

KOPOLIMERYZACJA L-LAKTYDU Z TRIMETYLENOWĘGLANEM (TMC) INICJOWANA PRZYJAZNYMI DLA ORGANIZMU KOMPLEKSAMI CYNKU (II)

MAŁGORZATA PASTUSIAK, MACIEJ BERO, PIOTR DOBRZYŃSKI

CENTRUM MATERIAŁÓW POLIMEROWYCH I WĘGLOWYCH PAN
UL. CURIE-SKŁODOWSKIEJ 34, 41-819 ZABRZE

Streszczenie

W artykule przedstawiono wyniki kopolimeryzacji L-laktydu z cyklicznym 1,3 trimetylenowęglanem (TMC). Proces kopolimeryzacji prowadzono w stopie z użyciem kilku różnych związków cynku jako inicjatorów. Otrzymano z dużą wydajnością, w relatywnie krótkim czasie wysokocząsteczkowe kopolimery o założonych składach. Podobnie jak i w kopolimeryzacjach prowadzonych z innymi inicjatorami, konwersja trimetylenowęglanu przebiegała znacznie wolniej od konwersji laktydu. Zaobserwowano relatywnie niską intensywność transestryfikacji międzycząsteczkowej. Otrzymane kopolimery charakteryzowały się multiblockową strukturą łańcucha.

Słowa kluczowe: kopolimeryzacja, laktyd, trimetylenowęglan, polimery bioresorbowalne

[*Inżynieria Biomateriałów, 69-72, (2007), 33-35*]

Wstęp

W ciągu ostatnich lat można zaobserwować rosnące zainteresowanie biodegradowalnymi i biokompatybilnymi polimerami z powodu możliwości różnorodnego ich zastosowania w medycynie i farmacji. Najczęściej stosowanymi polimerami tego typu są alifatyczne poliestry, otrzymywane w reakcji polimeryzacji laktydów i laktonów. Interesującym materiałem, szczególnie w formowaniu nośników leków czy komórek w technikach inżynierii tkankowej, są poliestrowe węglany - najczęściej kopolimery laktydów i cyklicznych węglanów. Obecnie obserwowany dalszy rozwój prowadzonych badań zmierza do polepszenia właściwości fizyko-chemicznych otrzymywanych polimerów i modelowania ich własności poprzez zmiany mikrostruktury łańcucha, co związane jest z metodą prowadzenia procesu ich kopolimeryzacji.

Bardzo ważną cechą materiałów wykonanych z tych kopolimerów, podczas stosowania *in vivo* w zastosowaniach biomedycznych, jest ich biogodność. Ponieważ całkowita eliminacja resztek inicjatora stosowanego w procesie kopolimeryzacji jest praktycznie niemożliwa, ważnym staje się więc odpowiedni wybór tego związku. Idealny inicjator powinien zapewniać dużą efektywność procesu polimeryzacji, pozwalać otrzymać polimery o wysokich masach cząsteczkowych i być jednocześnie związkiem nietoksycznym. Nasze badania prowadzono z szeregiem inicjatorów będących związkami cynku (II) – metalu należącego do biopierwiastków, a więc biorącym udział w procesach metabolicznych człowieka. We wcześniejszych badaniach [1] wykazaliśmy iż dwuwodny acetylacetonian cynku (II) jest bardzo dobrym inicjatorem homopolimeryzacji TMC. Prowadzony proces polimeryzacji przebiegał bardzo szybko i z dużą wydajnością. Wyniki te skłoniły nas do podjęcia badań kopolimeryzacji węglanów z udziałem kompleksów cynku.

COPOLYMERIZATION OF L-LACTIDE WITH TRIMETHYLENE CARBONATE INITIATED WITH FRIENDLY ZINC COMPLEXES(II)

MAŁGORZATA PASTUSIAK, MACIEJ BERO, PIOTR DOBRZYŃSKI

CENTRE OF MATERIALS POLYMERIC AND CARBON,
POLISH ACADEMY OF SCIENCES,
UL. CURIE-SKŁODOWSKIEJ 34,
41-819 ZABRZE, POLAND

Abstract

The article presents the results of copolymerization of L-lactide with cyclic 1,3-trimethylene carbonate (TMC). The ring opening copolymerization was conducted in bulk with the use of several different zinc compounds as initiators. As a result, high molecular mass copolymers with the expected composition were obtained with high yield and in relatively short time. Likewise the copolymerizations carried out with the other initiators, conversion of trimethylene carbonate proceeded much slower than conversion of lactide. Relatively low intensity of intermolecular transesterification was observed. The obtained copolymers characterized multiblock microstructure.

Keywords: copolymerization, lactide, trimethylene carbonate, bioresorbable polymers.

