

Полимеризация D,L-лактида в присутствии биосовместимого катализатора субсалицилата висмута

Polymerization of D,L-lactide in the presence of biocompatible catalyst bismuth subsalicylate

А.А. АТАМАНОВА^{1,2}, К.Т. КАЛИНИН^{1,2}, А.П. ПЛАХОВ², А.А. СТУПНИКОВ²,

П.В. ДМИТРИЯКОВ², С.В. КОРОЛЕВ³, Н.Г. СЕДУШ^{1,2}

A.A. ATAMANOVA^{1,2}, K.T. KALININ^{1,2}, A.P. PLAKHOV², A.A. STUPNIKOV²,

P.V. DMITRYAKOV², S.V. KOROLEV³, N.G. SEDUSH^{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

atamanova1aa@gmail.com

Проведена полимеризация D,L-лактида в массе при 160°C в присутствии субсалицилата висмута (III) в качестве катализатора. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии в изотермическом режиме исследована кинетика реакции при 160°C и концентрации катализатора 2500, 5000 и 7500 ppm. Показано, что катализатор обладает высокой активностью: равновесная конверсия при этих условиях достигается за 20–30 мин и составляет 96%, а молекулярная масса полученного поли(D,L-лактида) достигает 118 кДа.

Ключевые слова: полилактид, биоразлагаемые полимеры, полимеризация с раскрытием цикла, субсалицилат висмута

Polymerization of D,L-lactide was performed in bulk at 160°C in the presence of bismuth (III) subsalicylate catalyst. Kinetics of the reaction was studied by differential scanning calorimetry in isothermal mode at 160°C and catalyst concentrations of 2500, 5000, and 7500 ppm. It was shown that the catalyst has a high activity: under this conditions an equilibrium conversion of 96% was achieved in 20–30 min, and the molecular weight of the resulting poly(D,L-lactide) reached 118 kDa.

Keywords: : polylactide, biodegradable polymers, ring-opening polymerization, bismuth subsalicylate

DOI: 10.35164/0554-2901-2023-11-12-3-5

Введение

Полилактид – это биоразлагаемый и биосовместимый полиэфир, имеющий низкую иммуногенность и долгую историю безопасного применения для создания различных медицинских изделий [1, 2]. Обычно высокомолекулярный полилактид получают путем полимеризации лактида с раскрытием цикла. Самым распространенным катализатором для полимеризации с раскрытием цикла является 2-этилгексаноат олова (II). Данное соединение имеет высокую каталитическую активность и позволяет получать полимеры с равновесной конверсией более 96% за короткое время. Однако сообщается о потенциальной цитотоксичности катализаторов на основе олова [3, 4]. При этом полностью избавиться от него путем очистки полимера практически невозможно. Поиск альтернативных менее токсичных катализаторов является важной и актуальной задачей на сегодняшний день.

Потенциальным кандидатом на роль альтернативного биосовместимого катализатора может быть субсалицилат висмута (BiSS). Это соединение давно известно и активно используется как лекарственный препарат при лечении изжоги, тошноты и расстройств желудка [5]. На рис. 1 представлена структура субсалицилата висмута.

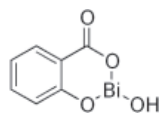


Рис. 1. Структура субсалицилата висмута (BiSS).

В литературе встречается несколько работ, посвященных применению субсалицилата висмута в качестве катализатора полимеризации лактида. Так, в работе [6] проводили сравнение активности октоата олова, лактата цинка и субсалицилата висмута при сополимеризации D,L-лактида и гликолида. Исследователи пришли к

выводу, что субсалицилат висмута оказался эффективным катализатором, обеспечивающим почти постоянную концентрацию активных частиц. Крихельдорф также исследовал влияние данного катализатора на процесс полимеризации лактида и других мономеров. Работа [7] посвящена изучению сополимеризации L-лактида и гликолида в присутствии н-гексаноата и субсалицилата висмута в качестве катализаторов. Автор установил, что для данных катализаторов скорость реакции несколько ниже, чем при использовании октоата олова. При этом в синтезируемых сополимерах выше доля статистических фрагментов.

