

Синтез поли(D,L-лактида) с контролируемой молекулярной массой и типом концевых групп

Synthesis of poly(D,L-lactide) with controlled molecular weight and type of end-groups

A.A. АТАМАНОВА^{1,2}, О.А. СПИРИН³, Н.Г. СЕДУШ^{1,2}

ATAMANOVA A.A.^{1,2}, SPIRIN O.A.³, SEDUSH N.G.^{1,2}

¹ Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН, Москва, Россия

² Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

³ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

¹ Enikolopov Institute of Synthetic Polymeric Materials RAS, Moscow, Russia

² National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

³ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

nsedush@gmail.com

Синтез поли(D,L-лактида) с заранее заданной молекулярной массой в диапазоне от 5 до 143 кДа проводили методом полимеризации лактида с раскрытием цикла в присутствии различной концентрации активатора 1,12-додекандиола. Для синтеза поли(D,L-лактида) с COOH-концевыми группами полимеризацию проводили в присутствии L-молочной кислоты. Установлено, что синтезированный полимер содержит на порядок более высокую концентрацию COOH-групп, чем поли(D,L-лактид), синтезированный в присутствии 1,12-додекандиола.

Ключевые слова: полилактид, биоразлагаемые полимеры, полимеризация с раскрытием цикла, молочная кислота, спектрофотометрия

The synthesis of poly(D,L-lactide) with a predetermined molecular weight ranging from 5 to 143 kDa was conducted by ring-opening polymerization of lactide in the presence of varying concentrations of the 1,12-dodecanediol activator. To synthesize poly(D,L-lactide) with COOH-end groups, polymerization was carried out in the presence of L-lactic acid. The synthesised polymer was found to contain an order of magnitude higher concentration of COOH groups than poly(D,L-lactide) synthesised in the presence of 1,12-dodecanediol.

Keywords: polylactide, biodegradable polymers, ring-opening polymerization, lactic acid, spectrophotometry

DOI: 10.35164/0554-2901-2023-9-10-6-8

Введение

Алифатические полиэфиры, полученные полимеризацией лактида, а также сополимеризацией лактида с гликолидом и другими циклическими сложными эфирами, представляют собой важный класс биоразлагаемых полимеров, которые применяются в различных областях медицины и фармацевтики [1, 2]. Полилактид можно получить двумя способами: прямой поликонденсацией молочной кислоты и полимеризацией лактида с раскрытием цикла. В первом варианте необходимо удалять воду в условиях высокого вакуума и высокой температуры, при этом из-за сложностей с отведением воды при нарастании вязкости молекулярная масса поликонденсационных полимеров ограничена уровнем примерно в 5–10 кДа [3]. Высокомолекулярный полилактид синтезируют методом полимеризации димера молочной кислоты лактида. Процесс проводят в две стадии: (1) поликонденсация молочной кислоты с образованием олигомеров

и их дальнейшая деполимеризация при высокой температуре с выделением лактида; (2) полимеризация лактида с раскрытием цикла. Молочная кислота содержит хиральный центр и существует в виде двух оптически активных энантиомерных форм (L- и D-изомеров), соответственно формирующих оптически активные L- и D-лактид, а также оптически неактивные D,L- и мезолактид [4].

Одним из самых распространенных катализаторов полимеризации лактида с раскрытием цикла является 2-этилгексаноат олова (II) ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$), который используется как в научных исследованиях, так и в промышленном производстве. Механизм полимеризации при использовании $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ в качестве катализатора и гидроксилсодержащих соединений в качестве активаторов представлен на рис. 1. На первом этапе $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ вступает в реакцию с активатором с образованием алкоксида, который и является активным центром, инициирующим полимеризацию [5].

