

УДК 541.64:547.472.2

**ИССЛЕДОВАНИЕ КАТИОННОЙ СОПОЛИМЕРИЗАЦИИ ГЛИКОЛИДА  
С ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫМ И РАЦЕМИЧЕСКИМ ЛАКТИДОМ  
ПОД ДЕЙСТВИЕМ  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$**

Хомяков А. К., Власова Т. В., **[Людвиг Е. Б.]**

Методом ПМР-спектроскопии и гравиметрии исследованы кинетика и механизм катионной сополимеризации гликолида с *L*- и *D,L*-лактидом под действием  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в расплаве при 140–180°. Изучена кинетика расхода сомономеров при различных составах исходной мономерной смеси. Установлено, что реакционная способность *L*- и *D,L*-лактида практически одинаковы. Рассчитанные по уравнению Файнемана – Росса константы сополимеризации составляют  $r_1 = 2,70$  и  $r_2 = 0,35$  для гликолида и лактида соответственно. Энергия активации мономеров при сополимеризации одинакова и составляет  $67 \pm 3$  кДж/моль, а порядок скорости полимеризации обоих мономеров по концентрации катализатора равен 0,5. Процесс ускоряется добавками спиртов, причем относительные реакционные способности мономеров практически не изменяются.

В последнее время сополимеры на основе гликолида и лактида благодаря их способности полностью биодеструктировать в тканях живого организма с образованием нетоксичных продуктов находят широкое использование в медицине в качестве рассасывающихся полимерных материалов различного назначения. Опубликованные до настоящего времени сведения касаются в основном использования этих полимеров в медицине [1, 2] и лишь отдельные работы посвящены исследованию сополимеризации гликолида с лактидом [3, 4].

В настоящей работе проведено детальное исследование кинетики и механизма катионной сополимеризации гликолида с лактидом (как оптически активным, так и рацемическим). Изучено влияние на ход процесса исходного соотношения мономеров, температуры и добавок спирта. Найдены температуры плавления и степени кристалличности синтезированных сополимеров.

Оптически активный и рацемический лактид синтезировали из *L*- и *D*, *L*-молочной кислоты по методике [5] и очищали путем многократной перекристаллизации в этилацетате в атмосфере аргона. Гликолид получали из гликолевой кислоты и очищали аналогичным образом. По данным потенциометрического титрования остаточное содержание кислот в лактиде и гликолиде не превышает  $2 \cdot 10^{-3}$  моль/л. Температура плавления синтезированных мономеров, найденная методом дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе DSK-2 фирмы «Perkin – Elmer», составляет 83, 94 и 125° для гликолида, *L*- и *D*, *L*-лактида соответственно. Этилацетат (х.ч.) сушили над прокаленным  $\text{CaSO}_4$ , на вакуумной установке.  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (х.ч.) без дополнительной очистки откачивали в вакууме и дозировали в тонкостенные шарики. Продукт реакции для освобождения от непрореагировавших мономеров экстрагировали этилацетатом и высушивали в вакууме при нагревании.

Выход сополимера и кинетику расхода мономеров в ходе процесса исследовали методами гравиметрии и ПМР-спектроскопии. Спектры ПМР мономеров и полимеров снимали в диметилсульфоксида-*d*<sub>6</sub> при 100° на спектрометре «Tesla BS-497» с рабочей частотой 100 МГц. Хим. сдвиги  $\delta$  (м. д.) определяли по тетраметилсилану и растворителю как внутренним стандартам.

Все опыты осуществляли в цельнопаянной стеклянной аппаратуре в вакууме или аргоне.

Сополимеризацию гликолида с лактидом проводили под действием  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в расплаве при 140–180°. Основным методом исследования кинетики процесса и структуры образующегося сополимера был метод ПМР-спектроскопии.

