

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ

УДК 541.64:547-313:547-327

СИНТЕЗ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ *L*-ЛАКТИДА  
В ПРИСУТСТВИИ БЕЗМЕТАЛЛОВОГО ОРГАНИЧЕСКОГО  
КАТАЛИЗАТОРА

© 2023 г. А. А. Пучков<sup>a,b,\*</sup>, Н. Г. Седуш<sup>a,b</sup>, А. С. Чиркова<sup>a</sup>,  
Т. Н. Бозин<sup>a</sup>, С. Н. Чвалун<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”  
123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1, Россия

<sup>b</sup> Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук  
117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70, Россия

\*e-mail: Puchkov\_AA@nrcki.ru

Поступила в редакцию 14.02.2023 г.

После доработки 21.03.2023 г.

Принята к публикации 20.04.2023 г.

Исследован процесс полимеризации *L*-лактида под действием органического катализатора 1,8-ди-азабицикло[5.4.0]ундец-7-ена. Определены частные порядки реакции по мономеру и катализатору, рассчитана константа скорости полимеризации. Синтезированы перспективные для применения в медицине линейные поли-*L*-лактиды со среднемассовой молекулярной массой от  $29 \times 10^3$  до  $125 \times 10^3$  и индексом полидисперсности не выше 1.25. Показана возможность использования комбинации органокатализатора и гидроксилсодержащих инициаторов для синтеза звездообразного полилактида и амфифильного сополимера полилактид–блок–полиэтиленоксид.

DOI: 10.31857/S230811392370050X, EDN: JYMOQC

ВВЕДЕНИЕ

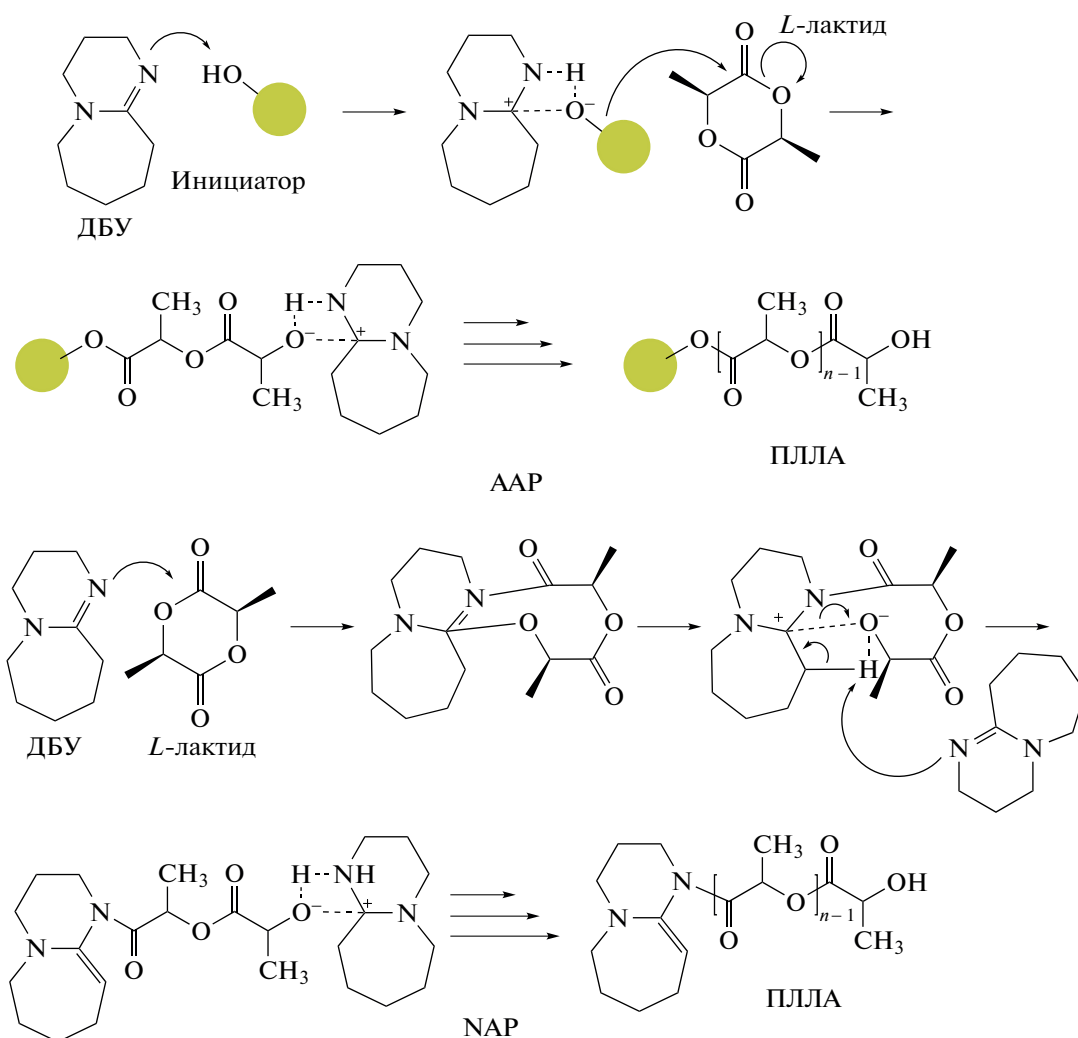
Одним из наиболее изученных и распространенных классов биоразлагаемых полимеров являются алифатические сложные полиэфиры. Благодаря подходящим физико-механическим свойствам, биосовместимости, а также регулируемым срокам биодеградации полимеры на основе циклических сложных эфиров (лактид, гликоolid,  $\epsilon$ -капролактон и другие) активно используют в различных областях биомедицины – от хирургических имплантатов до наносомальных средств доставки лекарств [1–5]. Кроме того, поли-*L*-лактид (ПЛЛА) и его композиты перспективны для создания экологически безопасных упаковочных материалов [6, 7]. Каждое из перечисленных применений требует от материала определенного комплекса физико-химических свойств и сроков деградации, зависящих не только от молекулярно-массовых характеристик макромолекул, но и от их архитектуры, определяемой на этапе синтеза [8–10].