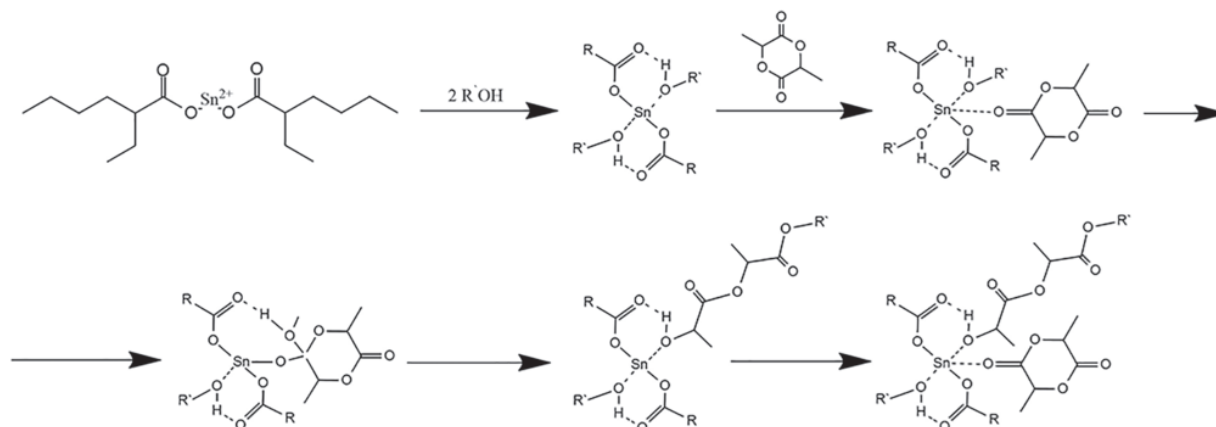


Рис. 1. Механизм полимеризации лактида в присутствии 2-этилгексаноата олова (II) и гидроксилсодержащего активатора.

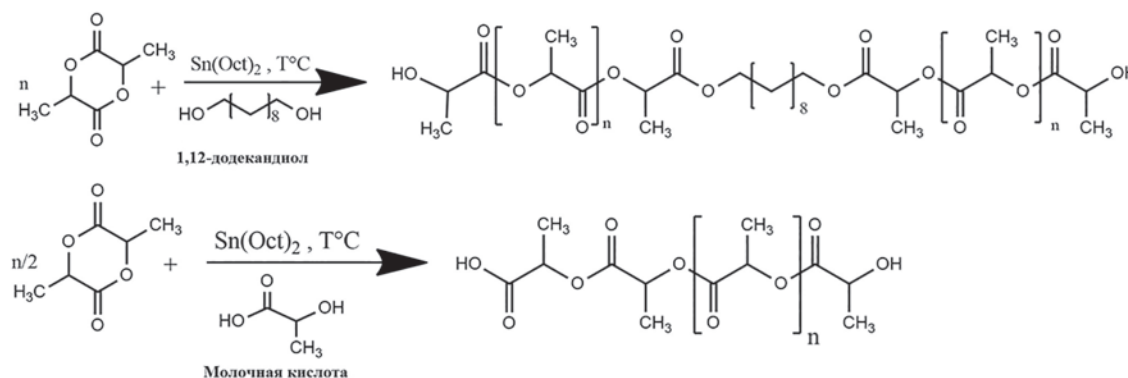


Рис. 2. Схемы реакций синтеза полилактида с OH- и COOH-концевыми группами в присутствии 1,12-додекандиола и L-молочной кислоты.

Активные частицы, участвующие в процессе полимеризации, образуются в результате реакции $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ с гидроксилсодержащими соединениями ROH (спиртами, карбоновыми кислотами, водой), которые могут находиться в реакционной смеси как в виде примесей, так и введенными намеренно. Образующийся алкоксид нуклеофильно атакует ацильный атом углерода лактида, тем самым раскрывая цикл и образуя соответствующий алкоксидный интермедиат, который способен к внедрению следующего мономерного звена [4]. В качестве активаторов могут быть использованы различные соединения. Самыми распространёнными являются спирты, но также можно использовать соединения, содержащие гидроксильную, карбоксильную, альдегидную группу, различные алифатические сложные полиэфиры, фосфорорганические соединения и др. [6]. Таким образом, использование различных активаторов и изменение их концентрации может быть эффективным инструментом для регулирования молекулярной массы полилактида и типа его концевых групп. Это важные параметры, от которых зависит кинетика гидролитической деградации и другие характеристики полилактида [7].

