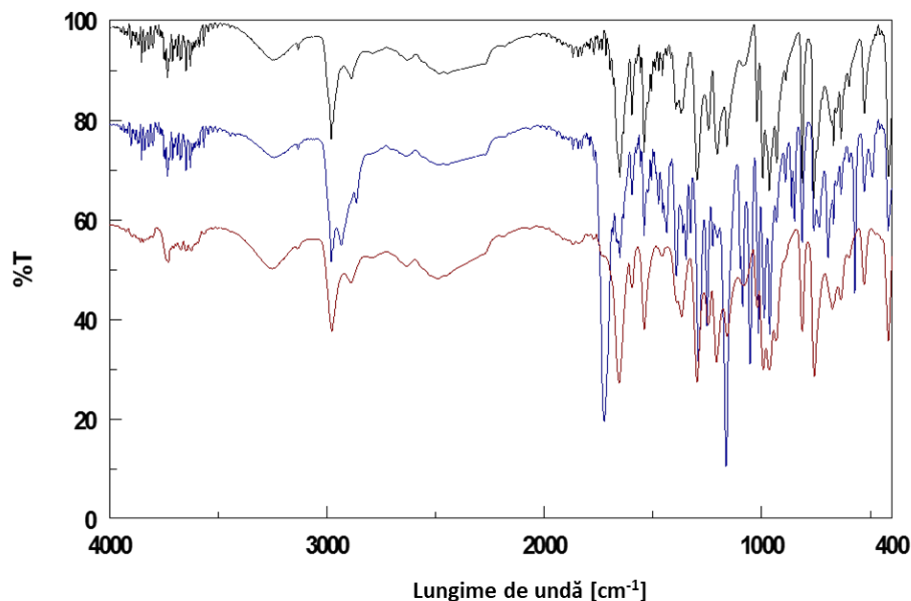


Figura A1. Spectrul FT-IR al 5OH2FA (negru), ECL (albastru) și al copolimerului 5OH2FA\_ECL (roșu)

Tabelul A1. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a copolimerilor 5OH2FA-ECL, a homopolimerului PCL și a 5OH2FA

Compus	Pierderile de masă [%]			
	20-200°C	20-300°C	20-400°C	20-500°C
PCL	0,31	3,66	43,98	99,30
5OH2FA	21,66	64,95	71,38	77,53
Copolimer	14,81	56,43	67,35	73,95

Tabelul A2. Parametrii DSC a copolimerilor ECL-5OH2FA, homopolimerului PCL și 5OH2FA

Compus	$T_i$ [°C]	$T_f$ [°C]	$\Delta T$ [°C]	$T_{pk}$ [°C]	$\Delta H$ [J/g]
PCL	41,1	80,5	39,4	66,5	-145,5
	338,1	462,7	124,6	417,2	-517,2
5OH2FA	152,2	188,0	35,8	172,0	-315,6
	205,6	278,1	72,5	245,0	198,5
ECL-5OH2FA	130,4	171,4	41,0	164,9	-181,9
	214,2	294,1	79,9	258,4	123,4

$T_i$  - temperatura inițială a picului;  $T_f$  - temperatura finală a picului;  $\Delta T = T_f - T_i$ ;  $T_{pk}$  - temperatura la pic;  $\Delta H$  - entalpia



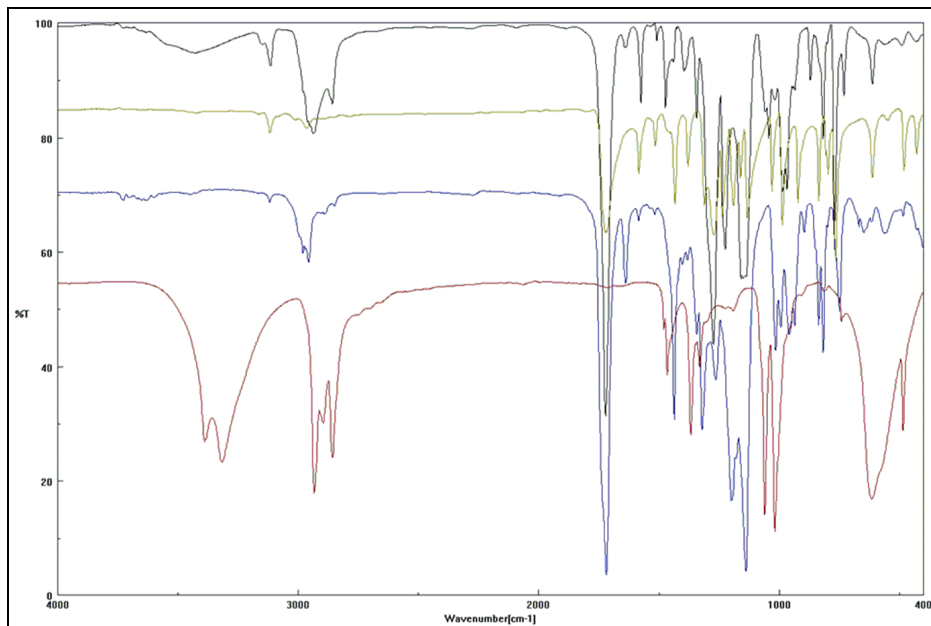


Figura A2. Spectrele FT-IR ale materiilor prime (DMFDC - verde; DMI - albastru; HDO - roșu) și a terpolimerului sintetizat (negru) la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

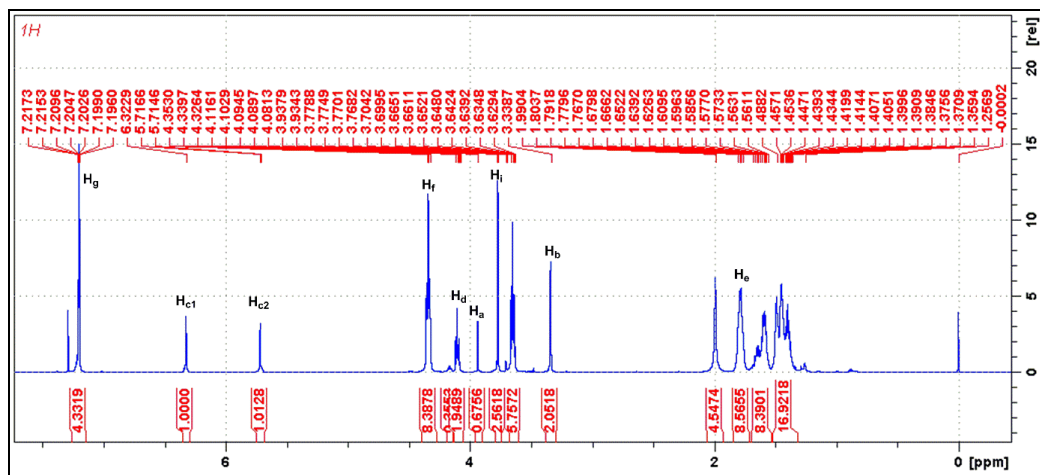


Figura A3. Spectrul  $^1\text{H}$ -RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

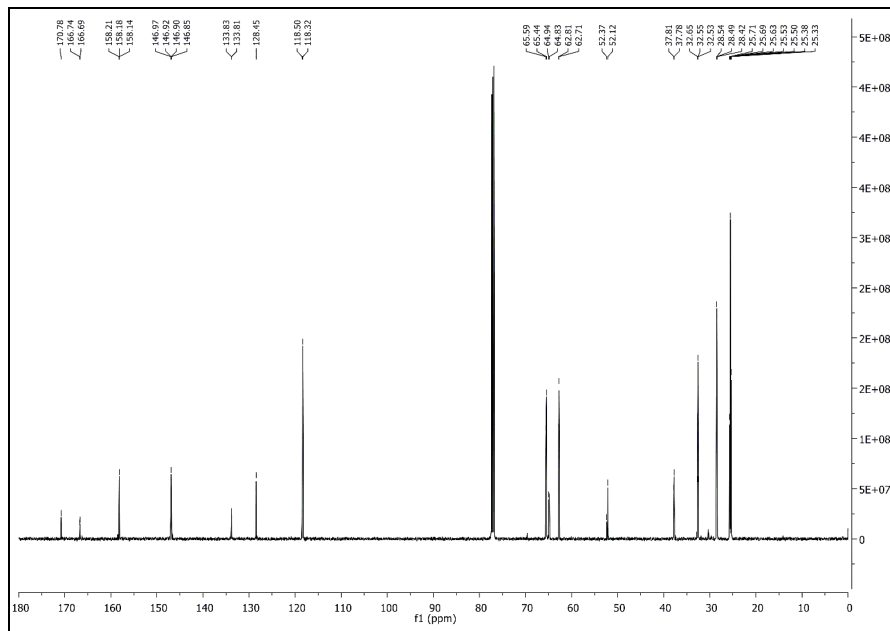


Figura A4. Spectrul  $^{13}\text{C}$ -RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

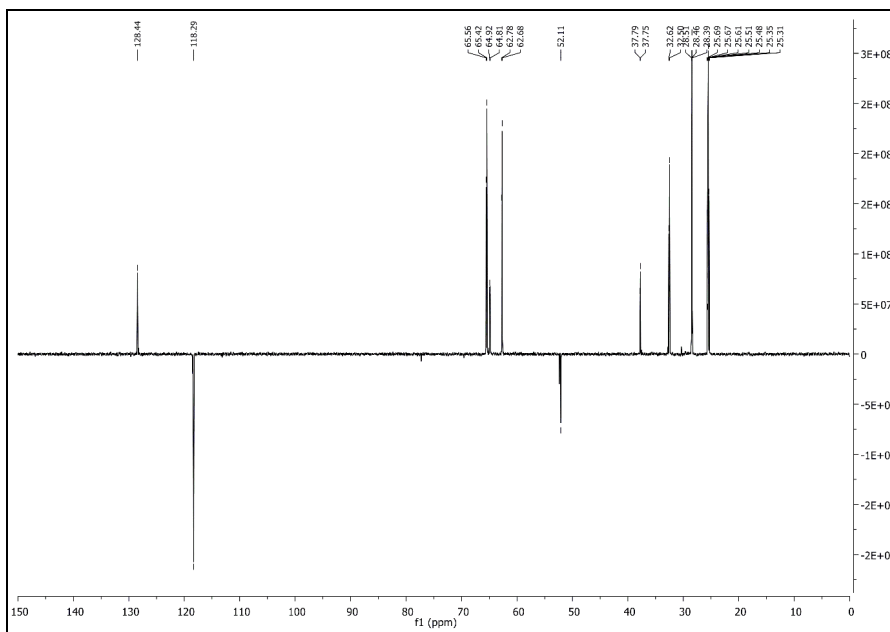


Figura A5. Spectrul  $^{135}\text{DEPT}$ -RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)



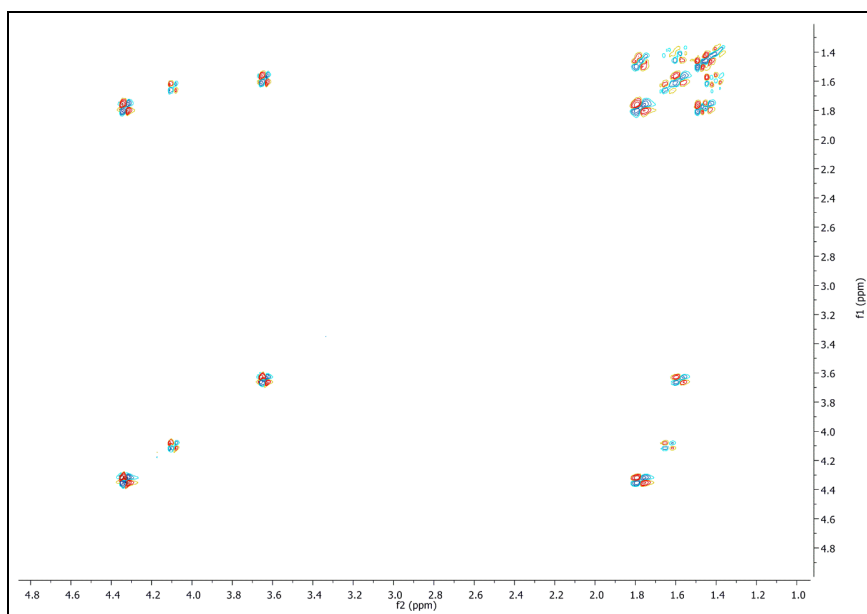


Figura A6. Spectrul COSY-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

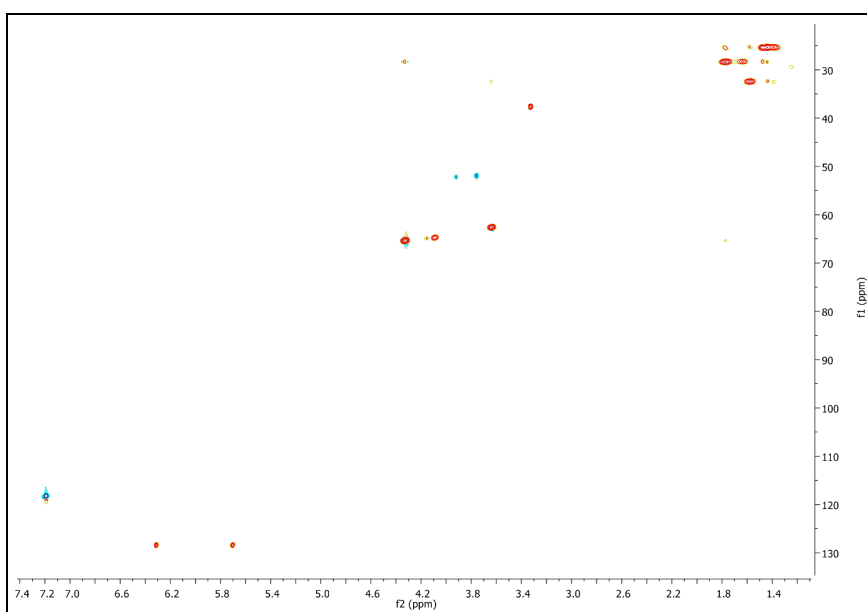


Figura A7. Spectrul HSQC-RMN al terpolimerului sintetizat la raportul molar DMFDC:DMI:HDO=2:1:3,5 utilizând GF-CalB-IM (5%, % de masă)