**Значения хим. сдвигов сигналов ПМР-спектров мономеров и полимеров**

Вещество	Группа	Обозначение на спектре	$\delta$ , м. д.
Гликолид	CH <sub>2</sub>		5,03 (с)
Полигликолид	CH <sub>2</sub>	a	4,85 (с)
L-лактид	CH		5,40 (к)
Поли-L-лактид	CH <sub>3</sub>		1,52 (д)
	CH	b	5,22 (к)
	CH <sub>3</sub>	c	1,50 (д)
Блок полигликолида в сополимере	CH <sub>2</sub>	a'	4,81 (с)
Блок поли-L-лактида в сополимере	CH	b'	5,27 (к)
	CH <sub>3</sub>	c'	~1,50 (д)

*Примечание.* В скобках указана мультиплетность сигнала: с — синглет, к — квартет, д — дублет.

В связи со сложным характером ПМР-спектров рацемического полилактида (несколько сигналов — дублетов и квартетов [6, 7]) исследовали только микроструктуру сополимеров гликолида с оптически активным лактидом, полимер которого имеет более простой ПМР-спектр.

Для интерпретации спектров полимеризующейся системы использовали найденные нами и приведенные в таблице значения хим. сдвигов

сигналов мономеров и полимеров. Как видно из рис. 1, в ПМР-спектре сополимера гликолида с L-лактидом присутствуют сигналы, имеющие хим. сдвиги гомополимеров гликолида (синглет 4,85 м.д.) и L-лактида (дублет 1,50 м.д. и квартет 5,22 м.д.), а также два новых сигнала (синглет 4,81 м.д. и квартет 5,27 м.д.), которые следует отнести к сигналам протонов, соответствующих перекрестному акту роста цепи ( $a'$ ,  $b'$ ). Можно предположить, что хим. сдвиги метильных протонов лактида в перекрестном акте и в последовательности лактидных звеньев отличаются, по-видимому, очень мало (т. е.  $c' \approx c$ ).

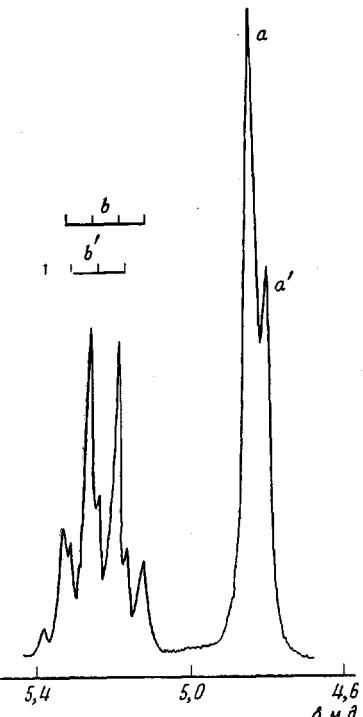
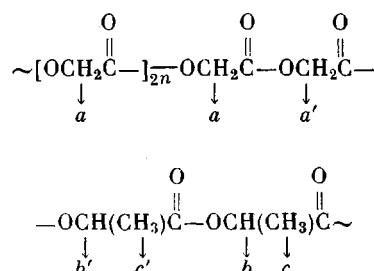


Рис. 1. ПМР-спектр (100 МГц) сополимера гликолида с L-лактидом в диметилсульфоксидае-*d*<sub>6</sub> при 100°. Пояснения в тексте



Путем интегрирования сигналов ПМР-спектров сополимеров, выделенных на различных стадиях сополимеризации, проанализировано изменение их микроструктуры в ходе процесса. Обнаружено, что содержание лактидных групп CH в сополимере, относящихся к перекрестным актам роста цепи, по сравнению с общим содержанием этих групп на ранних стадиях сополимеризации выше, чем в конце процесса. Это хорошо согласуется с приведенными ниже данными о кинетике расхода сомономеров в исследуемой системе.

На рис. 2 представлены кинетические кривые расхода гликолида ( $M_1$ ) и L-лактида ( $M_2$ ) в ходе сополимеризации при различных исходных соотношениях концентрации сомономеров. Согласно полученным данным,