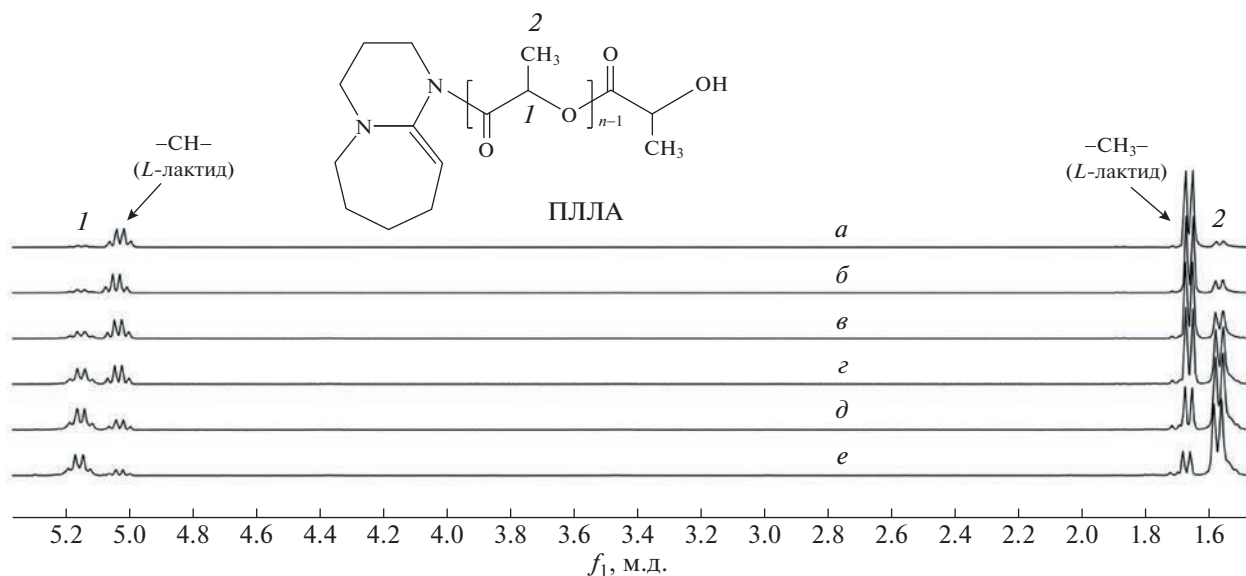
В настоящее время для полимеризации с раскрытием цикла лактида преимущественно используют различные металлоорганические катализаторы, среди которых 2-этилгексаноат олова ( $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ) занимает особое место. Еще в начале 2000-х группой Н.Р. Kricheldorf [11, 12] было уста-

новлено, что реакция полимеризации с раскрытием цикла в присутствии  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  подчиняется механизму координации–внедрения и законам “псевдоживой” полимеризации, что делает возможным проведение в достаточной степени контролируемого синтеза. Эффективность  $\text{Sn}(\text{Oct})_2$  продемонстрирована не только в научных лабораториях, но и в промышленном производстве ПЛЛА. Однако этот катализатор обладает рядом известных недостатков. Необходимость использования высоких температур в процессе реакции приводит к неизбежному протеканию побочных реакций внутри- и межмолекулярных переэтерификаций [13]. В результате происходит уширение молекулярно-массового распределения макромолекул и осложняется контроль их микроструктуры (например, ветвления). В отличие от технических применений, где эти параметры могут быть не так важны, высокотехнологичные области, такие как медицина и фармацевтика, требуют очень точного контроля параметров молекулярной структуры. Кроме того, трудно удаляемые остатки олова могут негативно сказываться на биосовместимости полимера. Все это обуславливает актуальность поиска новых биосовместимых каталитических систем для синтеза полимеров на основе лактида с контролируемым составом, заранее заданной структурой и узким ММР [14–16].

За последние 20 лет благодаря работам J.L. Hedrick, R.M. Waymouth с сотрудниками [17–20] органокатализируемая полимеризация с раскрытием цикла вызывает все больший интерес в качестве альтернативы каталитическим системам на основе металлов [21]. Многие органические катализаторы являются коммерчески доступными и недорогими, а синтез зачастую протекает всего в одну или две стадии. Кроме того, они способны эффективно катализировать полимеризацию циклических сложных эфиров до глубоких конверсий в абсолютно мягких условиях (комнатная температура, стандартные органические растворители). В 2001 г. была описана органокатализируемая полимеризация с раскрытием цикла лактида в присутствии органического катализатора 4-диметиламинопиридина [17]. С тех пор различные основания были исследованы в качестве катализаторов при получении алифатических сложных полиэфиров. Одними из наиболее каталитически активных соединений по отношению к лактиду оказались производные гуанидина и амидина — 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен

(ТБД), N-метил-1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (МТБД) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ). Однако именно ДБУ занимает “золотую середину” между очень активным ТБД и малоактивным МТБД [22]. В 2016 г. N.J. Scherck с соавторами [20] показали, что полимеризация лактида под действием ДБУ может осуществляться по нескольким механизмам. В первом случае, если в системе присутствуют гидроксилсодержащие соединения, то органокатализируемая полимеризация с раскрытием цикла будет протекать по спиртовым группам за счет их депротонирования и образования активного центра в виде алкоксид-аниона. Этот путь получил название “alcohol activation pathway” (ААР). Однако сам по себе ДБУ также способен инициировать полимеризацию лактида путем нуклеофильной атаки на ацильный атом углерода с последующим депротонированием молекулы катализатора и образованием линейных или циклических молекул полилактида (“nucleophilic activation pathway” (NAP)).





**Рис. 1.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  образцов ПЛЛА, синтезированных при мольном соотношении [*L*-лактид] : [ДБУ] = 200. Продолжительность реакции 2.5 (а), 5 (б), 10 (в), 20 (г), 40 (д) и 60 мин (е). Цветные рисунки можно посмотреть в электронной версии.