Tabelul A3. Pierderile de masă pe diferite intervale de temperatură a terpolimerului comparativ cu materiile prime

Compus	Pierderile de masă [%]			
	20-200°C	20-300°C	20-400°C	20-500°C
DMFDC	99,78	99,68	99,56	99,56
DMI	99,90	99,89	99,88	99,90
HDO	99,65	99,67	99,61	99,59
Terpolimer	7,96	21,10	90,07	99,91

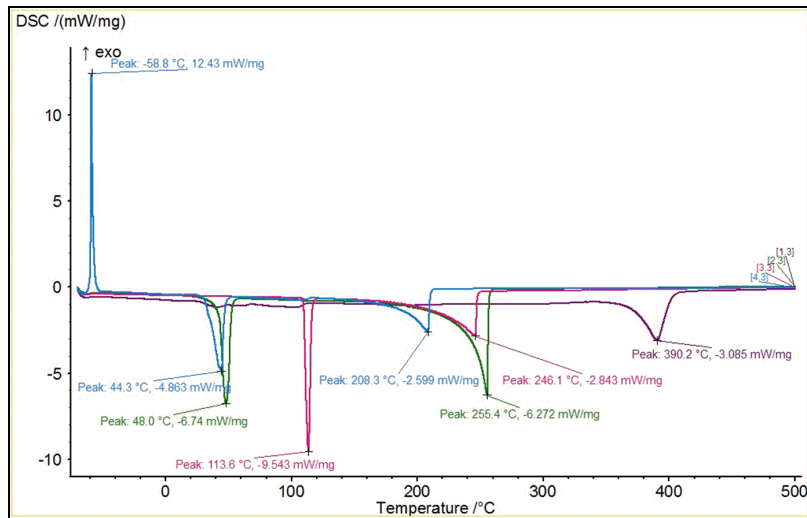
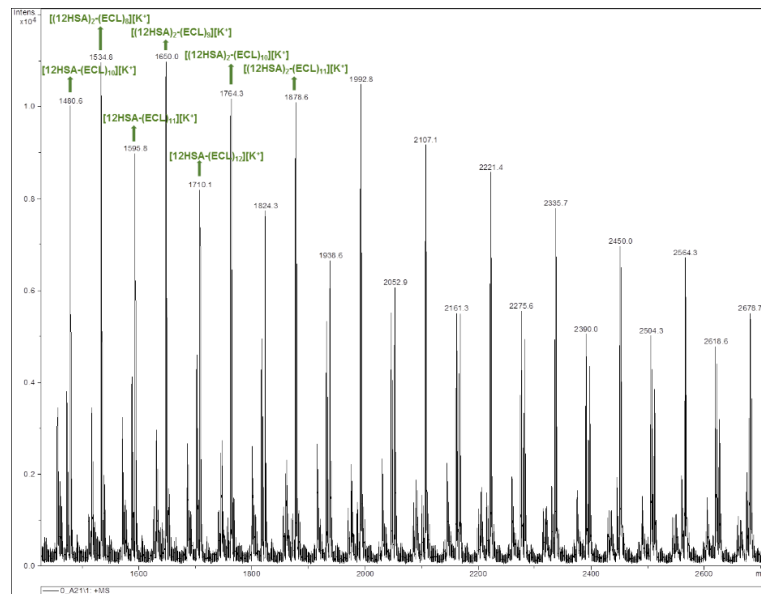


Figura A8. Curbele DSC ale terpolimerului (violet) și a materiilor prime (DMFDC - roz; DMI - albastru; HDO - verde)

Figura A9. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și 12HSA utilizând  $\text{SnOct}_2$  (ECL:12HSA=5:1)

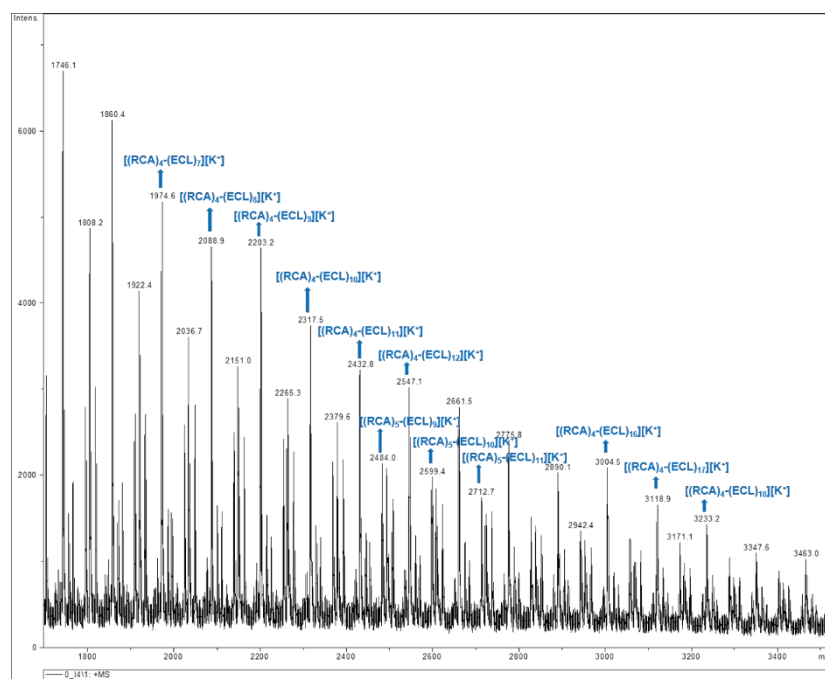


Figura A10. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și RCA utilizând  $\text{SnO}_2$  (ECL:12HSA=5:1)

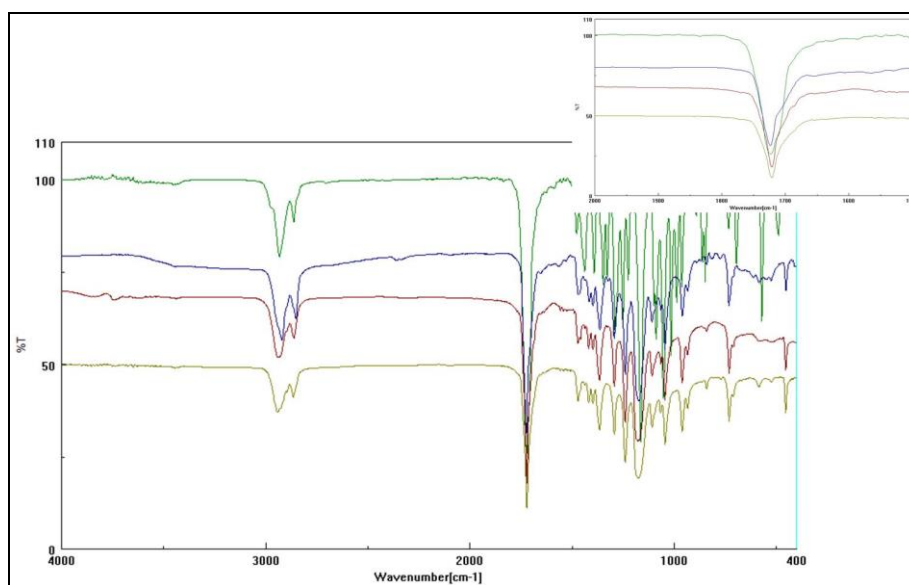


Figura A11. Spectrul FT-IR al ECL (verde) și al produșilor de reacție: 16HHDA\_ECL (albastru), 12HSA\_ECL (roșu) și RCA\_ECL (galben). Este prezentată în detaliu regiunea  $1500\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$

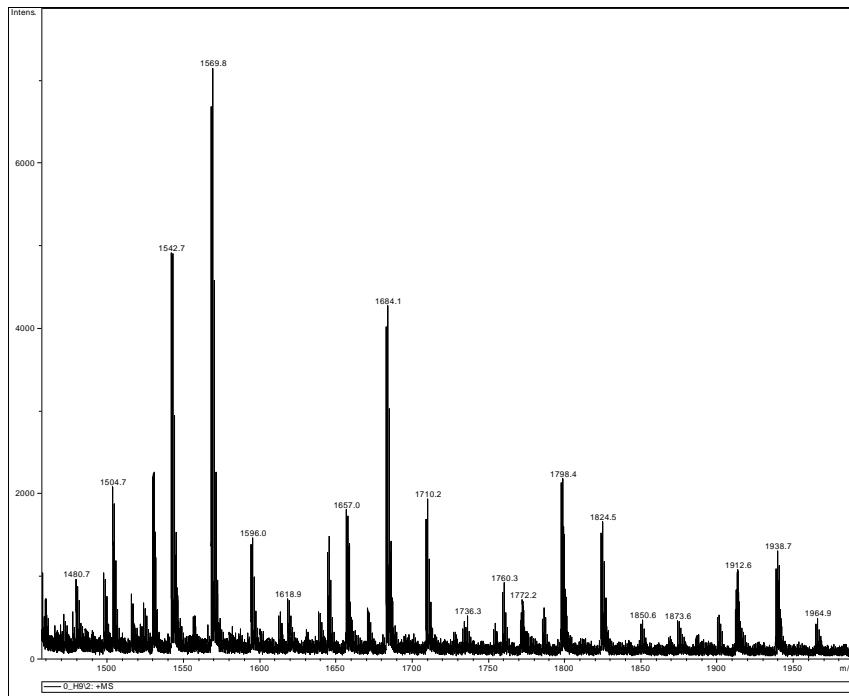


Figura A12. Spectrul MALDI TOF-MS al copolimerilor sintetizați din ECL și 16HHDA, obținut la raportul molar 16HHDA:ECL=1:2

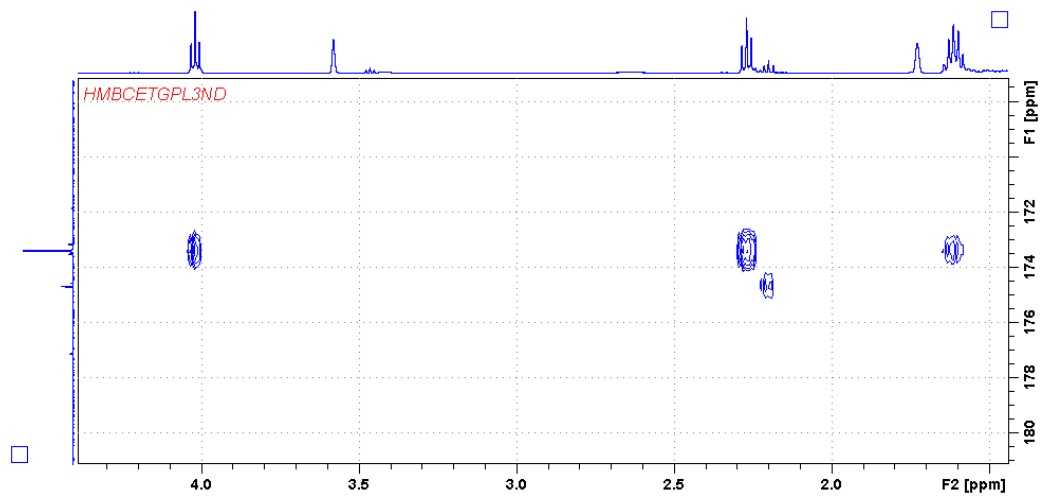


Figura A13. Spectrul 2D HMBC-RMN al copolimerului 12HSA\_ECL, sintetizat la raportul molar ECL:12HSA=5:1

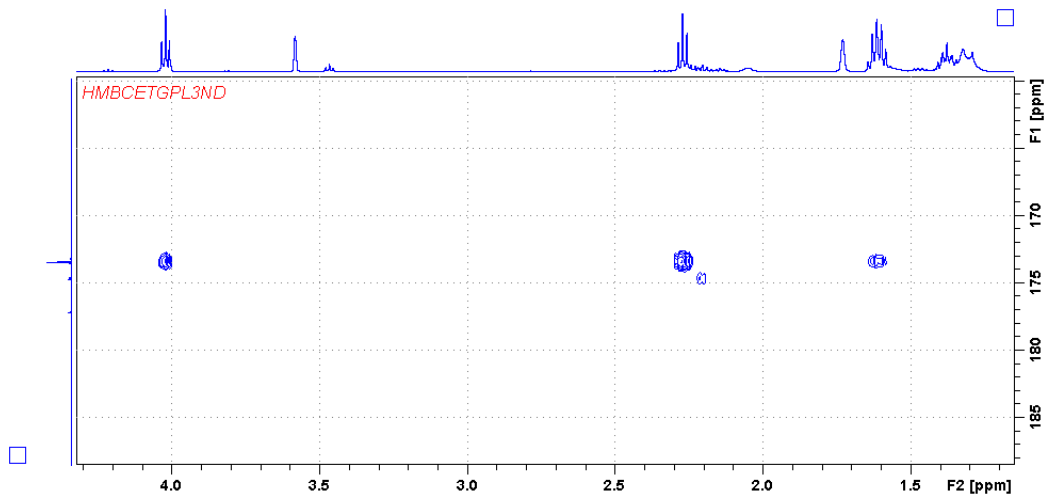


Figura A14. Spectrul 2D HMBE-RMN al copolimerului RCA\_ECL, sintetizat la raportul molar ECL:RCA=5:1