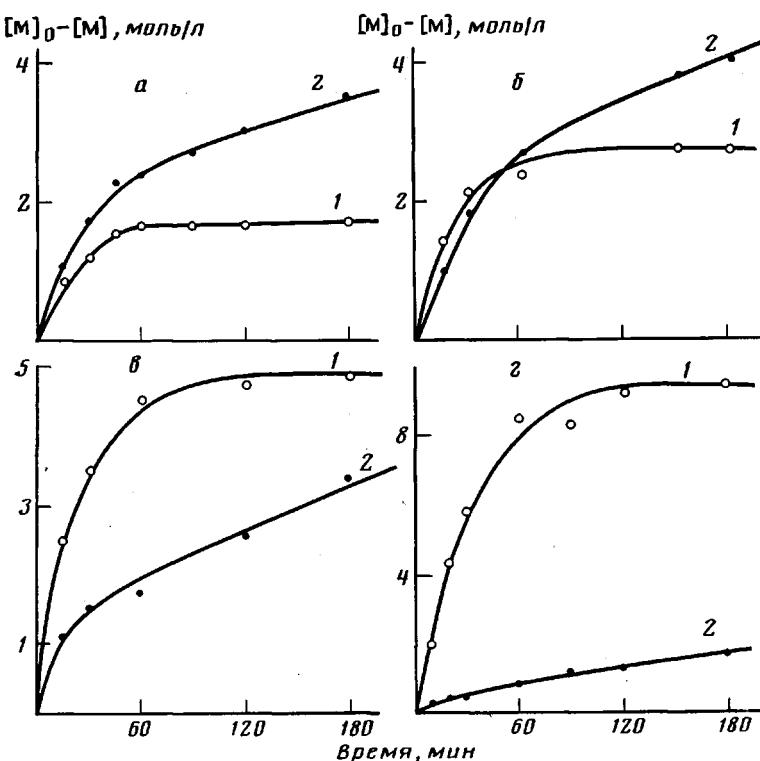


Рис. 2. Кинетические кривые расхода гликолида (1) и L-лактида (2) при сополимеризации под действием  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $c=2,45 \cdot 10^{-3}$  моль/л) в расплаве при  $160^\circ$ . Исходные концентрации мономеров  $[M_1]=1,68$  (а);  $2,74$  (б);  $4,90$  (в) и  $9,55$  моль/л (г);  $[M_2]=6,70$  (а);  $6,10$  (б);  $4,90$  (в) и  $2,33$  моль/л (г)

процесс протекает во всех случаях до полной конверсии обоих мономеров; отсутствие индукционного периода свидетельствует о быстром инициировании. Как видно, гликолид расходуется с более высокой скоростью, его полная конверсия заканчивается до исчерпания в системе лактида, и на более поздних стадиях процесса полимеризуется практически только лактид.

Таким образом, образующиеся сополимеры имеют блочную структуру. Сополимер, близкий по составу к чередующемуся, можно получить в случае сополимеризации смеси с мольным соотношением гликолид : лактид =  $=30:70$ , причем процесс должен быть остановлен сразу после полной конверсии гликолида (рис. 2, б). Аналогичные кинетические данные получены при сополимеризации гликолида с *D,L*-лактидом.

Согласно опубликованным в литературе данным, энергии активации гомополимеризации гликолида и *D,L*-лактида существенно различаются и составляют  $67 \pm 3$  и  $131,8$  кДж/моль [8] соответственно. В настоящей работе изучено влияние температуры на кинетику сополимеризации гликолида с оптически активным и рацемическим лактидом при мольных соотношениях мономеров  $50:50$  и  $90:10$ . Обнаружено, что повышение температуры приводит к одинаковому увеличению скорости полимеризации каждого из мономеров. Рассчитанная на основании кинетических данных энергия активации полимеризации одинакова для гликолида и лактида (как оптически активного, так и рацемического) и составляет  $67 \pm 3$  кДж/моль. Таким образом, энергия активации гликолида при совместной полимеризации практически не изменяется по сравнению с его гомополимеризацией, а энергия активации лактида существенно понижается.

Исходя из полученной кривой состава сополимера, путем графического построения с использованием уравнения Файнемана — Росса рассчитаны константы сополимеризации  $r_1=2,70$  и  $r_2=0,35$ . Более высокая реак-

ционная способность гликолида по сравнению с лактидом была обнаружена ранее при исследовании сополимеризации с другими катионными инициаторами, например октоатом олова [3] или хлористым цинком [4]. Известно, что в случае катионной сополимеризации гетероциклических мономеров (простых и сложных эфиров, ацеталей и других) в отсутствие стерических затруднений сополимер, как правило, обогащается более основным мономером. Поскольку основности гликолида и лактида близки друг к другу [8], можно предположить, что существенное обогащение сopolимера гликолидом связано со стерическими затруднениями при присоединении молекул лактида к растущей полимерной цепи.