Эти два возможных механизма делают ДБУ универсальным катализатором полимеризации лактида, который позволяет синтезировать не только гомополимер, но и макромолекулы более сложной структуры, определяемой видом используемых гидроксилсодержащих инициаторов. На практике при полимеризации по механизму ААР, т.е. в присутствии спиртов, возможно протекание побочных реакций по механизму NAR, что может затруднять получение желаемого продукта реакции. В недавних работах было установлено, что избыток гидроксильных групп различных инициаторов по отношению к ДБУ может способствовать снижению доли побочных реакций [23, 24]. Однако при таких условиях максимальные значения степени конверсии мономера варьируются в диапазоне от 70 до 80%, что может быть следствием отравления и дезактивации ДБУ под действием кислотных примесей. Кроме того, при протекании органокатализируемой полимеризации с раскрытием цикла под действием ДБУ в роли инициатора от его концентрации будет зависеть степень полимеризации полилактоида. По литературным данным ММ полилактоида, образующегося по механизму NAR, не превышает  $6 \times 10^4$  [18, 20] и слабо зависит от исходного мольного соотношения реагентов. Приведенный факт может быть также обусловлен недостаточной степенью очистки реагентов и преждевременной остановкой полимеризации при низких конверсиях мономера. В связи с этим актуальной задачей является органокатализируемая полимеризация лактида, обеспечивающая синтез полимера с заранее заданной структурой и контролируемой ММ.

Цель настоящей работы – изучение влияния концентрации органического катализатора ДБУ на кинетику полимеризации *L*-лактоида и молекулярно-массовые характеристики образующихся полимеров, а также определение оптимальных условий синтеза ПЛЛА с контролируемой структурой и высокой степенью конверсии в присутствии различных инициаторов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Реактивы и их очистка

Дихлорметан и толуол (“Компонент-Реактив”) перед использованием очищали дистилляцией и хранили над молекулярными ситами для предотвращения накопления воды. Мономер *L*-лактоид (99%, “Corbion”, Нидерланды), очищали путем двойной перекристаллизации из раствора в толуоле. Безводный бензиловый спирт (99.8%), катализатор ДБУ (98%) и бензойную кислоту (99.5%) (“Sigma-Aldrich”) использовали без предварительной очистки. Метиловый эфир полиэтиленгликоля (МПЕГ<sub>113</sub>, 5000) и триметилпропан (ТМП, “Sigma-Aldrich”) для дополнительной очистки от примесей воды сушили при 100°C под вакуумом с последующим хранением над оксидом фосфора.

### Синтез поли-*L*-лактоида под действием ДБУ

В настоящей работе была проведена серия экспериментов по изучению влияния концентрации катализатора ДБУ на кинетику полимеризации *L*-лактоида, а также на молекулярно-массовые ха-

рактеристики синтезируемых ПЛЛА. Полимеризацию проводили в линии Шленка при температуре 25°C в растворе дихлорметана и постоянном токе осушенного аргона. Мольное соотношение *L*-лактида : катализатор (ДБУ) варьировали в пределах 100–400. Типичный эксперимент выглядел следующим образом: в заранее прокаленную круглодонную колбу, подключенную к линии Шленка, помещали *L*-лактид (10 ммоль), затем после трех этапов последовательного вакуумирования и заполнения системы аргоном мономер растворяли в дихлорметане (1 М) и добавляли катализатор ДБУ (0.1 ммоль) в виде раствора. В определенные временные интервалы из реакционной системы отбирали пробы и останавливали полимеризацию за счет дезактивации катализатора путем добавления двукратного мольного избытка бензойной кислоты по отношению к ДБУ.

#### *Синтез поли-L-лактида в присутствии гидроксилсодержащих соединений*

Поскольку сам по себе ДБУ способен выступать как инициатором, так и катализатором полимеризации *L*-лактида, для подтверждения его каталитической активности и получения ПЛЛА различной микроструктуры синтез проводили в присутствии гидроксилсодержащих инициаторов органокаatalизируемой полимеризации с раскрытием цикла. Для осуществления контролируемого синтеза линейных, звездообразных и блок-сополимерных структур в реакционную систему помимо катализатора и мономера вводили также бензиловый спирт, ТМП и МПЕГ<sub>113</sub> соответственно. Методика синтеза в данном случае совпадает с изложенной в предыдущем разделе. Исключением составляет лишь то, что на первом этапе в колбу загружали дополнительно определенное количество гидроксилсодержащего инициатора. Мольное соотношение лактида и гидроксилсодержащего инициатора в случае бензилового спирта, ТМП и МПЕГ<sub>113</sub> было равным 100, 75 и 35. С целью минимизации протекания побочных реакций концентрация катализатора в первую очередь определялась мольным соотношением гидроксильных групп к ДБУ.

#### *Методы исследования*

Молекулярно-массовые характеристики  $M_n$  и  $M_w$ , а также индекс полидисперсности синтезированных образцов определяли методом ГПХ на хроматографической системе “Knauer” с использованием рефрактометрического детектора. Элюентом служил тетрагидрофуран, при этом скорость потока составляла 1 мл/мин. Для исследования готовили растворы полимеров с концентрацией 3–7 мг/мл. Хроматографию проводили при 40°C с

использованием колонок Agilent PLgel (размер пор  $10^3$  и  $10^4$  Å), откалиброванных по ПС-стандартам.

Спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР <sup>1</sup>H) использовали для подтверждения химической структуры и состава всех синтезированных соединений, а также для определения конверсии мономера и степени полимеризации поли-*L*-лактидных цепей. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H получали на спектрометрах “Bruker DPX-300” и “Varian VNRMС-700” при температуре 30°C и рабочей частоте 300 и 700 МГц. Для исследования готовили растворы образцов в осушенном дейтерированном хлороформе с концентрацией 25 мг/0.5 мл. Химические сдвиги сигналов протонов выражены в м.д. относительно сигнала от остаточного недеийтерированного растворителя, чей химический сдвиг был принят равным 7.26 м.д.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе [20] было установлено, что ДБУ может проявлять как иницирующие, так и каталитические свойства в реакции полимеризации лактида с раскрытием цикла, реализуя тем самым один из установленных механизмов – NAR либо AAR. Если в реакционной системе отсутствуют гидроксилсодержащие соединения, то ДБУ способен иницировать полимеризацию *L*-лактида за счет нуклеофильной атаки на ацильный атом углерода. Данный механизм является перспективным с точки зрения получения гомополимеров различной молекулярной массы без использования дополнительных инициаторов. Одной из практически важных и актуальных задач остается исследование влияния концентрации ДБУ на кинетику полимеризации *L*-лактида и молекулярно-массовые характеристики получаемых макромолекул по механизму NAR. В связи с этим в первой части работы исследовали влияние мольного соотношения *L*-лактид : ДБУ на параметры реакции и характеристики полученных полимеров.