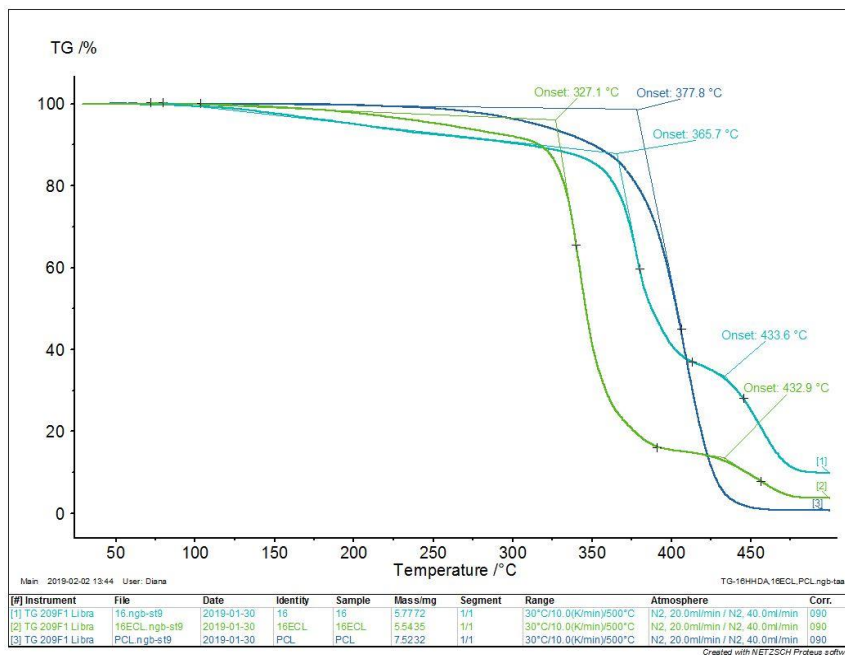


Figura A15. Termogramele copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde) și a homopolimerilor, PCL (albastru) și 16HHDA (cyan)

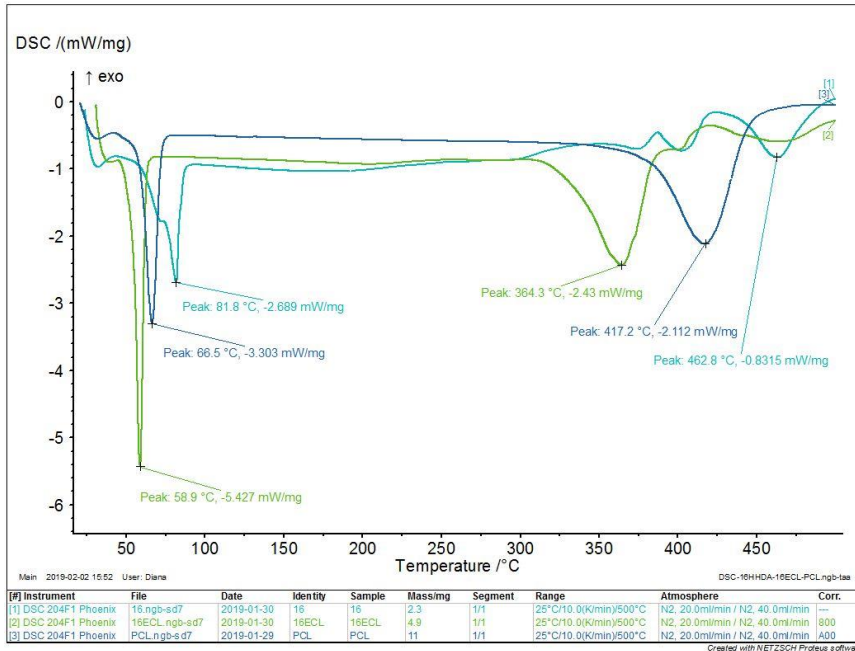


Figura A16. Curbele DSC ale copolimerilor 16HHDA\_ECL (verde), homopolimerului PCL (albastru) și estolidei 16HHDA (cyan)

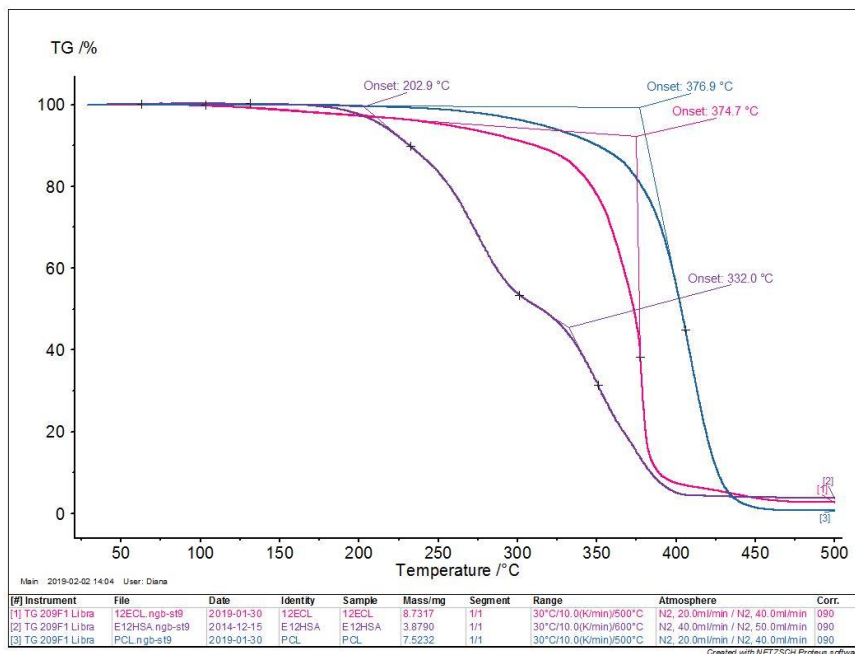


Figura A17. Termogramele copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerilor, PCL (albastru) și 12HSA (violet)

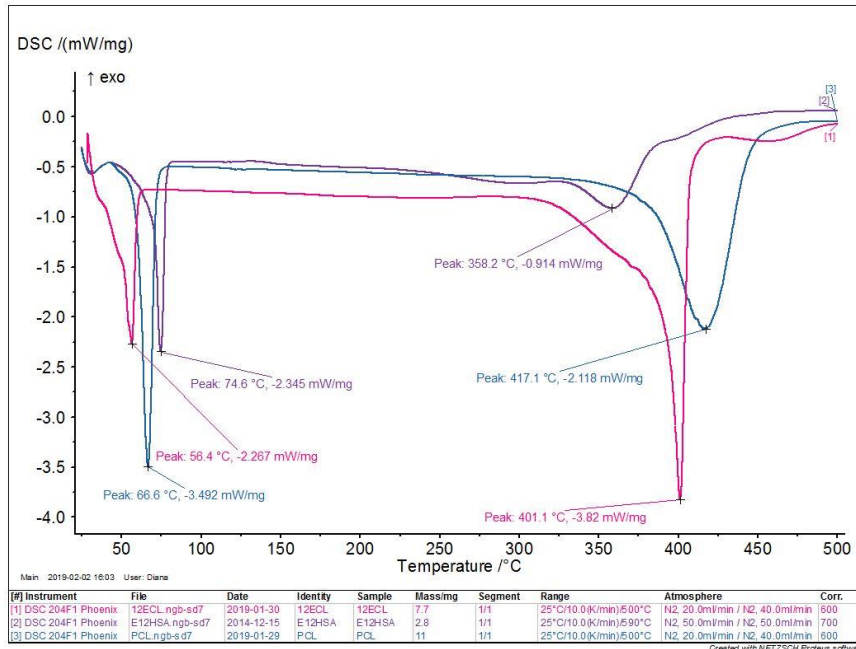


Figura A18. Curbele DSC ale copolimerilor 12HSA\_ECL (roz) și a homopolimerilor, PCL (albastru) și 12HSA (violet)

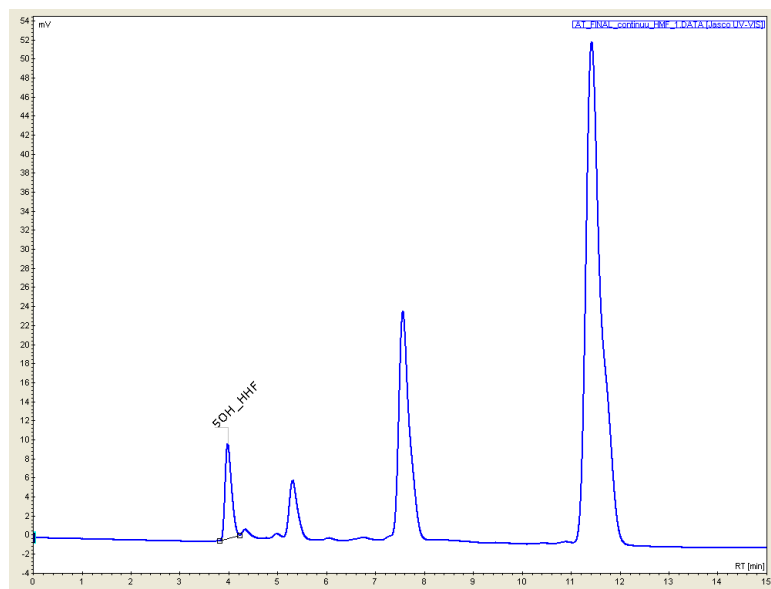


Figura A19. Cromatograma produsului de reacție conținând ECL și 5OH2FA obținut la 40°C, după 3 h de reacție în sistem continuu

Tabelul A4. Pierderile de masă (%) suferite de poliesteri în urma degradării enzimactice cu lipaza din pancreas de porc

Zile	Pierderea de masă [%]				
	PCL	16HHDA_ECL	12HSA_ECL	5OH2FA_ECL	Terpolimer
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	2,74	6,51	6,63	74,83	0,35
7	3,83	8,37	7,71	83,14	0,70
11	4,68	10,24	9,18	87,23	1,00
15	5,08	12,39	15,87	89,66	1,00
19	5,57	15,62	16,78	92,47	1,20
23	5,82	17,14	18,08	94,26	1,45
31	5,97	24,73	20,41	96,74	1,45
41	7,02	31,10	23,47	99,08	1,70
60	7,42	31,44	35,09	99,54	2,44

Tabelul A5. Pierderile de masă (%) suferite de poliesteri în urma degradării în prezența microorganismelor

Zile	Pierderea de masă [%]				
	PCL	16HHDA_ECL	12HSA_ECL	5OH2FA_ECL	Terpolimer
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	1,80	3,11	6,54	42,81	0,55
7	2,10	3,75	9,71	67,54	0,40
11	2,20	4,39	18,50	86,91	0,30
15	2,80	6,80	33,21	94,53	0,65
19	3,65	10,55	35,46	94,58	0,80
23	3,85	14,40	38,78	94,58	0,89
31	4,35	17,41	44,05	98,77	0,70
41	5,55	18,54	48,95	98,98	0,99
60	5,60	20,02	51,66	99,73	1,04



Tabelul A6. Descriptorii de reactivitate chimică calculați pentru copolimerii 5OH2FA\_ECL cu 8 unități monomerice (4 unități ECL + 4 unități 5OH2FA)