Таким образом, субсалицилат висмута является перспективным биосовместимым катализатором, но для его более широкого использования необходимо детальное исследование кинетики полимеризации, в том числе при высоких концентрациях катализатора, обеспечивающих высокую скорость реакции. Целью работы является изучение полимеризации D,L-лактида в присутствии различной концентрации субсалицилата висмута и исследование свойств полученных полимеров.

Экспериментальная часть

Материалы. Для полимеризации использовали D,L-лактид марки Purasorb (Corbion, Нидерланды). Перед использованием мономер очищали путем двойной перекристаллизации в сухом этилацетате. В качестве катализатора использовали субсалицилат висмута 99,9% (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. Синтез состоял из двух этапов. На первом этапе проводили гомогенизацию субсалицилата висмута в расплаве

мономера. Для этого очищенный D,L-лактид помещали в круглодонную колбу объемом 100 мл и добавляли рассчитанное количество субсалицилата висмута. Реакционную смесь продували аргоном, колбу закрывали пробкой и помещали на 30 минут в разогретую масляную баню при температуре 130°C и скорости перемешивания магнитной мешалки 210 об/мин. Затем колбу вынимали и охлаждали до комнатной температуры. Далее отбирали пробу полученной реакционной смеси для исследования кинетики реакции методом дифференциальной сканирующей калориметрии. На втором этапе полученную реакционную смесь делили на 3 части, каждую из которых помещали в плоскодонную колбу объемом 25 мл, продували аргоном, закрывали пробкой и помещали в разогретую масляную баню при температуре 160°C и скорости перемешивания магнитной мешалки 210 об/мин. Через 1 час реакцию заканчивали и отбирали пробы для анализа методами ГПХ и ЯМР.

Методы исследования

Полимеризацию D,L-лактида в присутствии субсалицилата висмута исследовали методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) в изотермическом режиме с использованием дифференциального сканирующего калориметра компенсационного типа PerkinElmer DSC8500. Образцы нагревали до температуры 160°C со скоростью 100°C/мин и выдерживали до окончания полимеризации. Точность определения температуры 0,1°C. Образцы исследовали в потоке азота (скорость подачи 20 мл/мин). Использовали герметичные, запечатанные с помощью прессы алюминиевые чашки с крышками объемом 50 мкл. Навески взвешивали на электронных весах Sartorius CPA225D с точностью до 0,01 мг.

Термостабильность образцов исследовали на совмещенном термоанализаторе Mettler Toledo TGA/DSC 3+ в динамическом режиме в температурном диапазоне от 30 до 700°C в токе азота (99,999%) 50 мл/мин со скоростью нагрева 10°C/мин. Использовали стандартные открытые керамические тигли объемом 75 мкл. Точность определения температуры – 0,1°C. Точность встроенных весов – 0,001 мг.

Степень конверсии мономера определяли методом ^1H ядерного магнитного резонанса на спектрометре Varian-Agilent VNMRs 700 по интегральной интенсивности сигналов CH-групп мономера и полимера.

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

Результаты и обсуждение

Субсалицилат висмута практически нерастворим во всех растворителях, что может быть связано с донорно-акцепторными взаимодействиями между атомами О и Bi. Это приводит к формированию трехмерной структуры на основе оксомостиков. Поэтому с целью равномерного распределения катализатора в D,L-лактиде проводили предварительную гомогенизацию при температуре 130°C в течение 30 мин. В этих условиях реакция практически не шла, что подтверждалось методом ЯМР.

Полимеризацию D,L-лактида исследовали при температуре 160°C и концентрации субсалицилата висмута 2500, 5000 и 7500 ppm методом дифференциальной сканирующей калориметрии по ранее описанной нами методике [8]. Полученные кинетические кривые реакции полимеризации представлены на рис. 2.