#### *Влияние концентрации ДБУ на кинетику реакции и молекулярную массу ПЛЛА*

Полимеризацию проводили при температуре 25°C в растворе метиленхлорида. Мольное соотношение *L*-лактид : ДБУ в трех независимых экспериментах было равным 100, 200 и 400. В качестве примера на рис. 1 представлены спектры ЯМР <sup>1</sup>H образцов, полученных при мольном соотношении *L*-лактид : ДБУ = 200. С увеличением продолжительности реакции происходит уменьшение интегральной интенсивности сигналов от метиновых и метиленовых групп мономера (*L*-лактида) и увеличение интенсивности от соответствующих групп в основной полимерной цепи

**Таблица 1.** Молекулярно-массовые характеристики ПЛЛА, синтезированных в различных условиях

[L-лактид] : : [ДБУ]	Время, мин	$M_n$	$M_w$	Индекс полидисперсно- сти	X, %	$k_{эф}$ , мин <sup>-1</sup>
100	5	20200	21300	1.05	81	0.245
	10	24400	26000	1.07	94	
	20	26100	28800	1.10	99	
	60	27000	30000	1.11	99	
	90	26800	30500	1.14	99	
200	2.5	16050	17150	1.07	9	0.03
	5	27350	29900	1.09	22	
	10	38700	45750	1.18	35	
	20	57500	66750	1.17	55	
	60	75400	89000	1.18	83	
400	10	20400	21900	1.07	13	0.009
	40	51600	58500	1.13	н.д.	
	90	80200	96800	1.21	55	
	120	88150	106900	1.21	н.д.	
	180	100350	125100	1.25	79	

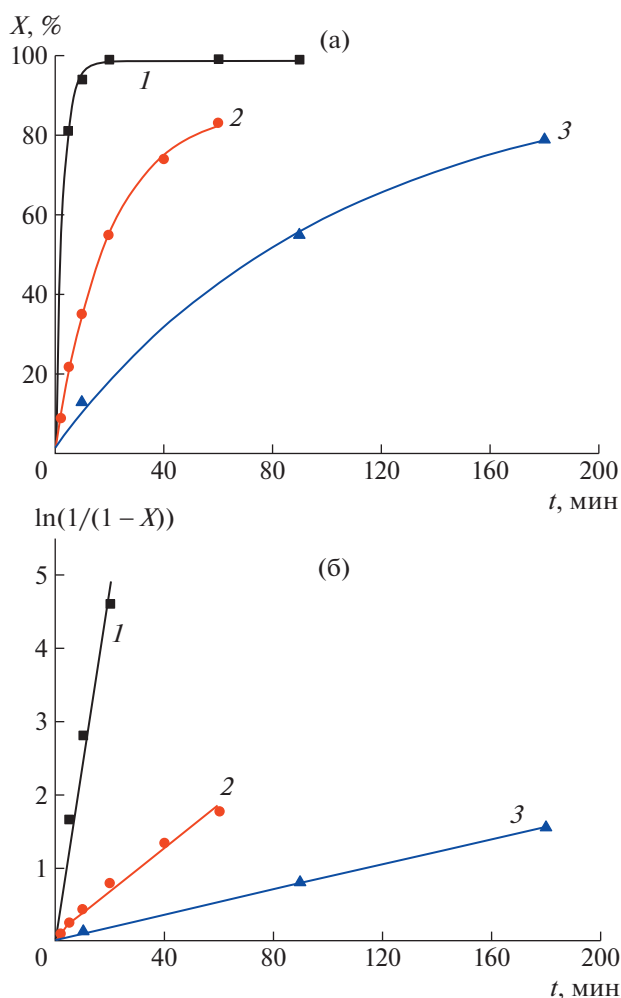
(1 и 2), что подтверждает успешное протекание реакции. Для построения кинетических кривых на каждом временном интервале реакции определяли степень конверсии по соотношению интегральных интенсивностей сигналов от метиновых групп ПЛЛА (1) и L-лактида (табл. 1). Образец ПЛЛА, синтезированный при времени реакции 60 мин, характеризовался высокой степенью конверсии (83%),  $M_w = 8.9 \times 10^4$  и низким индексом полидисперсности (1.18).

Кинетические кривые реакции при различном соотношении L-лактид : ДБУ приведены на рис. 2а. Видно, что с уменьшением концентрации катализатора время полупревращения мономера возрастает. Так, для соотношения [L-лактид] : [ДБУ] = 100 это время составило 2 мин, а для соотношения [L-лактид] : [ДБУ] = 400 — уже 76 мин. При снижении концентрации катализатора в реакционной системе происходит уменьшение значения максимально достигнутой конверсии мономера в заданных условиях с 99 до 79%.

Полимеризация L-лактида с раскрытием цикла обычно подчиняется уравнению первого порядка по мономеру, и в таком случае уравнение скорости реакции может быть представлено в следующем виде:

$$-\frac{d[ЛА]}{dt} = k_{эф}[ЛА]; \quad k_{эф} = k[ДБУ]^a, \quad (1)$$

где [ЛА] — концентрация L-лактида, моль/л; [ДБУ] — концентрация ДБУ, моль/л;  $k_{эф}$  — эффективная константа скорости, мин<sup>-1</sup>;  $k$  — истинная константа скорости реакции, мин<sup>-1</sup> М<sup>-a</sup>. Для определения порядка реакции по ДБУ, а также для подтверждения первого порядка по мономеру истинную константу скорости реакции, как и концентрацию катализатора, можно выразить через эффективную константу скорости реакции, которая для данных условий остается постоянной на протяжении полимеризации. Следовательно,  $k_{эф}$  может быть рассчитана по представленному



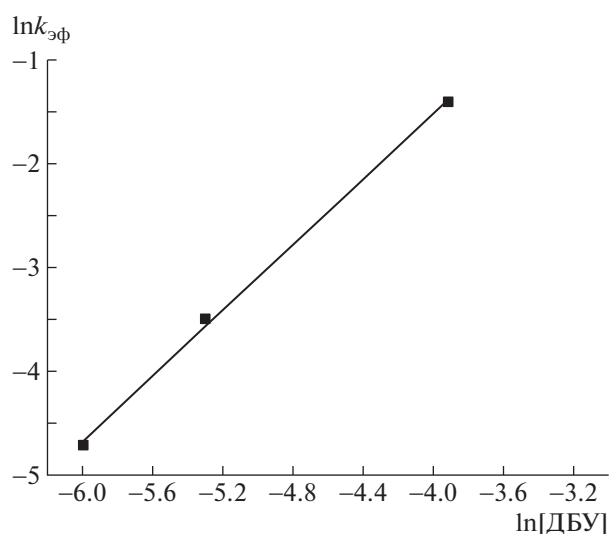
**Рис. 2.** Зависимости конверсии  $L$ -лактида от времени (а) и их аппроксимация в координатах уравнения первого порядка (б).  $[L\text{-лактивд}] : [\text{ДБУ}] = 100$  (1), 200 (2) и 400 (3).