Variante	Mod de legare	Entalpia de formare [kcal/mol]	$E_{\text{HOMO}}$ [eV]	$E_{\text{LUMO}}$ [eV]	$\Delta E$ [eV]	$\eta$ [eV]	$\mu$ [eV]
1	AAAABBBB	-766.946	-9.575	-0.648	8.926	4.463	-5.112
2	AAABABBB	-765.886	-9.845	-0.736	9.109	4.554	-5.291
3	AAABBBBA	-774.103	-9.665	-0.615	9.049	4.524	-5.140
4	AAABBBAB	-773.465	-9.698	-0.557	9.140	4.570	-5.127
5	AAABBABB	-772.543	-9.628	-0.564	9.063	4.531	-5.096
6	AABABBBB	-770.886	-9.705	-0.638	9.066	4.533	-5.172
7	AABABBAB	-775.532	-9.578	-0.520	9.058	4.529	-5.049
8	AABABABB	-771.590	-9.697	-0.560	9.137	4.568	-5.129
9	AABAABBB	-772.235	-9.688	-0.597	9.090	4.545	-5.143
10	AABBBBAA	-774.648	-9.729	-0.597	9.132	4.566	-5.163
11	AABBBABA	-770.586	-9.713	-0.619	9.093	4.546	-5.166
12	AABBBAAAB	-770.968	-9.683	-0.600	9.082	4.541	-5.142
13	AABBABBA	-771.334	-9.694	-0.627	9.067	4.533	-5.161
14	AABBABAB	-771.525	-9.701	-0.568	9.133	4.566	-5.135
15	AABBAABB	-769.899	-9.673	-0.584	9.088	4.544	-5.129
16	ABABAABB	-769.666	-9.678	-0.582	9.096	4.548	-5.130
17	ABABABAB	-770.296	-9.706	-0.563	9.142	4.571	-5.134
18	ABABABBA	-771.626	-9.728	-0.634	9.093	4.546	-5.181
19	ABABBAAB	-771.808	-9.676	-0.546	9.129	4.564	-5.111
20	ABABBABA	-771.311	-9.730	-0.617	9.112	4.556	-5.174
21	ABABBBAA	-770.245	-9.734	-0.587	9.146	4.573	-5.160
22	ABAABABB	-769.197	-9.624	-0.559	9.065	4.532	-5.092
23	ABAABBAB	-771.336	-9.664	-0.566	9.097	4.548	-5.115
24	ABAABBBB	-770.890	-9.694	-0.634	9.060	4.530	-5.164
25	ABAAABBB	-767.596	-9.607	-0.588	9.019	4.509	-5.097
26	ABBAABBA	-771.531	-9.666	-0.620	9.046	4.523	-5.143
27	ABBAABAB	-771.749	-9.652	-0.572	9.079	4.539	-5.112
28	ABBAAABB	-770.736	-9.627	-0.577	9.049	4.524	-5.102
29	ABBABAAB	-770.566	-9.650	-0.593	9.057	4.528	-5.122
30	ABBABABA	-770.682	-9.735	-0.603	9.131	4.565	-5.169
31	ABBABBAA	-771.301	-9.727	-0.574	9.152	4.576	-5.151
32	ABBBAAB	-773.002	-9.675	-0.593	9.081	4.540	-5.134
33	ABBBAABA	-774.124	-9.685	-0.609	9.075	4.537	-5.147

Variante	Mod de legare	Entalpia de formare [kcal/mol]	$E_{\text{HOMO}}$ [eV]	$E_{\text{LUMO}}$ [eV]	$\Delta E$ [eV]	$\eta$ [eV]	$\mu$ eV]
34	ABBBABAA	-774.280	-9.728	-0.591	9.137	4.568	-5.160
35	ABBBBAAA	-774.090	-9.723	-0.594	9.129	4.564	-5.159
36	BAABAABB	-769.136	-9.662	-0.522	9.139	4.569	-5.092
37	BAABABAB	-771.725	-9.543	-0.474	9.068	4.534	-5.009
38	BAABABBA	-770.920	-9.639	-0.623	9.016	4.508	-5.131
39	BAABBAAB	-770.667	-9.638	-0.516	9.122	4.561	-5.077
40	BAABBABA	-770.448	-9.629	-0.623	9.005	4.502	-5.126
41	BAABBBAA	-770.080	-9.658	-0.588	9.069	4.534	-5.123
42	BAAABBAB	-769.908	-9.612	-0.531	9.080	4.540	-5.072
43	BAAABBBB	-772.411	-9.652	-0.620	9.032	4.516	-5.136
44	BAAABABB	-765.557	-9.581	-0.545	9.035	4.517	-5.063
45	BAAAABBB	-763.823	-9.559	-0.583	8.975	4.487	-5.071
46	BABBBAAA	-768.463	-9.675	-0.606	9.068	4.534	-5.140
47	BABBAABA	-771.295	-9.686	-0.600	9.086	4.543	-5.143
48	BABBAAAB	-771.377	-9.681	-0.562	9.119	4.559	-5.121
49	BABBABAA	-768.997	-9.729	-0.577	9.152	4.576	-5.153
50	BABABBAA	-771.377	-9.722	-0.591	9.131	4.565	-5.157
51	BABABABA	-770.934	-9.721	-0.625	9.096	4.548	-5.173
52	BABABAAB	-771.613	-9.724	-0.538	9.185	4.592	-5.131
53	BABAABBA	-770.795	-9.652	-0.617	9.035	4.517	-5.134
54	BABAABAB	-771.259	-9.664	-0.530	9.134	4.567	-5.097
55	BABAAABB	-770.028	-9.680	-0.646	9.033	4.516	-5.163
56	BBAAAABB	-769.234	-9.581	-0.583	8.998	4.499	-5.082
57	BBAABAB	-765.744	-9.580	-0.540	9.040	4.520	-5.060
58	BBAABBA	-770.139	-9.638	-0.618	9.020	4.510	-5.128
59	BBAABAAB	-766.334	-9.643	-0.562	9.081	4.540	-5.102
60	BBAABABA	-770.887	-9.660	-0.617	9.042	4.521	-5.139
61	BBAABBAA	-824.997	-9.643	-0.579	9.063	4.531	-5.111
62	BBABAAAB	-771.921	-9.675	-0.570	9.104	4.552	-5.122
63	BBABAABA	-771.918	-9.674	-0.596	9.077	4.538	-5.135
64	BBABABAA	-769.863	-9.749	-0.591	9.158	4.579	-5.170
65	BBABBAAA	-770.359	-9.737	-0.609	9.127	4.563	-5.173
66	BBBAAABA	-772.059	-9.640	-0.636	9.004	4.502	-5.138
67	BBBAAAAB	-764.611	-9.557	-0.618	8.938	4.469	-5.087
68	BBBAABAA	-772.320	-9.658	-0.592	9.065	4.532	-5.125

Variante	Mod de legare	Entalpia de formare [kcal/mol]	$E_{HOMO}$ [eV]	$E_{LUMO}$ [eV]	$\Delta E$ [eV]	$\eta$ [eV]	$\mu$ [eV]
69	BBBABAAA	-771.568	-9.734	-0.599	9.134	4.567	-5.167
70	BBBBAAAA	-774.157	-9.602	-0.662	8.939	4.469	-5.132

Tabelul A7. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (9 unități ECL și o unitate 16HHDA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
1	P1-L	-1123.07	6	P6-L	-1088.43
2	P2-L	-1087.38	7	P7-L	-1088.20
3	P3-L	-1088.29	8	P8-L	-1087.87
4	P4-L	-1089.18	9	P9-L	-1087.69
5	P5-L	-1089.34	10	P10-L	-1088.76

Tabelul A8. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (8 unități ECL și 2 unități 16HHDA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
11	P12-L	-1180.45	26	P29-L	-1143.56	41	P56-L	-1140.22
12	P13-L	-1180.47	27	P210-L	-1143.46	42	P57-L	-1142.91
13	P14-L	-1181.52	28	P34-L	-1142.34	43	P58-L	-1142.76
14	P15-L	-1181.92	29	P35-L	-1141.98	44	P59-L	-1144.82
15	P16-L	-1182.52	30	P36-L	-1142.10	45	P510-L	-1143.62
16	P17-L	-1182.92	31	P37-L	-1143.37	46	P67-L	-1142.98
17	P18-L	-1181.73	32	P38-L	-1142.73	47	P68-L	-1142.33
18	P19-L	-1182.01	33	P39-L	-1143.38	48	P69-L	-1143.23
19	P110-L	-1182.11	34	P310-L	-1143.73	49	P610-L	-1142.56
20	P23-L	-1145.33	35	P45-L	-1143.48	50	P78-L	-1142.21
21	P24-L	-1139.89	36	P46-L	-1142.96	51	P79-L	-1142.77
22	P25-L	-1139.60	37	P47-L	-1142.05	52	P710-L	-1143.36
23	P26-L	-1140.64	38	P48-L	-1143.44	53	P89-L	-1141.74
24	P27-L	-1140.81	39	P49-L	-1144.17	54	P810-L	-1144.76
25	P28-L	-1141.09	40	P410-L	-1144.08	55	P910-L	-1142.41

Tabelul A9. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (7 unități ECL și 3 unități 16HHDA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
56	P123-L	-1234.57	95	P237-L	-1197.60	134	P2610-L	-1194.79
57	P124-L	-1233.23	96	P238-L	-1197.07	135	P356-L	-1198.56
58	P125-L	-1233.09	97	P239-L	-1197.44	136	P357-L	-1197.87
59	P126-L	-1233.23	98	P2310-L	-1197.48	137	P358-L	-1198.01
60	P127-L	-1233.63	99	P345-L	-1197.03	138	P359-L	-1197.41
61	P128-L	-1235.43	100	P346-L	-1197.98	139	P3510-L	-1196.41
62	P129-L	-1237.62	101	P347-L	-1196.90	140	P367-L	-1197.76
63	P1210-L	-1237.57	102	P348-L	-1196.92	141	P368-L	-1197.65
64	P134-L	-1238.05	103	P349-L	-1198.65	142	P369-L	-1197.47
65	P135-L	-1237.32	104	P3410-L	-1197.33	143	P3610-L	-1196.97
66	P136-L	-1237.70	105	P456-L	-1196.56	144	P378-L	-1199.25
67	P137-L	-1237.57	106	P457-L	-1197.99	145	P379-L	-1198.61
68	P138-L	-1235.68	107	P458-L	-1200.04	146	P3710-L	-1197.89
69	P139-L	-1235.21	108	P459-L	-1197.28	147	P467-L	-1198.10
70	P1310-L	-1234.78	109	P4510-L	-1195.22	148	P468-L	-1197.67
71	P145-L	-1236.52	110	P567-L	-1198.44	149	P469-L	-1197.02
72	P146-L	-1238.59	111	P568-L	-1199.34	150	P4610-L	-1197.10
73	P147-L	-1236.47	112	P569-L	-1197.98	151	P478-L	-1198.07
74	P148-L	-1236.58	113	P5610-L	-1197.49	152	P479-L	-1197.07
75	P149-L	-1236.56	114	P678-L	-1199.29	153	P4710-L	-1197.31
76	P1410-L	-1236.03	115	P679-L	-1196.98	154	P489-L	-1198.02
77	P156-L	-1237.80	116	P6710-L	-1199.32	155	P4810-L	-1198.66
78	P157-L	-1238.08	117	P789-L	-1197.36	156	P578-L	-1197.17
79	P158-L	-1236.51	118	P7810-L	-1199.13	157	P579-L	-1197.43
80	P159-L	-1235.71	119	P8910-L	-1199.76	158	P5710-L	-1196.83
81	P1510-L	-1234.51	120	P245-L	-1198.67	159	P589-L	-1196.82
82	P167-L	-1237.41	121	P246-L	-1197.64	160	P5810-L	-1193.62
83	P168-L	-1237.32	122	P247-L	-1198.70	161	P5910-L	-1197.88
84	P169-L	-1237.44	123	P248-L	-1197.27	162	P689-L	-1197.83
85	P1610-L	-1236.91	124	P249-L	-1196.36	163	P6810-L	-1196.82
86	P178-L	-1237.26	125	P2410-L	-1196.94	164	P6910-L	-1197.13
87	P179-L	-1237.38	126	P256-L	-1198.82	165	P7910-L	-1197.84
88	P1710-L	-1237.21	127	P257-L	-1196.37			

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
89	P189-L	-1237.15	128	P258-L	-1198.53			
90	P1810-L	-1236.58	129	P259-L	-1197.45			
91	P1910-L	-1236.17	130	P2510-L	-1195.03			
92	P234-L	-1197.88	131	P267-L	-1195.45			
93	P235-L	-1197.23	132	P268-L	-1199.46			
94	P236-L	-1197.00	133	P269-L	-1197.89			

Tabelul A10. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerice (9 unități ECL și o unitate 12HSA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
1	P1-L	-1133.58	6	P6-L	-1097.49
2	P2-L	-1096.25	7	P7-L	-1099.08
3	P3-L	-1096.45	8	P8-L	-1099.52
4	P4-L	-1097.15	9	P9-L	-1099.38
5	P5-L	-1096.86	10	P10-L	-1098.17

Tabelul A11. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerice (8 unități ECL și 2 unități 12HSA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
11	P12-L	-1200.27	28	P34-L	-1159.50	45	P510-L	-1161.21
12	P13-L	-1202.10	29	P35-L	-1159.69	46	P67-L	-1161.50
13	P14-L	-1201.47	30	P36-L	-1161.18	47	P68-L	-1164.51
14	P15-L	-1202.07	31	P37-L	-1161.79	48	P69-L	-1163.47
15	P16-L	-1202.23	32	P38-L	-1163.93	49	P610-L	-1161.75
16	P17-L	-1203.63	33	P39-L	-1163.70	50	P78-L	-1160.66
17	P18-L	-1203.55	34	P310-L	-1160.30	51	P79-L	-1164.51
18	P19-L	-1204.23	35	P45-L	-1159.10	52	P710-L	-1160.32
19	P110-L	-1201.07	36	P46-L	-1162.85	53	P89-L	-1161.00
20	P23-L	-1159.43	37	P47-L	-1161.41	54	P810-L	-1162.32
21	P24-L	-1161.41	38	P48-L	-1162.28	55	P910-L	-1161.60
22	P25-L	-1158.68	39	P49-L	-1163.89			
23	P26-L	-1160.75	40	P410-L	-1161.28			
24	P27-L	-1162.41	41	P56-L	-1160.40			
25	P28-L	-1162.82	42	P57-L	-1163.02			

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
26	P29-L	-1163.06	43	P58-L	-1162.20			
27	P210-L	-1160.84	44	P59-L	-1162.66			