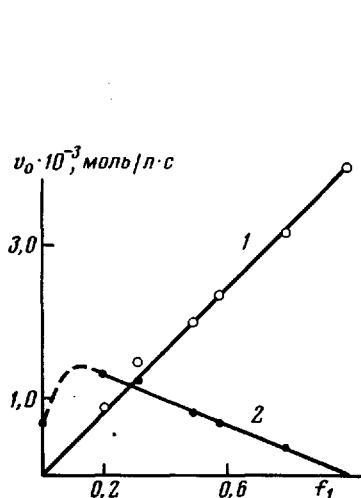


Рис. 3

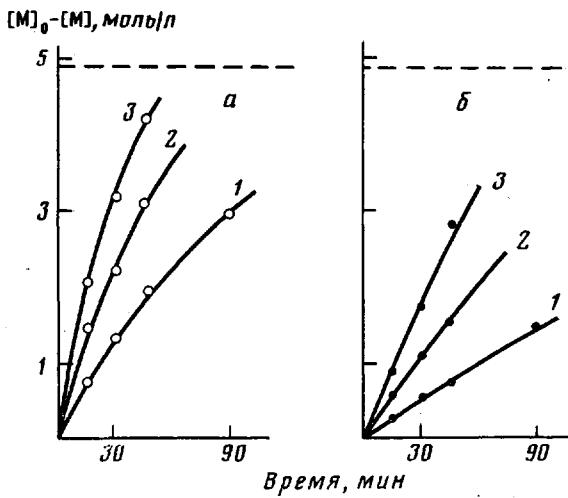


Рис. 4

Рис. 3. Зависимость начальной скорости расхода гликолида (1) и лактида (2) от состава исходной мономерной смеси при сополимеризации под действием  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $c=2,15 \cdot 10^{-3}$  моль/л) в расплаве при  $160^\circ$ .  $f_1$  — мольная доля гликолида в мономерной смеси

Рис. 4. Кинетические кривые расхода гликолида (а) и D, L-лактида (б) при сополимеризации под действием  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в расплаве при  $160^\circ$  при вариации концентрации инициатора;  $[M_1]=[M_2]=4,90$  моль/л;  $c \cdot 10^3 = 0,645$  (1); 2,70 (2) и 5,65 моль/л (3)

Рассмотрим кинетические закономерности, которым подчиняется расход мономеров при сополимеризации. На рис. 3 представлена найденная из кинетических кривых зависимость начальной скорости расхода мономеров от их содержания в исходной мономерной смеси. Видно, что скорости полимеризации обоих мономеров линейно возрастают с увеличением их концентрации в системе. Следует отметить, что скорость расхода лактида с учетом его относительного содержания в системе почти в 3 раза выше по сравнению со скоростью его гомополимеризации. При определении скорости гомополимеризации лактида было найдено, что она практически одинакова для оптически активного и рацемического мономеров; кроме того, полученные кинетические кривые свидетельствуют об отсутствии замедления скорости процесса на глубоких стадиях полимеризации (70–80%-ная конверсия), обнаруженного ранее в работе [9]. Следует подчеркнуть, что указанное замедление процесса не наблюдается и в исследованном нами процессе сополимеризации.

В опубликованных ранее работах было найдено, что порядок реакции по инициатору при гомополимеризации гликолида под действием  $\text{SbF}_3$  и  $\text{ZnCl}_2$  или D, L-лактида в присутствии  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{ZnCl}_2$  равен 0,5 или 0 соответственно. В случае полимеризации гликолида это связано с тем, что наряду с характерной для лактонов реакцией связывания ацильных активных центров карбонильными группами мономера и полимера в полимеризующейся системе имеет место ассоциация свободных ионов в ионные пары [10, 11]. Отсутствие зависимости скорости процесса от концентрации инициатора при полимеризации лактида обусловлено наличием в

этой системе ионной ассоциации тройникового типа, при которой основная часть растущих концов цепей существует в виде неактивных ионных тройников [8].