ниже уравнению с учетом линейной аппроксимации кинетических данных:

$$\ln(1/(1-X)) = k_{\text{эф}}t, \quad (2)$$

где  $X$  – конверсия мономера за время  $t$  (мин). На рис. 2б представлены кинетические кривые трех экспериментов с различным соотношением  $[L\text{-лактивд}] : [\text{ДБУ}]$  в координатах уравнения первого порядка. Экспериментальные данные хорошо аппроксимируются прямой линией, что подтверждает первый порядок реакции по мономеру. Рассчитанные исходя из тангенса угла наклона прямых значения эффективных констант скорости приведены в табл. 1.

Прологарифмировав  $k_{\text{эф}}$  для трех различных концентраций катализатора и построив зависимость от логарифма концентрации ДБУ (рис. 3),

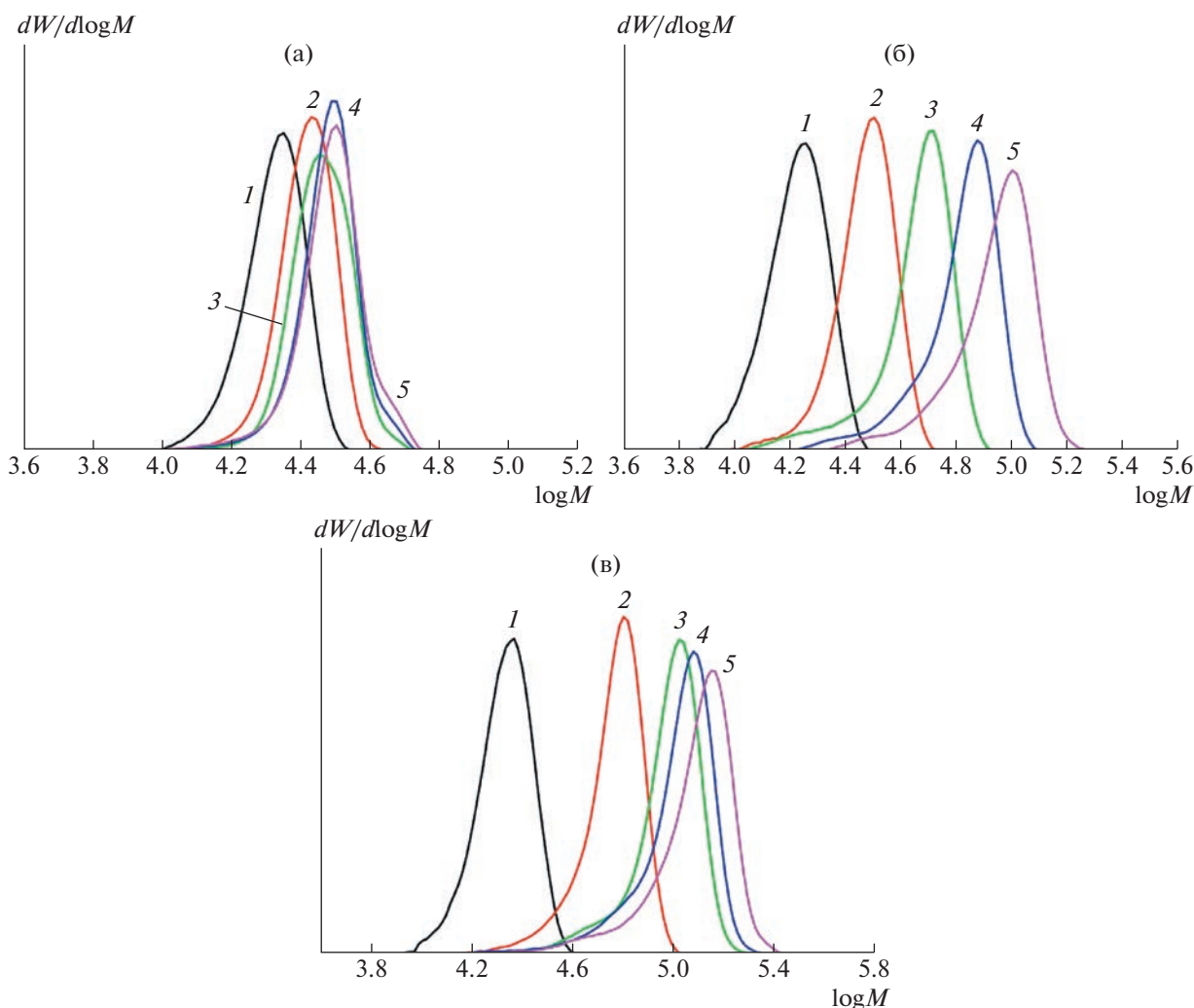


**Рис. 3.** Зависимость эффективной константы скорости от концентрации катализатора ДБУ в билогарифмических координатах.

была получена истинная константа скорости полимеризации, которая составила  $120 \text{ мин}^{-1} \text{ М}^{-1.6}$ . Кроме того, по наклону прямой был определен порядок реакции по катализатору равный 1.6, что указывает на более высокую чувствительность скорости реакции к изменению концентрации катализатора, чем к концентрации  $L$ -лактида в реакционной системе.

Важно отметить, что на протяжении всех этапов полимеризации поли- $L$ -лактиды характеризовались мономодальным ММР и низкими индексами полидисперсности (табл. 1). На рис. 4 представлены хроматограммы ПЛЛА, полученных при трех различных концентрациях катализатора. Во всех случаях с увеличением продолжительности реакции хроматограммы смещаются в область больших молекулярных масс. Для экспериментов с соотношением  $[L\text{-лактивд}] : [\text{ДБУ}] = 100$  при достижении максимальной конверсии 99% дальнейшее пребывание системы в реакционных условиях приводит к появлению небольшого плеча в высокомолекулярной области, свидетельствующему о протекании побочных реакций ацилирования.