В данной работе в качестве активаторов предложено использовать 1,12-додекандиол и L-молочную кислоту для синтеза полимеров с концевыми OH- и COOH-группами, соответственно. Целью работы является исследование влияния вида и концентрации активатора на характеристики получаемых поли(D,L-лактидов).

Экспериментальная часть

Мономеры. Для полимеризации использовали D,L-лактид марки Purasorb (Corbion, Нидерланды). Перед использованием мономер очищали путем двойной перекристаллизации в сухом этилацетате. В качестве катализатора использовали октоат олова (2-этилгексаноат олова II) (Sigma-Aldrich, США) с заявленной чистотой 95%. В качестве активаторов использовали 90% водный раствор L-молочной кислоты (Merck, США), 1,12-додекандиол 99% (Sigma-Aldrich, США). Для приготовления раствора красителя для спектрофотометрии использовали родамин 6Ж с чистотой 99% (Sigma-Aldrich, США). Для приготовления растворов для ЯМР-исследований использовали дейтерированный хлороформ 99,8% (Cambridge Isotope Laboratories, США). Все растворители были квалификации «химически чистый» (Компонент-реактив, РФ).

Синтез полимеров

Очищенный D,L-лактид помещали в коническую колбу объемом 25 мл, к нему вводили раствор октоата олова (500 ppm) в гексане, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении.

Таблица 1. Условия реакции и характеристики синтезированных поли(D,L-лактидов).

Активатор	Мономер/активатор	t, час	α , %	M_n , кДа (ЯМР)	ГПХ			[COOH], моль/г
					M_w , кДа	M_n , кДа	PDI	
—	—	6	49	20,7	110	28,8	3,83	—
1,12-додекандиол	1/1000	3	96	124	143	68	2,08	$3,7 \times 10^{-6}$
	1/200	3	96	27	49	29	1,71	10×10^{-6}
	1/100	3	96	14	27	13	2,02	$7,5 \times 10^{-6}$
	1/20	3	96	3	5	4	1,30	14×10^{-6}
L-молочная кислота	1/1000	6	96	26	59	19	3,04	$6,8 \times 10^{-5}$
	1/200	6	96	21	22	10	2,21	$6,9 \times 10^{-5}$
	1/100	6	96	9	14	7	1,98	$6,7 \times 10^{-5}$
	1/20	6	96	2	4	2,5	1,71	$5,9 \times 10^{-5}$

К полученной реакционной смеси напрямую добавляли 1,12-додекандиол или L-молочную кислоту в необходимой концентрации. Реакционную смесь продували аргоном, колбу закрывали пробкой и помещали в разогретую масляную баню при температуре 160°C и скорости перемешивания магнитной мешалки 210 об/мин. После окончания полимеризации отбирали пробы для анализа методами ГПХ, ЯМР и спектрофотометрии.

Методы исследования

Определение концентрации карбоксильных групп проводили методом спектрофотометрии с применением раствора основного красителя родамин 6Ж. Спектры получали на спектрофотометре Shimadzu UV 3600, использовали кварцевые кюветы объемом 3 мл с длиной оптического пути 10 мм. Концентрацию COOH-групп в полимерах рассчитывали по формуле $[\text{COOH}] = k \times \Delta D / C_p$, где ΔD – разность значений оптической плотности на длине волны 515 нм раствора родамин 6Ж в бензоле и его смеси с раствором полимера в концентрации C_p (г/л), константа $k = 1,77 \times 10^{-5}$ моль/л.

Степень конверсии в полимерах определяли методом ^1H ядерного магнитного резонанса на спектрометре Varian-Agilent VNMR 700 по интегральной интенсивности сигналов СН-групп мономера и полимера. По сигналам СН-групп в основной цепи и концевых СН-групп рассчитывали молекулярную массу полимера.

Молекулярно-массовые характеристики определяли с помощью гель-проникающей хроматографии с использованием комплекса Knauer, оснащенного рефрактометрическим детектором, колонкой PLgel Mixed-C. В качестве подвижной фазы использовали предварительно дистиллированный тетрагидрофуран. Эксперименты проводили при температуре 40°C и расходе элюента 1 мл/мин. Колонку калибровали по полистирольным стандартам. Для обработки результатов использовали программу Claritychrom.