Кинетические данные (рис. 4) свидетельствуют о том, что при сополимеризации скорость расхода обоих мономеров пропорциональна концентрации инициатора в степени 0,5. Поэтому можно предположить, что в изученной системе (как и в случае гомополимеризации гликолида) рост цепи осуществляется на ацильных свободных ионах (реакция (I)), концентрация которых в свою очередь определяется реакцией обратимого связыва-

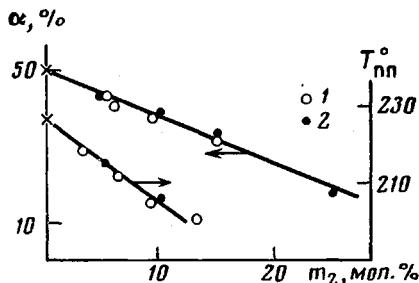
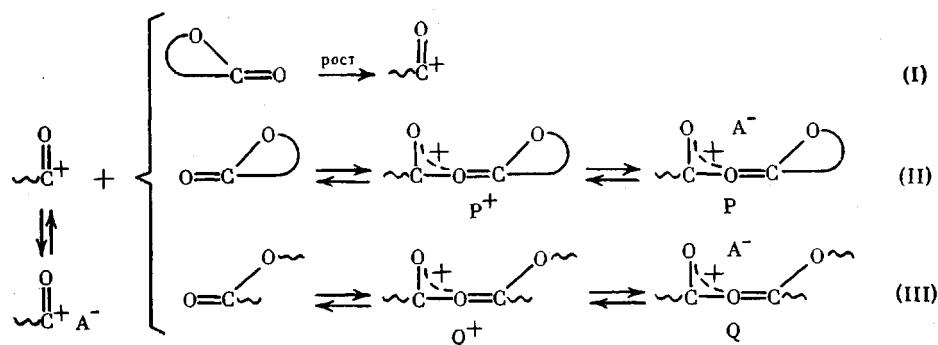


Рис. 5. Зависимость температуры плавления и степени кристалличности  $\alpha$  сopolимеров гликолида с L-(1) и D,L-лактидом (2) соответственно от состава



ния их карбонильными группами мономера и полимера, а также ассоциацией образующихся при этом ионов ( $P^+$  и  $Q^-$ ) в ионные пары (P и Q).

В указанной схеме имеются в виду как гликолидные, так и лактидные ацильные ионы, связывание которых происходит молекулами обоих мономеров и полимером; однако связывание активных центров молекулами полимера, по-видимому, представлено в незначительной степени, поскольку гомополимеры имеют низкую основность [8].

Анализ такой совокупности реакций с кинетической точки зрения при условии сдвига равновесия реакций (II) и (III) в сторону образования ионных пар (т. е. концентрация свободных ацильных ионов мала) приводит к зависимости скорости полимеризации от концентрации инициатора в степени 0,5. Ассоциация тройникового типа, характерная для гомополимеризации лактида, в данной системе отсутствует.

Ранее [12, 13] нами было обнаружено, что гидроксилсодержащие соединения (вода, спирты и оксикислоты), присутствующие в системе как примеси или специально вводимые добавки, существенно влияют на процессы катионной полимеризации лактонов. В частности, добавки спиртов приводят к значительному увеличению скорости полимеризации гликолида и лактида. Роль гидроксилсодержащих соединений состоит в переводе растущих концов цепи вmonoалкилоксоневые ионы, которые становятся активными центрами процесса, протекающего в этом случае по так называемому гидроксомеханизму за счет передачи цепи на мономер [12]. В настоящей работе найдено, что при сополимеризации гликолида и лактида в присутствии этиленгликоля скорость расхода обоих мономеров также увеличивается, причем в одинаковой степени для каждого из них. Таким образом, относительные реакционные способности обоих мономеров при сополимеризации в присутствии спирта практически не изменяются. Исследование температурной зависимости начальных скоростей расхода мономеров в случае сополимеризации с добавками спирта показа-

ло, что энергия активации для обоих мономеров в этой системе также одинакова и составляет  $64 \pm 3$  кДж/моль.