Tabelul A12. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerică (7 unități ECL și 3 unități 12HSA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
56	P123-L	-1262.27	96	P238-L	-1228.47	136	P357-L	-1227.51
57	P124-L	-1267.07	97	P239-L	-1228.21	137	P358-L	-1226.84
58	P125-L	-1263.87	98	P2310-L	-1225.14	138	P359-L	-1227.79
59	P126-L	-1267.14	99	P345-L	-1226.07	139	P3510-L	-1225.74
60	P127-L	-1267.91	100	P346-L	-1225.79	140	P367-L	-1225.93
61	P128-L	-1267.07	101	P347-L	-1226.95	141	P368-L	-1226.50
62	P129-L	-1268.31	102	P348-L	-1228.22	142	P369-L	-1227.10
63	P1210-L	-1263.95	103	P349-L	-1227.93	143	P3610-L	-1225.85
64	P134-L	-1264.34	104	P3410-L	-1225.89	144	P378-L	-1227.04
65	P135-L	-1264.95	105	P456-L	-1226.02	145	P379-L	-1228.59
66	P136-L	-1265.97	106	P457-L	-1226.62	146	P3710-L	-1225.23
67	P137-L	-1266.55	107	P458-L	-1225.79	147	P467-L	-1226.25
68	P138-L	-1268.59	108	P459-L	-1228.64	148	P468-L	-1229.61
69	P139-L	-1268.04	109	P4510-L	-1225.24	149	P469-L	-1227.33
70	P1310-L	-1266.39	110	P567-L	-1225.90	150	P4610-L	-1227.67
71	P145-L	-1266.02	111	P568-L	-1226.54	151	P478-L	-1226.31
72	P146-L	-1266.46	112	P569-L	-1227.23	152	P479-L	-1227.15
73	P147-L	-1266.73	113	P5610-L	-1225.88	153	P4710-L	-1224.56
74	P148-L	-1266.59	114	P678-L	-1226.34	154	P489-L	-1225.18
75	P149-L	-1268.47	115	P679-L	-1227.25	155	P4810-L	-1226.10
76	P1410-L	-1264.75	116	P6710-L	-1224.48	156	P578-L	-1226.53
77	P156-L	-1265.83	117	P789-L	-1225.40	157	P579-L	-1228.87
78	P157-L	-1267.40	118	P7810-L	-1226.54	158	P5710-L	-1224.12
79	P158-L	-1266.65	119	P8910-L	-1225.61	159	P589-L	-1225.71
80	P159-L	-1267.04	120	P245-L	-1223.75	160	P5810-L	-1224.59
81	P1510-L	-1267.50	121	P246-L	-1226.52	161	P5910-L	-1225.41
82	P167-L	-1265.06	122	P247-L	-1225.65	162	P689-L	-1226.19
83	P168-L	-1268.95	123	P248-L	-1225.90	163	P6810-L	-1226.47

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
84	P169-L	-1267.27	124	P249-L	-1227.71	164	P6910-L	-1226.02
85	P1610-L	-1266.41	125	P2410-L	-1225.15	165	P7910-L	-1225.84
86	P178-L	-1265.65	126	P256-L	-1225.45			
87	P179-L	-1268.98	127	P257-L	-1225.89			
88	P1710-L	-1264.88	128	P258-L	-1225.84			
89	P189-L	-1265.79	129	P259-L	-1226.74			
90	P1810-L	-1265.74	130	P2510-L	-1226.08			
91	P1910-L	-1265.15	131	P267-L	-1226.64			
92	P234-L	-1226.10	132	P268-L	-1227.45			
93	P235-L	-1224.08	133	P269-L	-1227.56			
94	P236-L	-1226.05	134	P2610-L	-1224.56			
95	P237-L	-1227.53	135	P356-L	-1225.63			

Tabelul A13. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (9 unități ECL și o unitate RCA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
1	P1-L	-1108.73	6	P6-L	-1070.41
2	P2-L	-1070.13	7	P7-L	-1071.45
3	P3-L	-1070.05	8	P8-L	-1071.57
4	P4-L	-1069.81	9	P9-L	-1071.80
5	P5-L	-1069.95	10	P10-L	-1070.47

Tabelul A14. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (8 unități ECL și 2 unități RCA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
11	P12-L	-1146.34	28	P34-L	-1105.47	45	P510-L	-1108.36
12	P13-L	-1147.50	29	P35-L	-1105.68	46	P67-L	-1107.57
13	P14-L	-1147.25	30	P36-L	-1108.97	47	P68-L	-1108.44
14	P15-L	-1148.55	31	P37-L	-1106.93	48	P69-L	-1109.72
15	P16-L	-1147.52	32	P38-L	-1107.98	49	P610-L	-1108.05
16	P17-L	-1149.08	33	P39-L	-1110.32	50	P78-L	-1109.21
17	P18-L	-1149.07	34	P310-L	-1106.22	51	P79-L	-1109.76
18	P19-L	-1150.61	35	P45-L	-1106.52	52	P710-L	-1107.38
19	P110-L	-1147.94	36	P46-L	-1107.86	53	P89-L	-1109.02

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
20	P23-L	-1108.17	37	P47-L	-1107.68	54	P810-L	-1106.53
21	P24-L	-1107.30	38	P48-L	-1106.66	55	P910-L	-1112.50
22	P25-L	-1106.75	39	P49-L	-1110.76			
23	P26-L	-1106.59	40	P410-L	-1107.22			
24	P27-L	-1108.23	41	P56-L	-1107.72			
25	P28-L	-1110.48	42	P57-L	-1109.07			
26	P29-L	-1109.04	43	P58-L	-1107.97			
27	P210-L	-1107.96	44	P59-L	-1108.52			

Tabelul A15. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii liniari RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (7 unități ECL și 3 unități RCA)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
56	P123-L	-1182.21	95	P237-L	-1145.99	134	P2610-L	-1142.67
57	P124-L	-1186.52	96	P238-L	-1145.92	135	P356-L	-1145.48
58	P125-L	-1183.81	97	P239-L	-1147.44	136	P357-L	-1145.79
59	P126-L	-1185.51	98	P2310-L	-1143.24	137	P358-L	-1146.23
60	P127-L	-1187.35	99	P345-L	-1144.85	138	P359-L	-1144.91
61	P128-L	-1186.48	100	P346-L	-1145.52	139	P3510-L	-1145.79
62	P129-L	-1187.41	101	P347-L	-1146.06	140	P367-L	-1145.77
63	P1210-L	-1184.65	102	P348-L	-1148.93	141	P368-L	-1145.75
64	P134-L	-1184.09	103	P349-L	-1146.93	142	P369-L	-1146.39
65	P135-L	-1183.25	104	P3410-L	-1144.55	143	P3610-L	-1145.86
66	P136-L	-1185.92	105	P456-L	-1145.44	144	P378-L	-1146.37
67	P137-L	-1186.21	106	P457-L	-1145.08	145	P379-L	-1147.21
68	P138-L	-1186.06	107	P458-L	-1144.67	146	P3710-L	-1143.73
69	P139-L	-1186.06	108	P459-L	-1146.36	147	P467-L	-1144.93
70	P1310-L	-1185.36	109	P4510-L	-1144.01	148	P468-L	-1149.03
71	P145-L	-1186.24	110	P567-L	-1143.64	149	P469-L	-1146.28
72	P146-L	-1186.28	111	P568-L	-1145.28	150	P4610-L	-1144.95
73	P147-L	-1187.24	112	P569-L	-1146.35	151	P478-L	-1145.11
74	P148-L	-1185.89	113	P5610-L	-1143.86	152	P479-L	-1144.90
75	P149-L	-1187.62	114	P678-L	-1145.01	153	P4710-L	-1143.72
76	P1410-L	-1185.08	115	P679-L	-1146.86	154	P489-L	-1145.84
77	P156-L	-1186.05	116	P6710-L	-1143.38	155	P4810-L	-1143.46



Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
78	P157-L	-1184.96	117	P789-L	-1146.26	156	P578-L	-1145.47
79	P158-L	-1186.13	118	P7810-L	-1142.94	157	P579-L	-1146.03
80	P159-L	-1185.27	119	P8910-L	-1144.16	158	P5710-L	-1143.59
81	P1510-L	-1185.91	120	P245-L	-1140.72	159	P589-L	-1144.71
82	P167-L	-1185.95	121	P246-L	-1146.65	160	P5810-L	-1143.70
83	P168-L	-1186.22	122	P247-L	-1146.66	161	P5910-L	-1145.16
84	P169-L	-1187.57	123	P248-L	-1146.62	162	P689-L	-1144.98
85	P1610-L	-1185.46	124	P249-L	-1148.04	163	P6810-L	-1144.93
86	P178-L	-1190.84	125	P2410-L	-1142.17	164	P6910-L	-1145.21
87	P179-L	-1187.29	126	P256-L	-1144.11	165	P7910-L	-1144.00
88	P1710-L	-1186.44	127	P257-L	-1145.56			
89	P189-L	-1185.10	128	P258-L	-1147.99			
90	P1810-L	-1184.17	129	P259-L	-1146.17			
91	P1910-L	-1184.12	130	P2510-L	-1145.24			
92	P234-L	-1146.80	131	P267-L	-1146.15			
93	P235-L	-1142.56	132	P268-L	-1146.44			
94	P236-L	-1145.13	133	P269-L	-1144.68			

Tabelul A16. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii ciclici 16HHDA\_ECL cu 10 unități monomerice (1, 2 sau 3 unități 16HHDA și respectiv 9, 8 sau 7 unități ECL)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
1	P1-C	-1058.35	8	P125-C	-1167.74
2	P12-C	-1116.43	9	P126-C	-1168.60
3	P13-C	-1114.89	10	P135-C	-1165.81
4	P14-C	-1116.19	11	P136-C	-1169.46
5	P15-C	-1117.75	12	P137-C	-1168.76
6	P123-C	-1169.01	13	P147-C	-1169.11
7	P124-C	-1167.81			

Tabelul A17. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii ciclici 12HSA\_ECL cu 10 unități monomerice (1, 2 sau 3 unități 12HSA și respectiv 9, 8 sau 7 unități ECL)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
1	P1-C	-1062.73	8	P125-C	-1193.95
2	P12-C	-1123.32	9	P126-C	-1187.15
3	P13-C	-1128.63	10	P135-C	-1187.80
4	P14-C	-1124.00	11	P136-C	-1195.89
5	P15-C	-1136.54	12	P137-C	-1188.24
6	P123-C	-1184.88	13	P147-C	-1189.75
7	P124-C	-1188.76			

Tabelul A18. Valorile entalpiilor de formare calculate pentru copolimerii ciclici RCA\_ECL cu 10 unități monomerice (1, 2 sau 3 unități RCA și respectiv 9, 8 sau 7 unități ECL)

Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]	Nr. crt.	Cod	Entalpia de formare [kcal/mol]
1	P1-C	-1037.67	8	P125-C	-1116.95
2	P12-C	-1080.20	9	P126-C	-1111.48
3	P13-C	-1076.73	10	P135-C	-1108.44
4	P14-C	-1075.43	11	P136-C	-1122.08
5	P15-C	-1082.86	12	P137-C	-1116.42
6	P123-C	-1108.82	13	P147-C	-1116.52
7	P124-C	-1117.46			

Tabelul A19. Masele moleculare teoretice corespunzătoare homopolimerilor 5OH2FA și aducților de K<sup>+</sup>

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
2	266.22	305.22	344.22	248.22	287.22
3	390.33	429.33	468.33	372.33	411.33
4	514.44	553.44	592.44	496.44	535.44
5	638.55	677.55	716.55	620.55	659.55
6	762.66	801.66	840.66	744.66	783.66
7	886.77	925.77	964.77	868.77	907.77
8	1010.88	1049.88	1088.88	992.88	1031.88
9	1134.99	1173.99	1212.99	1116.99	1155.99
10	1259.10	1298.10	1337.10	1241.10	1280.10

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
11	1383.21	1422.21	1461.21	1365.21	1404.21
12	1507.32	1546.32	1585.32	1489.32	1528.32
13	1631.43	1670.43	1709.43	1613.43	1652.43
14	1755.54	1794.54	1833.54	1737.54	1776.54
15	1879.65	1918.65	1957.65	1861.65	1900.65
16	2003.76	2042.76	2081.76	1985.76	2024.76
17	2127.87	2166.87	2205.87	2109.87	2148.87
18	2251.98	2290.98	2329.98	2233.98	2272.98
19	2376.09	2415.09	2454.09	2358.09	2397.09
20	2500.20	2539.20	2578.20	2482.20	2521.20
21	2624.31	2663.31	2702.31	2606.31	2645.31
22	2748.42	2787.42	2826.42	2730.42	2769.42
23	2872.53	2911.53	2950.53	2854.53	2893.53
24	2996.64	3035.64	3074.64	2978.64	3017.64
25	3120.75	3159.75	3198.75	3102.75	3141.75

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A20. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de  $K^+$  de tipul  $(5OH2FA)_i-(ECL)_n$

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
2	256.25	295.25	334.25	238.25	277.25
3	370.39	409.39	448.39	352.39	391.39
4	484.53	523.53	562.53	466.53	505.53
5	598.67	637.67	676.67	580.67	619.67
6	712.81	751.81	790.81	694.81	733.81
7	826.95	865.95	904.95	808.95	847.95
8	941.09	980.09	1019.09	923.09	962.09
9	1055.23	1094.23	1133.23	1037.23	1076.23
10	1169.37	1208.37	1247.37	1151.37	1190.37
11	1283.51	1322.51	1361.51	1265.51	1304.51
12	1397.65	1436.65	1475.65	1379.65	1418.65
13	1511.79	1550.79	1589.79	1493.79	1532.79
14	1625.93	1664.93	1703.93	1607.93	1646.93
15	1740.07	1779.07	1818.07	1722.07	1761.07
16	1854.21	1893.21	1932.21	1836.21	1875.21