Результаты и обсуждение

В присутствии катализатора $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ полимеризация лактида с раскрытием цикла требует использования гидроксилсодержащих активаторов для образования активных центров. Эта особенность позволяет контролировать реакцию за счет применения активаторов различного строения и изменения их концентрации. На рис. 2 показаны схемы реакций полимеризации лактида в присутствии 1,12-додекандиола и молочной кислоты. При использовании 1,12-додекандиола предполагается образование двух гидроксильных концевых групп в полилактиде, тогда как при полимеризации в присутствии молочной кислоты в качестве активатора образуется одна карбоксильная и одна гидроксильная концевая группа.

Все реакции проводили в расплаве при температуре 160°C при фиксированной концентрации катализатора в течение 3 или 6 ч. Характеристики полимеров, синтезированных при различных условиях реакции, представлены в таблице 1.

Для начала необходимо отметить, что без добавления активатора реакция шла медленно, и за 6 ч достигнутая степень конверсии α составила только 49%. Кроме того, полученный полимер обладал очень высоким индексом полидисперсности (PDI) = 3,83. Это указывает на неконтролируемый характер реакции, в которой в качестве активатора могли выступить содержащиеся в мономере примеси воды и молочной кислоты. В присутствии 1,12-додекандиола равновесная степень конверсии α = 96% была достигнута для всех полученных полимеров за 3 ч. При увеличении концентрации этого активатора наблюдается снижение молекулярной массы полимера M_w от 143 до 5 кДа, что согласуется с механизмом, в котором на одну гидроксильную группу приходится один активный центр роста цепи. Значения M_n , определенные методом ГПХ и ЯМР, были достаточно близки для всех образцов, за исключением наиболее высокомолекулярного. Важно, что индекс полидисперсности для всех синтезированных полимеров практически не превышал значения 2,0 и имел тенденцию к снижению при уменьшении молекулярной массы.

Для полимеров, синтезированных с использованием L-молочной кислоты в качестве активатора, молекулярная масса M_w также снижалась при увеличении концентрации активатора, но в более узком диапазоне – от 59 до 4 кДа. Для всех образцов поли(D,L-лактида) была достигнута равновесная степень конверсии 96%. В целом для образцов был характерен более высокий индекс полидисперсности, чем для аналогов, полученных в присутствии 1,12-додекандиола. Это может быть следствием активных реакций перегидрификации из-за неоптимально выбранного времени синтеза.

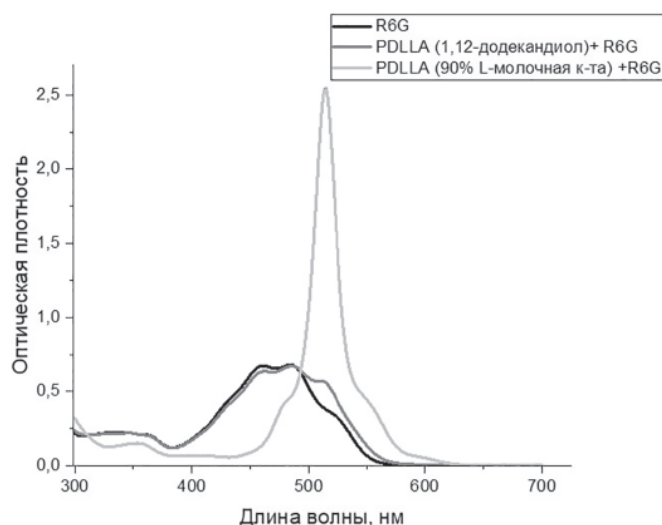


Рис. 3. Спектры поглощения рабочего раствора родамина 6Ж и смесей этого раствора с растворами образцов полилактида, синтезированного в присутствии 1,12-додекандиола и молочной кислоты.