Методами рентгеноструктурного анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии проведено исследование некоторых физико-химических характеристик синтезированных полимеров и сополимеров. Найденные зависимости степени кристалличности и температуры плавления от состава сополимера показаны на рис. 5. Видно, что увеличение содержания *L*- и *D*, *L*-лактида в сополимере приводит к существенному уменьшению обоих показателей сополимера. Хотя гомополимеры оптически активного и рацемического лактида имеют кристаллическую и аморфную структуру соответственно, сополимеры гликолида с оптически активным и рацемическим лактидом имеют практически одинаковые указанные параметры.

Полученные в настоящей работе результаты позволяют осуществлять синтез биодеструктирующихся сополимеров гликолида с лактидом с требуемым комплексом свойств в наиболее оптимальном режиме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Miller R. A., Brady J. M., Cutrigh D. E. J. Biomed. Mater. Res., 1977, v. 11, № 5, p. 711.
2. Langer R., Peppas N. Rev. Macromolec. Chem. Phys., 1983, c. 23(1), p. 61.
3. Gilding D., Reed A. Polymer, 1979, v. 20, № 12, p. 1459.
4. Барская И. Г., Людвиг Е. Б., Тарасов С. Г., Годовский Ю. К. Высокомолек. соед. А, 1983, т. 25, № 6, с. 1289.
5. Kulharni R. K., Moore E. G., Helgyeli A. F., Leonard F. J. Biomed. Mater. Res., 1971, v. 5, p. 169.
6. Schindler A., Harper D. Polymer Letters, 1976, v. 14, p. 729.
7. Lillie E., Schulz R. C. Makromolek. Chem., 1975, B, 176, S. 1901.
8. Барская И. Г., Людвиг Е. Б., Шифрина Р. Р., Изюмников А. Л. Высокомолек. соед. А, 1983, т. 25, № 6, с. 1283.
9. Людвиг Е. Б., Барская И. Г., Козлова Н. В. Докл. АН СССР, 1983, т. 273, № 2, с. 380.
10. Санина Г. С., Фомина М. В., Хомяков А. К., Лившиц В. С., Савин В. А., Людвиг Е. Б. Высокомолек. соед. А, 1975, т. 17, № 12, с. 2726.
11. Санина Г. С., Людвиг Е. Б., Петров Э. С. Высокомолек. соед. Б, 1977, т. 19, № 1, с. 121.
12. Хомяков А. К., Гореликов А. Т., Шапелько Н. Н., Людвиг Е. Б. Высокомолек. соед. А, 1976, т. 18, № 8, с. 1699.
13. Ludvig E. B., Belenkaya B. G., Barskaya J. G., Khomiyakov A. K., Bogomolova T. B. Acta Polymerica, 1983, v. 34, № 11/12, p. 754.

Научно-исследовательский  
физико-химический институт  
им. Л. Я. Карпова

Поступила в редакцию  
13.III.1985

#### STUDY OF CATIONIC COPOLYMERIZATION OF GLYCOLIDE WITH OPTICALLY ACTIVE AND RACEMIC LACTIDE UNDER THE ACTION OF $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Khomiyakov A. K., Vlasova T. V., [Lyudvig Ye. B.]

#### Summary

Kinetics and mechanism of cationic copolymerization of glycolide with *L*- and *D*, *L*-lactide under the action of  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in the melt at 140-180° have been studied by PMR-spectroscopy and gravimetry methods. The kinetics of consumption of comonomers for various compositions of the initial monomer mixture was studied. The reactivities of *L*- and *D*, *L*-lactides were shown to be practically equal. The constants of copolymerization calculated following the Feinemann-Ross equation were found -  $r_1 = -2.70$ ,  $r_2 = 0.35$  for glycolide and lactide correspondingly. The activation energy was found to be equal for both monomers ( $67 \pm 3$  kJ/mol) and the order of the rate of polymerization towards the catalyst concentration was also the same and equal to 0.5. The process was shown to be accelerated by alcohols additives with relative reactivities of monomers being practically constant.