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
17	1968.35	2007.35	2046.35	1950.35	1989.35
18	2082.49	2121.49	2160.49	2064.49	2103.49
19	2196.63	2235.63	2274.63	2178.63	2217.63
20	2310.77	2349.77	2388.77	2292.77	2331.77
21	2424.91	2463.91	2502.91	2406.91	2445.91
22	2539.05	2578.05	2617.05	2521.05	2560.05
23	2653.19	2692.19	2731.19	2635.19	2674.19
24	2767.33	2806.33	2845.33	2749.33	2788.33
25	2881.47	2920.47	2959.47	2863.47	2902.47
26	2995.61	3034.61	3073.61	2977.61	3016.61
27	3109.75	3148.75	3187.75	3091.75	3130.75

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A21. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de  $K^+$  de tipul  $(5OH2FA)_2-(ECL)_n$

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
3	380.36	419.36	458.36	362.36	401.36
4	494.50	533.50	572.50	476.50	515.50
5	608.64	647.64	686.64	590.64	629.64
6	722.78	761.78	800.78	704.78	743.78
7	836.92	875.92	914.92	818.92	857.92
8	951.06	990.06	1029.06	933.06	972.06
9	1065.20	1104.20	1143.20	1047.20	1086.20
10	1179.34	1218.34	1257.34	1161.34	1200.34
11	1293.48	1332.48	1371.48	1275.48	1314.48
12	1407.62	1446.62	1485.62	1389.62	1428.62
13	1521.76	1560.76	1599.76	1503.76	1542.76
14	1635.90	1674.90	1713.90	1617.90	1656.90
15	1750.04	1789.04	1828.04	1732.04	1771.04
16	1864.18	1903.18	1942.18	1846.18	1885.18
17	1978.32	2017.32	2056.32	1960.32	1999.32
18	2092.46	2131.46	2170.46	2074.46	2113.46
19	2206.60	2245.60	2284.60	2188.60	2227.60
20	2320.74	2359.74	2398.74	2302.74	2341.74

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
21	2434.88	2473.88	2512.88	2416.88	2455.88
22	2549.02	2588.02	2627.02	2531.02	2570.02
23	2663.16	2702.16	2741.16	2645.16	2684.16
24	2777.30	2816.30	2855.30	2759.30	2798.30
25	2891.44	2930.44	2969.44	2873.44	2912.44
26	3005.58	3044.58	3083.58	2987.58	3026.58

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A22. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de  $K^+$  de tipul  $(5OH2FA)_3-(ECL)_n$

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
4	504.47	543.47	582.47	486.47	525.47
5	618.61	657.61	696.61	600.61	639.61
6	732.75	771.75	810.75	714.75	753.75
7	846.89	885.89	924.89	828.89	867.89
8	961.03	1000.03	1039.03	943.03	982.03
9	1075.17	1114.17	1153.17	1057.17	1096.17
10	1189.31	1228.31	1267.31	1171.31	1210.31
11	1303.45	1342.45	1381.45	1285.45	1324.45
12	1417.59	1456.59	1495.59	1399.59	1438.59
13	1531.73	1570.73	1609.73	1513.73	1552.73
14	1645.87	1684.87	1723.87	1627.87	1666.87
15	1760.01	1799.01	1838.01	1742.01	1781.01
16	1874.15	1913.15	1952.15	1856.15	1895.15
17	1988.29	2027.29	2066.29	1970.29	2009.29
18	2102.43	2141.43	2180.43	2084.43	2123.43
19	2216.57	2255.57	2294.57	2198.57	2237.57
20	2330.71	2369.71	2408.71	2312.71	2351.71
21	2444.85	2483.85	2522.85	2426.85	2465.85
22	2558.99	2597.99	2636.99	2540.99	2579.99
23	2673.13	2712.13	2751.13	2655.13	2694.13
24	2787.27	2826.27	2865.27	2769.27	2808.27
25	2901.41	2940.41	2979.41	2883.41	2922.41
26	3015.55	3054.55	3093.55	2997.55	3036.55

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A23. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de K<sup>+</sup> de tipul (5OH2FA)<sub>4</sub>-(ECL)<sub>n</sub>

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
5	628.58	667.58	706.58	610.58	649.58
6	742.72	781.72	820.72	724.72	763.72
7	856.86	895.86	934.86	838.86	877.86
8	971.00	1010.00	1049.00	953.00	992.00
9	1085.14	1124.14	1163.14	1067.14	1106.14
10	1199.28	1238.28	1277.28	1181.28	1220.28
11	1313.42	1352.42	1391.42	1295.42	1334.42
12	1427.56	1466.56	1505.56	1409.56	1448.56
13	1541.70	1580.70	1619.70	1523.70	1562.70
14	1655.84	1694.84	1733.84	1637.84	1676.84
15	1769.98	1808.98	1847.98	1751.98	1790.98
16	1884.12	1923.12	1962.12	1866.12	1905.12
17	1998.26	2037.26	2076.26	1980.26	2019.26
18	2112.40	2151.40	2190.40	2094.40	2133.40
19	2226.54	2265.54	2304.54	2208.54	2247.54
20	2340.68	2379.68	2418.68	2322.68	2361.68
21	2454.82	2493.82	2532.82	2436.82	2475.82
22	2568.96	2607.96	2646.96	2550.96	2589.96
23	2683.10	2722.10	2761.10	2665.10	2704.10
24	2797.24	2836.24	2875.24	2779.24	2818.24
25	2911.38	2950.38	2989.38	2893.38	2932.38
26	3025.52	3064.52	3103.52	3007.52	3046.52

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa molecularăTabelul A24. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de K<sup>+</sup> de conținând DMFDC și HDO

DP	Secvență	Produși liniari		
		M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]
2	FA	270.33	309.33	348.33
3	(FA)-F	422.47	461.47	500.47
	(AF)-A	356.51	395.51	434.51
4	(FA) <sub>2</sub>	508.65	547.65	586.65
5	(FA) <sub>2</sub> -F	660.80	699.80	738.80

DP	Prođuși liniari			
	Secvență	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]
	(AF) <sub>2</sub> -A	594.83	633.83	672.83
6	(FA) <sub>3</sub>	746.98	785.98	824.98
7	(FA) <sub>3</sub> -F	899.12	938.12	977.12
	(AF) <sub>3</sub> -A	833.16	872.16	911.16
8	(FA) <sub>4</sub>	985.30	1024.30	1063.30
9	(FA) <sub>4</sub> -F	1137.45	1176.45	1215.45
	(AF) <sub>4</sub> -A	1071.48	1110.48	1149.48
10	(FA) <sub>5</sub>	1223.63	1262.63	1301.63
11	(FA) <sub>5</sub> -F	1375.78	1414.78	1453.78
	(AF) <sub>5</sub> -A	1309.81	1348.81	1387.81
12	(FA) <sub>6</sub>	1461.96	1500.96	1539.96
13	(FA) <sub>6</sub> -F	1614.10	1653.10	1692.10
	(AF) <sub>6</sub> -A	1548.14	1587.14	1626.14
14	(FA) <sub>7</sub>	1700.28	1739.28	1778.28
15	(FA) <sub>7</sub> -F	1852.43	1891.43	1930.43
	(AF) <sub>7</sub> -A	1786.46	1825.46	1864.46
16	(FA) <sub>8</sub>	1938.61	1977.61	2016.61
17	(FA) <sub>8</sub> -F	2090.75	2129.75	2168.75
	(AF) <sub>8</sub> -A	2024.79	2063.79	2102.79
18	(FA) <sub>9</sub>	2176.93	2215.93	2254.93
19	(FA) <sub>9</sub> -F	2329.08	2368.08	2407.08
	(AF) <sub>9</sub> -A	2263.11	2302.11	2341.11
20	(FA) <sub>10</sub>	2415.26	2454.26	2493.26
21	(FA) <sub>10</sub> -F	2567.41	2606.41	2645.41
	(AF) <sub>10</sub> -A	2501.44	2540.44	2579.44
22	(FA) <sub>11</sub>	2653.59	2692.59	2731.59
23	(FA) <sub>11</sub> -F	2805.73	2844.73	2883.73
	(AF) <sub>11</sub> -A	2739.77	2778.77	2817.77
24	(FA) <sub>12</sub>	2891.91	2930.91	2969.91
25	(FA) <sub>12</sub> -F	3044.06	3083.06	3122.06
	(AF) <sub>12</sub> -A	2978.09	3017.09	3056.09

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară; F - DMFDC; A - HDO

Tabelul A25. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de K<sup>+</sup> de conținând DMI și HDO

DP	Secvență	Prođuși liniari		
		M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]
2	IA	244.33	283.33	322.33
3	(IA)-I	370.48	409.48	448.48
	(AI)-A	330.51	369.51	408.51
4	(IA) <sub>2</sub>	456.66	495.66	534.66
5	(IA) <sub>2</sub> -I	582.81	621.81	660.81
	(AI) <sub>2</sub> -A	542.84	581.84	620.84
6	(IA) <sub>3</sub>	668.99	707.99	746.99
7	(IA) <sub>3</sub> -I	795.14	834.14	873.14
	(AI) <sub>3</sub> -A	755.17	794.17	833.17
8	(IA) <sub>4</sub>	881.32	920.32	959.32
9	(IA) <sub>4</sub> -I	1007.47	1046.47	1085.47
	(AI) <sub>4</sub> -A	967.50	1006.50	1045.50
10	(IA) <sub>5</sub>	1093.65	1132.65	1171.65

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară; I - DMI; A - HDOTabelul A26. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de K<sup>+</sup> de conținând o unitate DMI și mai multe unități DMFDC și HDO

DP	Secvență	Prođuși liniari		
		M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]
3	FAI	396.48	435.48	474.48
4	(FAI)-A	482.66	521.66	560.66
5	(FAI)-(AF)	634.80	673.80	712.80
	(AFAI)-A	568.84	607.84	646.84
6	(FAI)-(AF)-A	720.98	759.98	798.98
7	(FAI)-(AF) <sub>2</sub>	873.13	912.13	951.13
	(AFAI)-(AF)-A	807.16	846.16	885.16
8	(FAI)-(AF) <sub>2</sub> -A	959.31	998.31	1037.31
9	(FAI)-(AF) <sub>3</sub>	1111.45	1150.45	1189.45
	(AFAI)-(AF) <sub>2</sub> -A	1045.49	1084.49	1123.49
10	(FAI)-(AF) <sub>3</sub> -A	1197.63	1236.63	1275.63
11	(FAI)-(AF) <sub>4</sub>	1349.78	1388.78	1427.78
	(AFAI)-(AF) <sub>3</sub> -A	1283.81	1322.81	1361.81
12	(FAI)-(AF) <sub>4</sub> -A	1435.96	1474.96	1513.96
13	(FAI)-(AF) <sub>5</sub>	1588.11	1627.11	1666.11



DP	Prođuși liniari			
	Secvență	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]
	(AFAI)-(AF) <sub>4</sub> -A	1522.14	1561.14	1600.14
14	(FAI)-(AF) <sub>5</sub> -A	1674.29	1713.29	1752.29
15	(FAI)-(AF) <sub>6</sub>	1826.43	1865.43	1904.43
	(AFAI)-(AF) <sub>5</sub> -A	1760.47	1799.47	1838.47
16	(FAI)-(AF) <sub>6</sub> -A	1912.61	1951.61	1990.61
17	(FAI)-(AF) <sub>7</sub>	2064.76	2103.76	2142.76
	(AFAI)-(AF) <sub>6</sub> -A	1998.79	2037.79	2076.79
18	(FAI)-(AF) <sub>7</sub> -A	2150.94	2189.94	2228.94
19	(FAI)-(AF) <sub>8</sub>	2303.08	2342.08	2381.08
	(AFAI)-(AF) <sub>7</sub> -A	2237.12	2276.12	2315.12
20	(FAI)-(AF) <sub>8</sub> -A	2389.26	2428.26	2467.26

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară; F - DMFDC; I - DMI; A - HDO

Tabelul A27. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de K<sup>+</sup> de conținând două unități DMI și mai multe unități DMFDC și HDO

DP	Prođuși liniari			
	Secvență	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]
5	FAIAI	608.81	647.81	686.81
6	(FAIAI)-A	694.99	733.99	772.99
7	(FAIAI)-(AF)	847.13	886.13	925.13
	(AFAIAI)-A	781.17	820.17	859.17
8	(FAIAI)-(AF)-A	933.31	972.31	1011.31
9	(FAIAI)-(AF) <sub>2</sub>	1085.46	1124.46	1163.46
	(AFAIAI)-(AF)-A	1019.49	1058.49	1097.49
10	(FAIAI)-(AF) <sub>2</sub> -A	1171.64	1210.64	1249.64
11	(FAIAI)-(AF) <sub>3</sub>	1323.78	1362.78	1401.78
	(AFAIAI)-(AF) <sub>2</sub> -A	1257.82	1296.82	1335.82
12	(FAIAI)-(AF) <sub>3</sub> -A	1409.96	1448.96	1487.96
13	(FAIAI)-(AF) <sub>4</sub>	1562.11	1601.11	1640.11
	(AFAIAI)-(AF) <sub>3</sub> -A	1496.14	1535.14	1574.14
14	(FAIAI)-(AF) <sub>4</sub> -A	1648.29	1687.29	1726.29
15	(FAIAI)-(AF) <sub>5</sub>	1800.44	1839.44	1878.44
	(AFAIAI)-(AF) <sub>4</sub> -A	1734.47	1773.47	1812.47
16	(FAIAI)-(AF) <sub>5</sub> -A	1886.62	1925.62	1964.62
17	(FAIAI)-(AF) <sub>6</sub>	2038.76	2077.76	2116.76