Исходя из полученных кинетических кривых, видно, что при концентрации субсалицилата висмута 2500 ppm равновесная конверсия лактида (96%) достигается за 30 минут. При увеличении концентрации катализатора скорость полимеризации возрастает. Так, при концентрации субсалицилата висмута 5000 ppm равновесная конверсия достигается за 25 минут, а при 7500 ppm – уже за 20 минут. При данных концентрациях катализатора короткое время реакции (менее 30 минут) свидетельствует о высокой каталитической активности субсалицилата висмута.

Для синтеза образцов с целью их дальнейшей характеристики после стадии гомогенизации реакцию полимеризации проводили

в стеклянной колбе в течение 1 ч при температуре 160°C и различной концентрации катализатора. Характеристики полученных полимеров представлены в таблице 1.

Таблица 1. Условия реакции и характеристики синтезированных поли(D,L-лактидов), где α – конверсия, M_w – средневесовая молекулярная масса, M_n – среднечисловая молекулярная масса, PDI – полидисперсность образца.

[BiSS], ppm	t , ч	α , %	M_w , кДа	M_n , кДа	PDI
2500	1	96	81	36	2,2
5000	1	96	118	56	2,1
7500	1	96	109	48	2,3

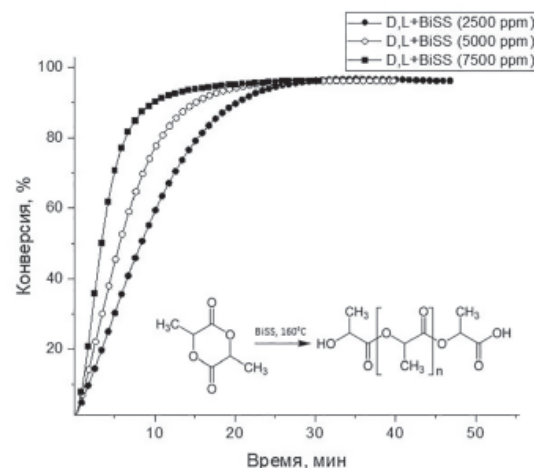


Рис. 2. Схема реакции полимеризации D,L-лактида и кинетические кривые реакции в присутствии 2500, 5000 и 7500 ppm субсалицилата висмута.

У всех синтезированных поли(D,L-лактидов) наблюдается равновесная конверсия $\alpha = 96\%$. Для полимера, полученного при концентрации катализатора 2500 ppm, молекулярная масса M_w была равна 81 кДа, увеличение концентрации катализатора привело к возрастанию молекулярной массы. При этом все синтезированные образцы характеризовались мономодальным молекулярно-массовым распределением (рис. 3).

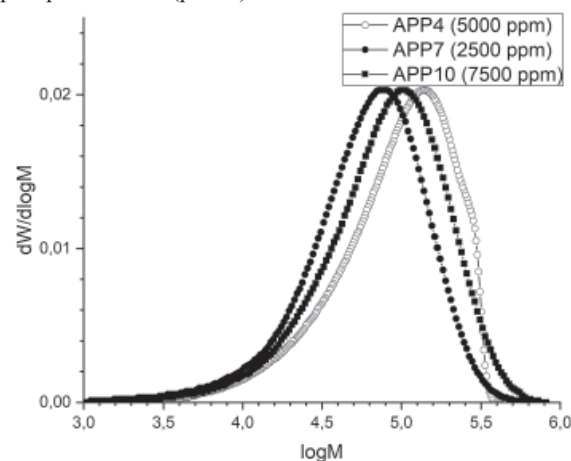


Рис. 3. Молекулярно-массовое распределение синтезированных поли(D,L-лактидов).

Термостабильность полученных образцов определяли методом термогравиметрического анализа в инертной атмосфере. Результаты представлены на рис. 4.

В таблице 2 представлены характеристики полимеров и результаты термогравиметрического анализа.

Таблица 2. Результаты термогравиметрического анализа образцов поли(D,L-лактида), синтезированных при разной концентрации BiSS.