В результате было установлено, что с уменьшением концентрации катализатора в исходной системе молекулярная масса ПЛЛА  $M_w$  возрастает вплоть до  $1.25 \times 10^5$  при соотношении  $[L\text{-лактивд}] : [\text{ДБУ}] = 400$  и продолжительности реакции 180 мин. Данный факт напрямую указывает на способность ДБУ выступать в качестве инициатора полимеризации с раскрытием цикла, от ис-



**Рис. 4.** Молекулярно-массовое распределение образцов поли-*L*-лактида при различной продолжительности реакции и соотношении [*L*-лактид] : [ДБУ] = 100 (а), 200 (б) и 400 (в). Продолжительность реакции 5 (1), 10 (2), 20 (3), 60 (4), 90 мин (5) (а); 2,5 (1), 5 (2), 10 (3), 20 (4), 60 мин (5) (б); 10 (1), 40 (2), 90 (3), 120 (4), 180 мин (5) (в).

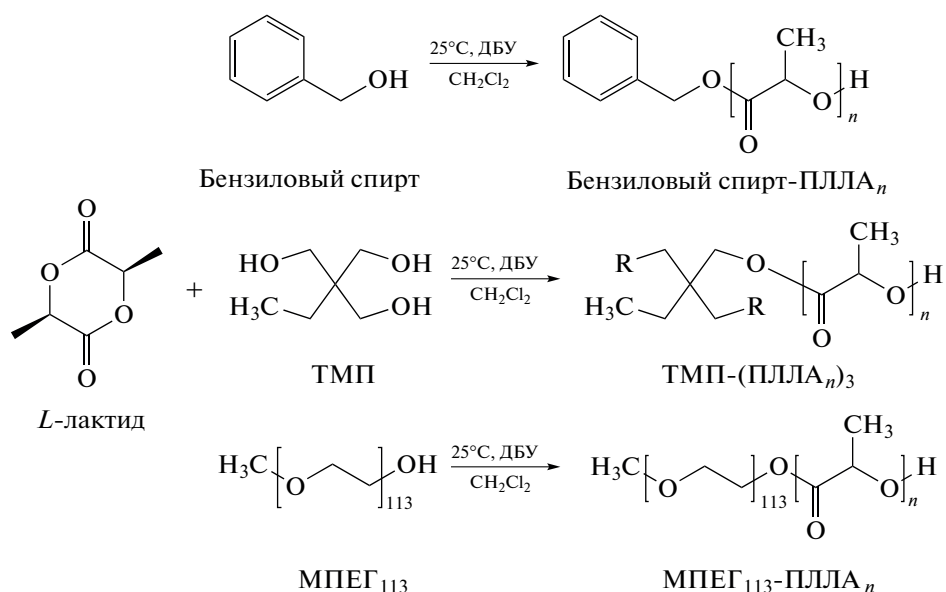
ходной концентрации которого будет зависеть молекулярная масса образующихся макромолекул PLLA.

*Полимеризация лактида в присутствии гидроксилсодержащих соединений*

Одной из основных проблем, связанных с использованием наиболее распространенного катализатора полимеризации с раскрытием цикла Sn(Oct)<sub>2</sub> является интенсивное протекание побочных реакций переэтерификации и рацемизации, приводящих к уширению ММР и нарушению регулярности макромолекул. Особенно остро проблема несоответствия теоретически заданной структуры с полученной эксперимен-

тально проявляется во время синтеза макромолекул сложного строения или состава. К таким макромолекулам можно отнести разветвленный поли-*L*-лактид или его блок-сополимеры. Кроме того, PLLA широко применяют в сфере биомедицины и фармацевтики, где присутствие остатков металла может привести к нежелательному токсическому эффекту. В связи с этим в рамках настоящей работы проведена полимеризация лактида в присутствии катализатора ДБУ и различных гидроксилсодержащих соединений: метилового эфира полиэтиленгликоля, триметилпропана и бензилового спирта. Общие схемы синтеза представлены ниже.