DP	Produși liniari			
	Secvență	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]
	(AFAIAI)-(AF) <sub>5</sub> -A	1972.80	2011.80	2050.80
18	(FAIAI)-(AF) <sub>6</sub> -A	2124.94	2163.94	2202.94
19	(FAIAI)-(AF) <sub>7</sub>	2277.09	2316.09	2355.09
	(AFAIAI)-(AF) <sub>6</sub> -A	2211.12	2250.12	2289.12
20	(FAIAI)-(AF) <sub>7</sub> -A	2363.27	2402.27	2441.27
21	(FAIAI)-(AF) <sub>8</sub>	2515.41	2554.41	2593.41
	(AFAIAI)-(AF) <sub>7</sub> -A	2449.45	2488.45	2527.45

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară; F - DMFDC; I - DMI; A - HDO

Tabelul A28. Masele moleculare teoretice corespunzătoare homopolimerilor PCL și aducților de K<sup>+</sup>

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
2	246.29	285.38	324.47	228.28	267.37
3	360.43	399.52	438.61	342.42	381.51
4	474.57	513.66	552.75	456.56	495.65
5	588.71	627.80	666.89	570.70	609.79
6	702.85	741.94	781.03	684.84	723.93
7	816.99	856.08	895.17	798.98	838.07
8	931.13	970.22	1009.31	913.12	952.21
9	1045.27	1084.36	1123.45	1027.26	1066.35
10	1159.41	1198.50	1237.59	1141.40	1180.49
11	1273.55	1312.64	1351.73	1255.54	1294.63
12	1387.69	1426.78	1465.87	1369.68	1408.77
13	1501.83	1540.92	1580.01	1483.82	1522.91
14	1615.97	1655.06	1694.15	1597.96	1637.05
15	1730.11	1769.20	1808.29	1712.10	1751.19
16	1844.25	1883.34	1922.43	1826.24	1865.33
17	1958.39	1997.48	2036.57	1940.38	1979.47
18	2072.53	2111.62	2150.71	2054.52	2093.61
19	2186.67	2225.76	2264.85	2168.66	2207.75
20	2300.81	2339.90	2378.99	2282.80	2321.89
21	2414.95	2454.04	2493.13	2396.94	2436.03
22	2529.09	2568.18	2607.27	2511.08	2550.17
23	2643.23	2682.32	2721.41	2625.22	2664.31

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
24	2757.37	2796.46	2835.55	2739.36	2778.45
25	2871.51	2910.60	2949.69	2853.50	2892.59
26	2985.65	3024.74	3063.83	2967.64	3006.73

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A29. Masele moleculare teoretice corespunzătoare estolidelor și aducților de  $K^+$  corespunzători 16HHDA

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
1	272.42	311.51	350.60	254.41	293.50
2	526.83	565.92	605.01	508.82	547.91
3	781.24	820.33	859.42	763.23	802.32
4	1035.65	1074.74	1113.83	1017.64	1056.73
5	1290.06	1329.15	1368.24	1272.05	1311.14
6	1544.47	1583.56	1622.65	1526.46	1565.55
7	1798.88	1837.97	1877.06	1780.87	1819.96
8	2053.29	2092.38	2131.47	2035.28	2074.37
9	2307.70	2346.79	2385.88	2289.69	2328.78
10	2562.11	2601.20	2640.29	2544.10	2583.19
11	2816.52	2855.61	2894.70	2798.51	2837.60
12	3070.93	3110.02	3149.11	3052.92	3092.01

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A30. Masele moleculare teoretice corespunzătoare estolidelor și aducților de  $K^+$  corespunzători 12HSA

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
1	300.48	339.57	378.66	282.48	321.57
2	582.94	622.03	661.12	564.94	604.03
3	865.40	904.49	943.58	847.40	886.49
4	1147.86	1186.95	1226.04	1129.86	1168.95
5	1430.32	1469.41	1508.50	1412.32	1451.41
6	1712.78	1751.87	1790.96	1694.78	1733.87
7	1995.24	2034.33	2073.42	1977.24	2016.33
8	2277.70	2316.79	2355.88	2259.70	2298.79

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
9	2560.16	2599.25	2638.34	2542.16	2581.25
10	2842.62	2881.71	2920.80	2824.62	2863.71
11	3125.08	3164.17	3203.26	3107.08	3146.17

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A31. Masele moleculare teoretice corespunzătoare estolidelor și aducților de  $K^+$  corespunzători RCA

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
1	298.46	337.55	376.64	280.46	319.54
2	578.92	618.01	657.10	560.92	600.00
3	859.38	898.47	937.56	841.38	880.46
4	1139.84	1178.93	1218.02	1121.84	1160.92
5	1420.30	1459.39	1498.48	1402.30	1441.38
6	1700.76	1739.85	1778.94	1682.76	1721.84
7	1981.22	2020.31	2059.40	1963.22	2002.30
8	2261.68	2300.77	2339.86	2243.68	2282.76
9	2542.14	2581.23	2620.32	2524.14	2563.22
10	2822.60	2861.69	2900.78	2804.60	2843.68
11	3103.06	3142.15	3181.24	3085.06	3124.14

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A32. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de  $K^+$  de tipul  $(16\text{HHDA})_1-(\text{ECL})_n$

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
2	386.56	425.65	464.74	368.56	407.65
3	500.70	539.79	578.88	482.70	521.79
4	614.84	653.93	693.02	596.84	635.93
5	728.98	768.07	807.16	710.98	750.07
6	843.12	882.21	921.30	825.12	864.21
7	957.26	996.35	1035.44	939.26	978.35
8	1071.40	1110.49	1149.58	1053.40	1092.49
9	1185.54	1224.63	1263.72	1167.54	1206.63
10	1299.68	1338.77	1377.86	1281.68	1320.77
11	1413.82	1452.91	1492.00	1395.82	1434.91

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
12	1527.96	1567.05	1606.14	1509.96	1549.05
13	1642.10	1681.19	1720.28	1624.10	1663.19
14	1756.24	1795.33	1834.42	1738.24	1777.33
15	1870.38	1909.47	1948.56	1852.38	1891.47
16	1984.52	2023.61	2062.70	1966.52	2005.61
17	2098.66	2137.75	2176.84	2080.66	2119.75
18	2212.80	2251.89	2290.98	2194.80	2233.89
19	2326.94	2366.03	2405.12	2308.94	2348.03
20	2441.08	2480.17	2519.26	2423.08	2462.17
21	2555.22	2594.31	2633.40	2537.22	2576.31
22	2669.36	2708.45	2747.54	2651.36	2690.45
23	2783.50	2822.59	2861.68	2765.50	2804.59
24	2897.64	2936.73	2975.82	2879.64	2918.73
25	3011.78	3050.87	3089.96	2993.78	3032.87

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A33. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(16HHDA)_2-(ECL)_n$

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
3	640.97	680.06	719.15	622.96	662.05
4	755.11	794.20	833.29	737.10	776.19
5	869.25	908.34	947.43	851.24	890.33
6	983.39	1022.48	1061.57	965.38	1004.47
7	1097.53	1136.62	1175.71	1079.52	1118.61
8	1211.67	1250.76	1289.85	1193.66	1232.75
9	1325.81	1364.90	1403.99	1307.80	1346.89
10	1439.95	1479.04	1518.13	1421.94	1461.03
11	1554.09	1593.18	1632.27	1536.08	1575.17
12	1668.23	1707.32	1746.41	1650.22	1689.31
13	1782.37	1821.46	1860.55	1764.36	1803.45
14	1896.51	1935.60	1974.69	1878.50	1917.59
15	2010.65	2049.74	2088.83	1992.64	2031.73
16	2124.79	2163.88	2202.97	2106.78	2145.87
17	2238.93	2278.02	2317.11	2220.92	2260.01

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
18	2353.07	2392.16	2431.25	2335.06	2374.15
19	2467.21	2506.30	2545.39	2449.20	2488.29
20	2581.35	2620.44	2659.53	2563.34	2602.43
21	2695.49	2734.58	2773.67	2677.48	2716.57
22	2809.63	2848.72	2887.81	2791.62	2830.71
23	2923.77	2962.86	3001.95	2905.76	2944.85
24	3037.91	3077.00	3116.09	3019.90	3058.99

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A34. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(16HHDA)_3-(ECL)_n$

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
4	895.38	934.47	973.56	877.37	916.46
5	1009.52	1048.61	1087.70	991.51	1030.60
6	1123.66	1162.75	1201.84	1105.65	1144.74
7	1237.80	1276.89	1315.98	1219.79	1258.88
8	1351.94	1391.03	1430.12	1333.93	1373.02
9	1466.08	1505.17	1544.26	1448.07	1487.16
10	1580.22	1619.31	1658.40	1562.21	1601.30
11	1694.36	1733.45	1772.54	1676.35	1715.44
12	1808.50	1847.59	1886.68	1790.49	1829.58
13	1922.64	1961.73	2000.82	1904.63	1943.72
14	2036.78	2075.87	2114.96	2018.77	2057.86
15	2150.92	2190.01	2229.10	2132.91	2172.00
16	2265.06	2304.15	2343.24	2247.05	2286.14
17	2379.20	2418.29	2457.38	2361.19	2400.28
18	2493.34	2532.43	2571.52	2475.33	2514.42
19	2607.48	2646.57	2685.66	2589.47	2628.56
20	2721.62	2760.71	2799.80	2703.61	2742.70
21	2835.76	2874.85	2913.94	2817.75	2856.84
22	2949.90	2988.99	3028.08	2931.89	2970.98
23	3064.04	3103.13	3142.22	3046.03	3085.12

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A35. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de K<sup>+</sup> de tipul (16HHDA)<sub>4</sub>-(ECL)<sub>n</sub>

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
5	1149.79	1188.88	1227.97	1131.71	1170.80
6	1263.93	1303.02	1342.11	1245.85	1284.94
7	1378.07	1417.16	1456.25	1359.99	1399.08
8	1492.21	1531.30	1570.39	1474.13	1513.22
9	1606.35	1645.44	1684.53	1588.27	1627.36
10	1720.49	1759.58	1798.67	1702.41	1741.50
11	1834.63	1873.72	1912.81	1816.55	1855.64
12	1948.77	1987.86	2026.95	1930.69	1969.78
13	2062.91	2102.00	2141.09	2044.83	2083.92
14	2177.05	2216.14	2255.23	2158.97	2198.06
15	2291.19	2330.28	2369.37	2273.11	2312.20
16	2405.33	2444.42	2483.51	2387.25	2426.34
17	2519.47	2558.56	2597.65	2501.39	2540.48
18	2633.61	2672.70	2711.79	2615.53	2654.62
19	2747.75	2786.84	2825.93	2729.67	2768.76
20	2861.89	2900.98	2940.07	2843.81	2882.90
21	2976.03	3015.12	3054.21	2957.95	2997.04
22	3090.17	3129.26	3168.35	3072.09	3111.18

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa molecularăTabelul A36. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de K<sup>+</sup> de tipul (12HSA)<sub>1</sub>-(ECL)<sub>n</sub>

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
2	414.62	453.71	492.80	396.32	435.41
3	528.76	567.85	606.94	510.46	549.55
4	642.90	681.99	721.08	624.60	663.69
5	757.04	796.13	835.22	738.74	777.83
6	871.18	910.27	949.36	852.88	891.97
7	985.32	1024.41	1063.50	967.02	1006.11
8	1099.46	1138.55	1177.64	1081.16	1120.25
9	1213.60	1252.69	1291.78	1195.30	1234.39
10	1327.74	1366.83	1405.92	1309.44	1348.53

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
11	1441.88	1480.97	1520.06	1423.58	1462.67
12	1556.02	1595.11	1634.20	1537.72	1576.81
13	1670.16	1709.25	1748.34	1651.86	1690.95
14	1784.30	1823.39	1862.48	1766.00	1805.09
15	1898.44	1937.53	1976.62	1880.14	1919.23
16	2012.58	2051.67	2090.76	1994.28	2033.37
17	2126.72	2165.81	2204.90	2108.42	2147.51
18	2240.86	2279.95	2319.04	2222.56	2261.65
19	2355.00	2394.09	2433.18	2336.70	2375.79
20	2469.14	2508.23	2547.32	2450.84	2489.93
21	2583.28	2622.37	2661.46	2564.98	2604.07
22	2697.42	2736.51	2775.60	2679.12	2718.21
23	2811.56	2850.65	2889.74	2793.26	2832.35
24	2925.70	2964.79	3003.88	2907.40	2946.49
25	3039.84	3078.93	3118.02	3021.54	3060.63

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară

Tabelul A37. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de K<sup>+</sup> de tipul (12HSA)<sub>2</sub><sup>-</sup>(ECL)<sub>n</sub>