[BiSS], ppm	Потеря массы на стадии 1, %	Потеря массы на стадии 2, %
2500	30	69
5000	40	59
7500	44	55

Из приведенных кривых ТГА видно, что образцы стабильны до 100°C. При скорости нагрева 10°C/мин деструкция образцов про-

исходит в две стадии: первая в интервале 100–300°C, вторая – в интервале 300–400°C. При увеличении концентрации катализатора потери массы на первой стадии увеличиваются, а на второй – уменьшаются. Остаток массы при конечной температуре составляет ~1%. Наличие двух стадий деструкции может быть связано с присутствием в полимерах двух фракций с различной средней молекулярной массой.

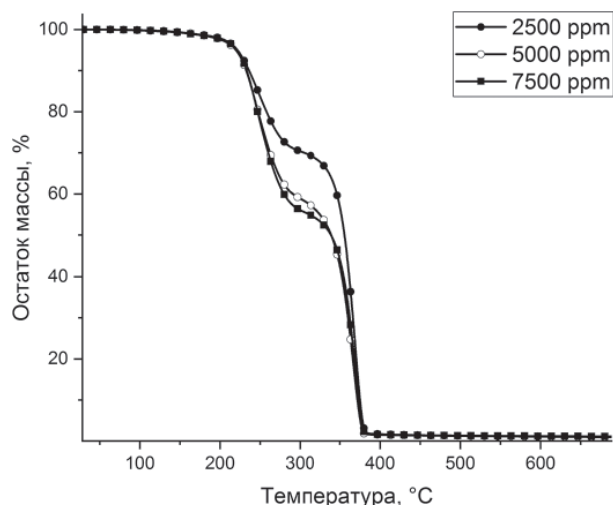


Рис. 4. ТГА кривые поли(D,L-лактидов), синтезированных в присутствии 2500, 5000 и 7500 ppm субсалицилата висмута.

Выводы

В присутствии различных концентраций катализатора субсалицилата висмута методом полимеризации с раскрытием цикла в расплаве синтезированы поли(D,L-лактиды) с высокой степенью конверсии (96%) и молекулярной массой до 118 кДа. Исследование кинетики реакции показало, что катализатор обладает высокой активностью, при 160°C равновесная конверсия достигается всего за 20–30 мин. Благодаря биосовместимости и высокой активности катализатор на основе висмута может быть рассмотрен как перспективная альтернатива 2-этилгексаноату олова.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства высшего образования и науки РФ (госзадание №FURG-2023-0069). Исследования методами ТГА, ДСК и ГПХ выполнены на оборудовании ресурсного центра органических и гибридных материалов НИЦ «Курчатовский институт». Анализ методом ЯМР-спектроскопии проведен в ресурсном центре молекулярной и клеточной биологии НИЦ «Курчатовский институт».

Литература

1. Tyler, B. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications // *Advanced drug delivery reviews*. 2016. №107. С. 163–175.
2. Аржакова О.В. и др. Полимеры будущего // *Успехи химии*. 2022. Т. 91. №12.
3. Parwe, S.P. Investigation of the biocompatibility and cytotoxicity associated with ROP initiator and its role in bulk polymerization of L-lactide // *Polymer*. 2017. №111. С. 244–251.
4. Kumar, V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers – Polylactide: A critique // *European Polymer Journal*. 2007. №43. С. 4053–4074.
5. Bierter, D. Bismuth Subsalicylate: History, Chemistry, and Safety // *Reviews of Infectious Diseases*. 1990. №12. С. 3–8.
6. Duval, C. Is Bismuth Subsalicylate an Effective Nontoxic Catalyst for PLGA Synthesis? // *Journal of polymer science*. 2014. №52. С. 1130–1138.
7. Kricheldorf, H. R. Copolymerizations of Glycolide and L-Lactide Initiated with Bismuth(III)n-Hexanoate or Bismuth Subsalicylate // *Journal of macromolecular science, part A: pure and applied chemistry*. 2007. №44. С. 795–800.
8. Kalinin, K.T. Kinetics of D,L-Lactide Polymerization Initiated with Zirconium Acetylacetonate // *ChemistryOpen*. 2020. №9. С. 1027–1032.