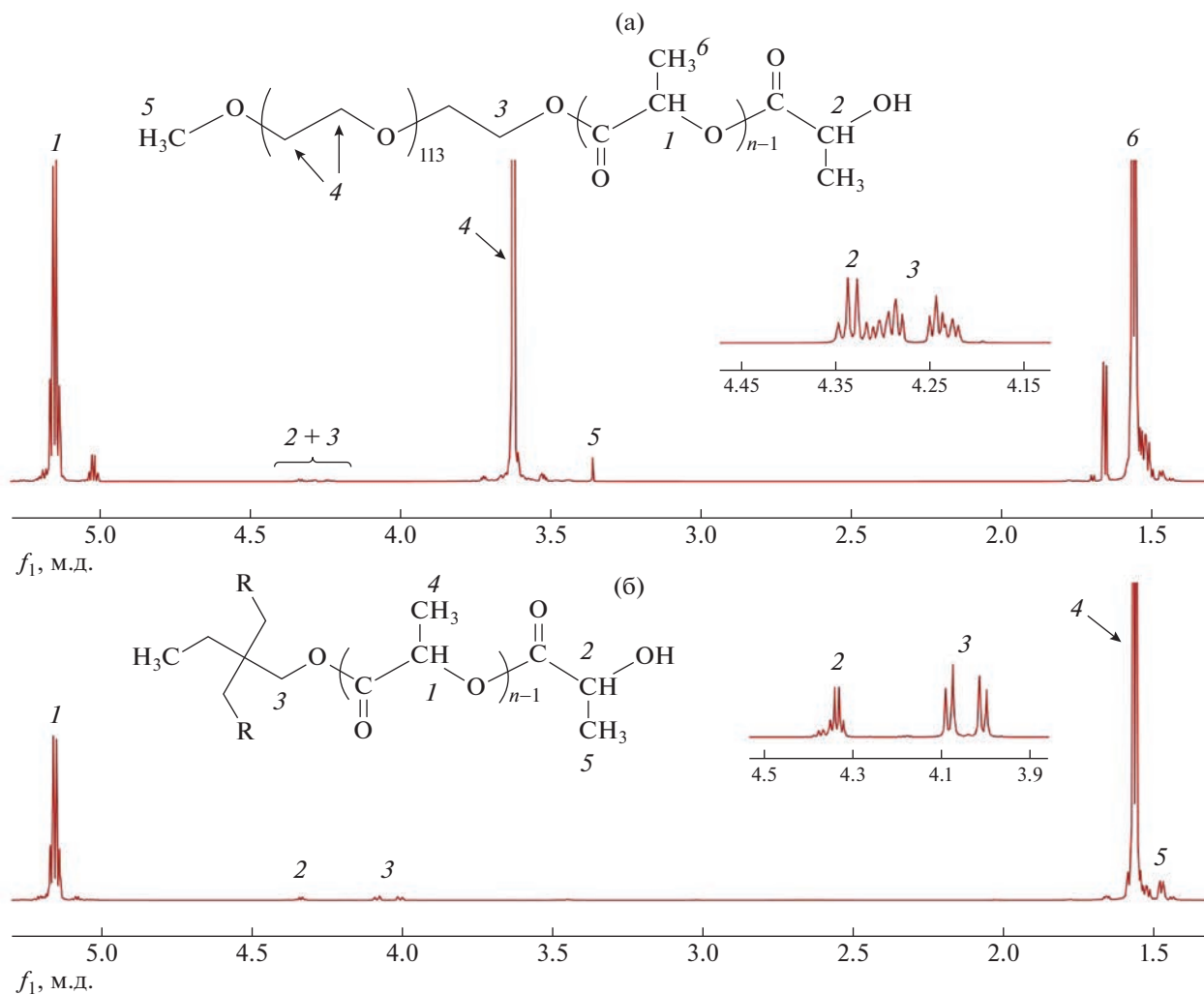
В присутствии гидроксилсодержащих соединений по механизму ААР 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен проявляет свойства катализатора, обеспечивая раскрытие цикла *L*-лактида на спиртовых группах инициаторов. При этом для контролируемого синтеза важно минимизировать протекание реакций по механизму NAR, инициированных самим ДБУ. Как показали наши предварительные эксперименты, интенсивность таких реакций напрямую зависит от его мольного соотношения с гидроксильными группами в реакционной системе. Так, при соотношении [ОН] : [ДБУ] = 1 продукты реакции характеризовались мультимодальным распределением по ММ, в то время как увеличение избытка гидроксильных групп до 2.5 позволило синтезировать PLLA со структурой, максимально близкой к теоретически заданной. В результате для проведения контролируемого синтеза использовали соотношение [ОН] : [ДБУ] = 2.5.

В качестве гидроксилсодержащего инициатора ОПРЦ для синтеза PLLA звездообразного строения использовали трехфункциональный спирт ТМП, а для получения блок-сополимера – гидрофильный МПЕГ<sub>113</sub> с  $M = 5 \times 10^3$ . Исходное мольное соотношение [*L*-лактид] : [ОН], определяющее степень полимеризации цепей PLLA, было зафиксировано в случае звездообразного и блочного строения равным 25 и 35 соответственно. Как видно на представленных спектрах ЯМР <sup>1</sup>H (рис. 5), сигналы соответствующие протонам метильных и метиленовых групп поли-*L*-лактида присутствуют в обоих случаях, что подтверждает образование высокомолекулярного продукта. Конверсия мономера для данных образцов составила более 97%. Среднюю степень полимеризации цепей PLLA определяли исходя из соотно-

шения интегральных интенсивностей сигналов от метиновых протонов PLLA в основной цепи (1) и концевых метиновых протонов (2) (табл. 2). Успешное протекание реакции полимеризации с раскрытием цикла *L*-лактида по функциональным группам молекул инициаторов и образование соответствующей блочной и звездообразной структуры подтверждает присутствие в спектрах сигнала от метиленовых протонов инициаторов (3), граничащих с цепью PLLA. В свою очередь отсутствие сигналов от исходных метиленовых протонов инициаторов, связанных с гидроксильной группой, свидетельствует о том, что все функциональные группы триметилпропана и метилового эфира полиэтиленгликоля исчерпались. Кроме того, на преимущественный рост цепей PLLA на молекулах инициаторов, а не на самом катализаторе ДБУ, указывает соотношение сигналов 3 и 2, которое в обоих случаях равно двум. В противном случае концентрация концевых групп (2) в системе увеличивалась бы пропорционально интенсивности протекания побочных реакций и упомянутое выше соотношение было бы ниже двух.

При полимеризации *L*-лактида в присутствии бензилового спирта ([*L*-лактид] : [ОН] = 100 и [*L*-лактид] : [ДБУ] = 250) было установлено, что максимальные конверсии мономера 98% достигаются уже через 10 мин реакции. Скорость превращения мономера в данном случае оказалась существенно выше по сравнению с экспериментами без добавления инициатора и соотношением [*L*-лактид] : [ДБУ] = 200 (табл. 1). Несмотря на меньшую концентрацию ДБУ в системе, добавление бензилового спирта привело к увеличению скорости полимеризации за счет протекания реакции по механизму ААР. В данном случае константа равновесия реакции образования активного





**Рис. 5.** Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н блок-сополимера МПЕГ<sub>113</sub>-ПЛЛА<sub>68</sub> (а) и звездообразного поли-*L*-лактида ТМП-(ПЛЛА<sub>49</sub>)<sub>3</sub> (б).

центра существенно выше единицы в отличие от механизма NAR [20]. Это способствует минимизации процесса раскрытия циклов *L*-лактида на молекулах ДБУ при оптимальном мольном соотношении [ОН] : [ДБУ] в реакционной системе. Молекулярная масса линейного поли-*L*-лактида бензиловый спирт–ПЛЛА<sub>195</sub> хорошо коррелирует с расчетным значением (табл. 2). При этом она оказалась в несколько раз ниже ММ образца, синтезированного без добавления бензилового спирта. В случае механизма NAR молекулярная масса PLLA определяется долей выступивших в качестве инициатора молекул ДБУ, в то время как в присутствии гидроксилсодержащего соединения степень полимеризации напрямую зависит от соотношения [*L*-лактид] : [ОН].