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
3	697.08	736.17	775.26	678.78	717.87
4	811.22	850.31	889.40	792.92	832.01
5	925.36	964.45	1003.54	907.06	946.15
6	1039.50	1078.59	1117.68	1021.20	1060.29
7	1153.64	1192.73	1231.82	1135.34	1174.43
8	1267.78	1306.87	1345.96	1249.48	1288.57
9	1381.92	1421.01	1460.10	1363.62	1402.71
10	1496.06	1535.15	1574.24	1477.76	1516.85
11	1610.20	1649.29	1688.38	1591.90	1630.99
12	1724.34	1763.43	1802.52	1706.04	1745.13
13	1838.48	1877.57	1916.66	1820.18	1859.27
14	1952.62	1991.71	2030.80	1934.32	1973.41
15	2066.76	2105.85	2144.94	2048.46	2087.55
16	2180.90	2219.99	2259.08	2162.60	2201.69



DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
17	2295.04	2334.13	2373.22	2276.74	2315.83
18	2409.18	2448.27	2487.36	2390.88	2429.97
19	2523.32	2562.41	2601.50	2505.02	2544.11
20	2637.46	2676.55	2715.64	2619.16	2658.25
21	2751.60	2790.69	2829.78	2733.30	2772.39
22	2865.74	2904.83	2943.92	2847.44	2886.53
23	2979.88	3018.97	3058.06	2961.58	3000.67
24	3094.02	3133.11	3172.20	3075.72	3114.81

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A38. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(12HSA)_3^-(ECL)_n$

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
4	979.58	1018.67	1057.76	961.28	1000.37
5	1093.72	1132.81	1171.90	1075.42	1114.51
6	1207.86	1246.95	1286.04	1189.56	1228.65
7	1322.00	1361.09	1400.18	1303.70	1342.79
8	1436.14	1475.23	1514.32	1417.84	1456.93
9	1550.28	1589.37	1628.46	1531.98	1571.07
10	1664.42	1703.51	1742.60	1646.12	1685.21
11	1778.56	1817.65	1856.74	1760.26	1799.35
12	1892.70	1931.79	1970.88	1874.40	1913.49
13	2006.84	2045.93	2085.02	1988.54	2027.63
14	2120.98	2160.07	2199.16	2102.68	2141.77
15	2235.12	2274.21	2313.30	2216.82	2255.91
16	2349.26	2388.35	2427.44	2330.96	2370.05
17	2463.40	2502.49	2541.58	2445.10	2484.19
18	2577.54	2616.63	2655.72	2559.24	2598.33
19	2691.68	2730.77	2769.86	2673.38	2712.47
20	2805.82	2844.91	2884.00	2787.52	2826.61
21	2919.96	2959.05	2998.14	2901.66	2940.75
22	3034.10	3073.19	3112.28	3015.80	3054.89

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

Tabelul A39. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_1-(ECL)_n$ 

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
2	412.60	451.69	490.78	394.59	433.68
3	526.74	565.83	604.92	508.73	547.82
4	640.88	679.97	719.06	622.87	661.96
5	755.02	794.11	833.20	737.01	776.10
6	869.16	908.25	947.34	851.15	890.24
7	983.30	1022.39	1061.48	965.29	1004.38
8	1097.44	1136.53	1175.62	1079.43	1118.52
9	1211.58	1250.67	1289.76	1193.57	1232.66
10	1325.72	1364.81	1403.90	1307.71	1346.80
11	1439.86	1478.95	1518.04	1421.85	1460.94
12	1554.00	1593.09	1632.18	1535.99	1575.08
13	1668.14	1707.23	1746.32	1650.13	1689.22
14	1782.28	1821.37	1860.46	1764.27	1803.36
15	1896.42	1935.51	1974.60	1878.41	1917.50
16	2010.56	2049.65	2088.74	1992.55	2031.64
17	2124.70	2163.79	2202.88	2106.69	2145.78
18	2238.84	2277.93	2317.02	2220.83	2259.92
19	2352.98	2392.07	2431.16	2334.97	2374.06
20	2467.12	2506.21	2545.30	2449.11	2488.20
21	2581.26	2620.35	2659.44	2563.25	2602.34
22	2695.40	2734.49	2773.58	2677.39	2716.48
23	2809.54	2848.63	2887.72	2791.53	2830.62
24	2923.68	2962.77	3001.86	2905.67	2944.76
25	3037.82	3076.91	3116.00	3019.81	3058.90

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa molecularăTabelul A40. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducților de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_2-(ECL)_n$ 

DP	Produși liniari			Produși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
3	693.05	732.14	771.23	675.04	714.13
4	807.19	846.28	885.37	789.18	828.27
5	921.33	960.42	999.51	903.32	942.41

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
6	1035.47	1074.56	1113.65	1017.46	1056.55
7	1149.61	1188.70	1227.79	1131.60	1170.69
8	1263.75	1302.84	1341.93	1245.74	1284.83
9	1377.89	1416.98	1456.07	1359.88	1398.97
10	1492.03	1531.12	1570.21	1474.02	1513.11
11	1606.17	1645.26	1684.35	1588.16	1627.25
12	1720.31	1759.40	1798.49	1702.30	1741.39
13	1834.45	1873.54	1912.63	1816.44	1855.53
14	1948.59	1987.68	2026.77	1930.58	1969.67
15	2062.73	2101.82	2140.91	2044.72	2083.81
16	2176.87	2215.96	2255.05	2158.86	2197.95
17	2291.01	2330.10	2369.19	2273.00	2312.09
18	2405.15	2444.24	2483.33	2387.14	2426.23
19	2519.29	2558.38	2597.47	2501.28	2540.37
20	2633.43	2672.52	2711.61	2615.42	2654.51
21	2747.57	2786.66	2825.75	2729.56	2768.65
22	2861.71	2900.80	2939.89	2843.70	2882.79
23	2975.85	3014.94	3054.03	2957.84	2996.93
24	3089.99	3129.08	3168.17	3071.98	3111.07

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară

Tabelul A41. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de K<sup>+</sup> de tipul (RCA)<sub>3</sub>-(ECL)<sub>n</sub>

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
4	973.50	1012.59	1051.68	955.49	994.58
5	1087.64	1126.73	1165.82	1069.63	1108.72
6	1201.78	1240.87	1279.96	1183.77	1222.86
7	1315.92	1355.01	1394.10	1297.91	1337.00
8	1430.06	1469.15	1508.24	1412.05	1451.14
9	1544.20	1583.29	1622.38	1526.19	1565.28
10	1658.34	1697.43	1736.52	1640.33	1679.42
11	1772.48	1811.57	1850.66	1754.47	1793.56
12	1886.62	1925.71	1964.80	1868.61	1907.70
13	2000.76	2039.85	2078.94	1982.75	2021.84

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
14	2114.90	2153.99	2193.08	2096.89	2135.98
15	2229.04	2268.13	2307.22	2211.03	2250.12
16	2343.18	2382.27	2421.36	2325.17	2364.26
17	2457.32	2496.41	2535.50	2439.31	2478.40
18	2571.46	2610.55	2649.64	2553.45	2592.54
19	2685.60	2724.69	2763.78	2667.59	2706.68
20	2799.74	2838.83	2877.92	2781.73	2820.82
21	2913.88	2952.97	2992.06	2895.87	2934.96
22	3028.02	3067.11	3106.20	3010.01	3049.10

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară

Tabelul A42. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copoliesterilor și aducțiilor de K<sup>+</sup> de tipul (RCA)<sub>4</sub><sup>+</sup>(ECL)<sub>n</sub>

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> +2K <sup>+</sup> [g/mol]	M <sub>w</sub> [g/mol]	M <sub>w</sub> +K <sup>+</sup> [g/mol]
5	1253.95	1293.04	1332.13	1235.94	1275.03
6	1368.09	1407.18	1446.27	1350.08	1389.17
7	1482.23	1521.32	1560.41	1464.22	1503.31
8	1596.37	1635.46	1674.55	1578.36	1617.45
9	1710.51	1749.60	1788.69	1692.50	1731.59
10	1824.65	1863.74	1902.83	1806.64	1845.73
11	1938.79	1977.88	2016.97	1920.78	1959.87
12	2052.93	2092.02	2131.11	2034.92	2074.01
13	2167.07	2206.16	2245.25	2149.06	2188.15
14	2281.21	2320.30	2359.39	2263.20	2302.29
15	2395.35	2434.44	2473.53	2377.34	2416.43
16	2509.49	2548.58	2587.67	2491.48	2530.57
17	2623.63	2662.72	2701.81	2605.62	2644.71
18	2737.77	2776.86	2815.95	2719.76	2758.85
19	2851.91	2891.00	2930.09	2833.90	2872.99
20	2966.05	3005.14	3044.23	2948.04	2987.13
21	3080.19	3119.28	3158.37	3062.18	3101.27

DP - gradul de polimerizare; M<sub>w</sub> - masa moleculară

Tabelul A43. Masele moleculare teoretice corespunzătoare copolimerilor și aducțiilor de  $K^+$  de tipul  $(RCA)_5^-(ECL)_n$ 

DP	Prođuși liniari			Prođuși ciclici	
	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]	$M_w+2K^+$ [g/mol]	$M_w$ [g/mol]	$M_w+K^+$ [g/mol]
6	1534.40	1573.49	1612.58	1516.39	1555.48
7	1648.54	1687.63	1726.72	1630.53	1669.62
8	1762.68	1801.77	1840.86	1744.67	1783.76
9	1876.82	1915.91	1955.00	1858.81	1897.90
10	1990.96	2030.05	2069.14	1972.95	2012.04
11	2105.10	2144.19	2183.28	2087.09	2126.18
12	2219.24	2258.33	2297.42	2201.23	2240.32
13	2333.38	2372.47	2411.56	2315.37	2354.46
14	2447.52	2486.61	2525.70	2429.51	2468.60
15	2561.66	2600.75	2639.84	2543.65	2582.74
16	2675.80	2714.89	2753.98	2657.79	2696.88
17	2789.94	2829.03	2868.12	2771.93	2811.02
18	2904.08	2943.17	2982.26	2886.07	2925.16
19	3018.22	3057.31	3096.40	3000.21	3039.30

DP - gradul de polimerizare;  $M_w$  - masa moleculară

# LISTĂ DE LUCRĂRI

## 1. Lucrări științifice publicate în tematica de cercetare a tezei

1. **D. Aparaschivei**, A. Todea, A. E. Frissen, V. Badea, G. Rusu, E. Sisu, M. Puiu, C. G. Boeriu, F. Peter, Enzymatic synthesis and characterization of novel terpolymers from renewable sources, *Pure Appl. Chem.*, 2019, 91(3), 397-408 (FI: 5,294).
2. A. Todea, **D. Aparaschivei**, V. Badea, C. G. Boeriu, Francisc Peter, Biocatalytic route for the synthesis of oligoesters of hydroxy-fatty acids and  $\epsilon$ -caprolactone, *Biotechnol. J.*, 2018, 13(6), 1700629 (FI: 3,507).
3. **D. Aparaschivei**, A. Todea, I. Pausescu, V. Badea, M. Medeleanu, E. Sisu, M. Puiu, A. Chirita-Emandi, F. Peter, Synthesis, characterization and enzymatic degradation of copolymers of  $\epsilon$ -caprolactone and hydroxy-fatty acids, *Pure Appl. Chem.*, 2016, 88(12), 1191-1201 (FI: 5,294).

## 2. Lucrări prezentate la manifestări științifice

1. A. Todea, **D. Aparaschivei**, I. Bîțcan, V. Badea, F. Peter, Bio-based polyesters synthesis by immobilized *Candida antarctica* B lipases, *17th Polymers and Organic Chemistry Conference (POC-2018)*, 3-7 Iunie 2018, Palavas Les Flots, Franța, OC12, Book of abstracts, OC12.
2. A. Todea, C. Boeriu, **D. Aparaschivei**, V. Badea, F. Peter, Novel bio-based oligoesters by immobilised lipases, *The 13th Asian Congress on Biotechnology 2017 (ACB 2017) Bioinnovation and Bioeconomy*, July 23-27 2017, Khon Kaen, Thailand, Book of abstracts, pp. 91.
3. **D. Aparaschivei**, A. Todea, V. Badea, M. Puiu, A. Chiriță-Emandi, F. Peter, Synthesis, characterization and enzymatic degradation of copolymers of  $\epsilon$ -caprolactone and saturated hydroxy-fatty acids, *IUPAC-sponsored 16th International Conference: Polymers and Organic Chemistry (POC16)*, June 13-16 2016, Hersonissos, Greece, Book of abstracts, ISBN 978-960-9430-14-2, pp. 143.
4. A. Todea, **D. Aparaschivei**, C. G. Boeriu, F. Peter, A green chemistry route to novel copolyesters, *IUPAC-sponsored 16th International Conference: Polymers and Organic Chemistry (POC16)*, June 13-16 2016, Hersonissos, Greece, Book of abstracts, ISBN 978-960-9430-14-2, pp. 45.
5. A. Todea, **D. Aparaschivei**, A. Cimporescu, V. Badea, C. G. Boeriu, F. Peter, Efficient biocatalytic route towards new  $\epsilon$ -caprolactone copolyesters using microbial lipases, *IUPAC-sponsored 16th International Conference: Polymers and Organic Chemistry (POC16)*, June 13-16 2016, Hersonissos, Greece, Book of abstracts, ISBN 978-960-9430-14-2, pp. 139.