Важным параметром, особенно для полимеров со средней и низкой молекулярной массой, является тип концевых групп. Увеличение концентрации COOH-групп в полилактидах придает им гидрофильность, что отражается в увеличенном водопоглощении и ускоренной деградации. Кроме того, от природы концевых групп зависит профиль высвобождения лекарственных агентов, загруженных в полимерную матрицу. На предполагаемых схемах реакции, представленных на рис. 2, видно, что при использовании 1,12-додекандиола обе концевые группы являются гидроксильными. Полимеры же, полученные в присутствии молочной кислоты,

должны обладать как гидроксидными, так и карбоксидными концевыми группами. Для определения концентрации COOH-групп использовали метод спектрофотометрии с применением чувствительного к COOH-группам буферного раствора красителя родамина 6Ж. На рис. 3 представлены типичные спектры поглощения рабочего раствора, а также смесей рабочего раствора с раствором синтезированного полилактида. Концентрацию COOH-групп определяли по изменению оптической плотности на длине волны 515 нм, результаты представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что для серии образцов, синтезированных в присутствии 1,12-додекандиола, концентрация карбоксидных групп в полимере составила от $3,7 \times 10^{-6}$ до 14×10^{-6} моль/г, что в зависимости от молекулярной массы соответствует одной COOH-группе на 3–10 полимерных цепей. Наблюдалась закономерная тенденция к возрастанию концентрации карбоксидных групп при снижении молекулярной массы полимера. Синтез при использовании 1,12-додекандиола не предполагает образования COOH-групп, вероятно, их появление вызвано протеканием реакции с участием примесей воды или молочной кислоты, содержащихся в очень малых количествах в мономере. Как и ожидалось, поли(D,L-лактид), полученный в присутствии молочной кислоты, обладал на порядок более высокой концентрацией COOH-групп на уровне $\sim 7 \times 10^{-5}$ моль/г, что в среднем соответствует 0,5–1,5 COOH-группам на одну молекулу полимера. Таким образом, показано, что после оптимизации условий реакции молочная кислота может быть рассмотрена как перспективный активатор для синтеза поли(D,L-лактидов) с заранее заданной концентрацией карбоксильных групп.

Выводы

Методом расплавной полимеризации с раскрытием цикла синтезированы биоразлагаемые полимеры на основе D,L-лактида. Установлено, что для регулирования молекулярной массы поли(D,L-лактида) эффективным активатором является 1,12-додекандиол. Изменение его концентрации в реакции позволяет получать полимеры с низким индексом полидисперсности и заранее заданной молекулярной массой в диапазоне от 5 до 143 кДа. Синтезированные в присутствии 1,12-додекандиола полимеры имели преимущественно гидроксильные концевые группы. Показано, что при использовании молочной кислоты в качестве активатора образуются полилактиды с COOH-концевыми группами и молекулярной массой от 4 до 59 кДа.

Литература

1. Garlotta, D. A Literature Review of Poly(Lactic Acid) // Journal of Polymers and the Environment. 2001 – №9. – С. 63–84.
2. Singhvi, M.S. Polylactic acid: synthesis and biomedical applications // Journal of Applied Microbiology. 2019 – №127. С. 1612–1626.
3. Davachi, S.M. Polylactic Acid in Medicine // Polymer-Plastics Technology and Engineering. 2015 – №54. – С. 944–967.
4. Kowalski, A. Kinetics and Mechanism of Cyclic Esters Polymerization Initiated with tin (II) Octoate // Macromolecules. 2000 – №33. – С. 7359–7370.
5. Zhong, Z. Controlled and Stereoselective Polymerization of Lactide: Kinetics, Selectivity, and Microstructures // Journal of the American Chemical Society. 2003 – №125. – С. 11291–11298.
6. Baez, E. Exploring the Effect of Alkyl End Group on Poly(L-Lactide) Oligo-esters. Synthesis and characterization // Journal of Polymer Research. 2011 – №18. – С. 1137–1146.
7. Ibrahim, N. High molecular weight of polylactic acid (PLA): A Review on the effect of initiator // Malaysian Journal of Chemical Engineering & Technology. 2021 – №4. – С. 15–23.