Синтезированный линейный, звездообразный поли-*L*-лактид (ТМП-(ПЛЛА<sub>49</sub>)<sub>3</sub>) и амфифильный блок-сополимер с метиловым эфиром поли-

этиленгликоля (МПЕГ<sub>113</sub>-ПЛЛА<sub>68</sub>) характеризуются мономодальным ММР и индексами полидисперсности не выше 1.12 (табл. 2). Таким образом, было показано, что синтез полимеров лактида по механизму ААР в присутствии гидроксилсодержащих соединений позволяет получать полимеры заданной структуры и точно регулируемой молекулярной массой, что очень важно для создания биоразлагаемых имплантатов и систем доставки лекарств с контролируемой деградацией и кинетикой высвобождения активного агента.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках данной работы показано, что ДБУ является универсальным и эффективным органическим соединением, проявляющим функцию катализатора или инициатора в реакции полимеризации *L*-лактида с раскрытием цикла. Без добавления гидроксилсодержащих активаторов

**Таблица 2.** Молекулярно-массовые характеристики полимеров, синтезированных в присутствии гидроксилсодержащих инициаторов

Образец	Расчетная ММ	$M_n$	$M_w$	Индекс полидисперсности	X, %	Степень полимеризации ПЛЛА	$M_n$
Бензиловый спирт-ПЛЛА <sub>195</sub>	14500	22700	25600	1.12	98	195	14150
ТМП-(ПЛЛА <sub>49</sub> ) <sub>3</sub>	11000	19000	20500	1.08	99	147	10700
МПЕГ <sub>113</sub> -ПЛЛА <sub>68</sub>	10000	13300	14800	1.12	97	68	9900

ДБУ выступает в роли инициатора полимеризации, от концентрации которого зависит не только скорость реакции, но и молекулярная масса полимера, регулируемая в широком диапазоне значений. В присутствии различных спиртов ДБУ служит эффективным катализатором полимеризации, при этом интенсивность протекания побочных реакций минимальна при определенном мольном соотношении реагентов, а структура и состав образующихся продуктов определяется химической природой используемого гидроксилсодержащего инициатора.

Исследование кинетики полимеризации лактида выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 18-73-10079-П). Синтез полимеров в присутствии инициаторов осуществлен при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Госзадание ИСПМ РАН FFSM-2022-0003). Анализ полимеров методами ГПХ и ЯМР проведен с использованием научного оборудования ресурсного центра органических и гибридных материалов, а также ресурсного центра молекулярной и клеточной биологии Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T. // J. Polym. Sci., Polym. Phys. 2011. V. 49. № 12. P. 832.
2. Tyler B., Gullotti D., Mangraviti A., Utsuki T., Brem H. // Adv. Drug Deliv. Rev. 2016. V. 107. P. 163.
3. Targonska S., Dobrzynska-Mizera M., Wujczyk M., Rewak-Soroczynska J., Knitter M., Dopierala K., Andrzejewski J., Wiglusz R.J. // Eur. Polym. J. 2022. V. 165. P. 110997.
4. Gomzyak V.I., Sedush N.G., Puchkov A.A., Polyakov D.K., Chvalun S.N. // Polymer Science B. 2021. V. 63. № 3. P. 257.
5. Trofimchuk E.S., Potselev V.V., Khavpachev M.A., Moskvina M.A., Nikonorova N.I. // Polymer Science C. 2021. V. 63. № 2. P. 199.
6. Ahmed J., Varshney S.K. // Int. J. Food Prop. 2011. V. 14. № 1. P. 37.
7. Sangroniz A., Sangroniz L., Hamzehlou S., Río J. Santamaria A., Sarasua J.R., Iriarte M., Leiza J.R., Etxeberria A. // Polymer. 2020. V. 202. P. 122681.
8. Corneillie S., Smet M. // Polym. Chem. 2015. V. 6. № 6. P. 850.
9. Michalski A., Brzezinski M., Lapienis G., Biela T. // Prog. Polym. Sci. 2019. V. 89. P. 159.
10. Burke J., Donno R., D'Arcy R., Cartmell S., Tirelli N. // Biomacromolecules. 2017. V. 18. № 3. P. 728.
11. Korhonen H., Helminen A., Seppälä J.V. // Polymer. 2001. V. 42. № 18. P. 7541.
12. Kricheldorf H.R., Kreiser-Saunders I., Stricker A. // Macromolecules. 2000. V. 33. № 3. P. 702.
13. Weidner S.M., Kricheldorf H.R. // Macromol. Chem. Phys. 2017. V. 218. № 3. P. 1600331.
14. Rittinghaus R.D., Schäfer P.M., Albrecht P., Conrads C., Hoffmann A., Ksiazkiewicz A.N., Bienemann O., Pich A., Herres-Pawlis S. // ChemSusChem. 2019. V. 12. № 10. P. 2161.
15. Schäfer P.M., Herres-Pawlis S. // Chempluschem. 2020. V. 85. № 5. P. 1044.
16. Gadomska-Gajadur A., Ruśkowski P. // Org. Process Res. Dev. 2020. V. 24. № 8. P. 1435.
17. Nederberg F., Connor E.F., Möller M., Glauser T., Hedrick J.L. // Angew. Chem. Int. Ed. 2001. V. 40. № 14. P. 2712.
18. Brown H.A., De Crisci A.G., Hedrick J.L., Waymouth R.M. // ACS Macro Lett. 2012. V. 1. № 9. P. 1113.
19. Lohmeijer B.G.G., Pratt R.C., Leibfarth F., Logan J.W., Long D.A., Dove A.P., Nederberg F., Choi J., Wade C., Waymouth R.M., Hedrick J.L. // Macromolecules. 2006. V. 39. № 25. P. 8574.
20. Sherck N.J., Kim H.C., Won Y.Y. // Macromolecules. 2016. V. 49. № 13. P. 4699.
21. Thomas C., Bibal B. // Green Chem. 2014. V. 16. № 4. P. 1687.
22. Organic Catalysis for Polymerisation / Ed. by A. Dove, H. Sardon, S. Naumann. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2018.
23. Phan H., Minut R.I., McCrorie P., Vasey C., Larder R.R., Krumins E., Marlow M., Rahman R., Alexander C., Tarasco V., Pearce A.K. // J. Polym. Sci., Polym. Chem. 2019. V. 57. № 17. P. 1801.
24. Scoponi G., Francini N., Paradiso V., Donno R., Gennari A., D'Arcy R., Capacchione C., Athanassiou A., Tirelli N. // Macromolecules. 2021. V. 54. № 20. P. 9482.