[*Engineering of Biomaterials, 69-72, (2007), 33-35*]

Introduction

In the last few years, growing interest in biodegradable and biocompatible polymers may be observed, mainly caused by the diversity of possibilities of their applications in medicine and pharmacy. Interesting group of materials for forming drug carriers or cell carriers in tissue engineering are copolymers of lactides and cyclic carbonates.

Nowadays, the observed further development aims the improvement of physico-chemical features of the obtained polymers as well as their modeling by adjusting the chain microstructure, which is related to the method of copolymerization process.

Very important feature of materials obtained from these kind of copolymers, for biomedical application *in vivo* environment is their biocompatibility. The complete elimination of initiator used in copolymerization process is impossible, which makes selecting of this compound so significant issue. The perfect initiator should provide high yield of the polymerization process, obtaining high molecular mass polymers and at the same time belong to the biocompatible compounds. Our study was carried out with the use of several zinc compounds (II) as initiators, metal regarding as bioelement present in human metabolic processes. In the previous studies [1] we indicated that dihydrate zinc acetylacetonate (II) was very good initiator of TMC homopolymerization. The conducted polymerization process proceeded very fast, with a high yield. These results induced us to study copolymerization of carbonate initiated by zinc complexes.

Monomery i inicjatory

Stosowany cykliczny 1,3-trimetylowęglan (TMC) był komercyjnym produktem firmy Boehringer (Ingelheim, Niemcy). Był oczyszczany poprzez rekrytalizację z suchego octanu etylu, podobnie jak drugi monomer L-laktyd produkowany przez firmę Purac (Holandia). Acetylacetonian cynku (II) produkcji firmy Aldrich, stosowano bez dodatkowego oczyszczania. Etyloalkoholany cynku (II) syntetyzowane były w naszym laboratorium. Związki te otrzymano w reakcji roztworu $ZnEt_2$ (Fluka) z etanolem lub izopropanolem (Aldrich), prowadzonej w temperaturze 60°C.

Przebieg kopolimeryzacji

Proces kopolimeryzacji prowadzono w stopie, w atmosferze argonu. Monomery TMC i L-laktydu z odpowiednią ilością wcześniej przygotowanego inicjatora umieszczono w suchych szklanych ampułach, które następnie szczelnie zamknięto. Ampuły ogrzewano w łaźni olejowej, wstrząsając okresowo ich zawartość, w temperaturze 120°C i 180°C. Po określonym czasie reakcji ampuły chłodzono do temperatury pokojowej. Otrzymany kopolimer po opróżnieniu ampuły, oczyszczano z resztek monomerów i poddawano dalszym badaniom.

Wyniki i dyskusja

Otrzymane wyniki polimeryzacji 1,3-trimetylenowęglanu (TMC) oraz kopolimeryzacji tego monomeru z L-laktydem z udziałem inicjatorów cynkowych przedstawiono w TABELI 1. Homopolimeryzacja TMC w obecności tych inicjatorów przebiegała błyskawicznie. Uzyskaliśmy całkowitą konwersję tego monomeru; po 8 minutach w przypadku $Zn(acac)_2$ i po 0,5 h w przypadku alkohololanów (TABL. poz. 1, 7 i 9). Otrzymane polimery cechowały się wysokimi ciężarami cząsteczkowymi zbliżonymi do zakładanych. Jednak już przy małej zawartości L-laktydu w kopolimerze (stosunek 85 TMC : 15 LA) zaobserwowano znaczny spadek szybkości prowadzonego procesu (RYS.1). W przypadku stosowania jako inicjatora acetylacetonianu cynku (II) zaobserwowano również wyraźne obniżenie ciężaru cząsteczkowego otrzymanych kopolimerów. Jak wynika z przeprowadzonych badań, po ok. 10 godz. prowadzenia reakcji, większość laktydu została wbudowana w kopolimer, a dalszy przebieg procesu był praktycznie homopolimeryzacją TMC. Nie zaobserwowano jednak związanej z tym zjawiskiem zauważalnej zmiany szybkości reakcji (RYS.1). Zjawisko to sugeruje zmiany charakteru centrów wzrostu łańcucha polimerowych pod wpływem początkowego udziału laktydu w procesie kopolimeryzacji. We wszystkich przypadkach obserwuje się większą reaktywność laktydu w stosunku do TMC (RYS.2)

Nie było możliwe osiągnięcie stopnia konwersji sięgającej 100% w przypadku kopolimeryzacji, co sugeruje istnienie równowagi pomiędzy rosnącym łańcuchem kopolimeru, a komonomerami.

Rodzaj stosowanego przez nas inicjatora cynkowego nieznacznie tylko wpływa na reaktywność komonomerów (RYS.2). Szybkość reakcji i ciężar cząsteczkowy otrzymanych kopolimerów zależą od zastosowanego inicjatora cynkowego. W przypadku etyloalkoholanów cynku uzyskuje się dużą szybkość reakcji (RYS.1) jak również wysoki ciężar cząsteczkowy kopolimerów (TABELA 1).

Nie obserwuje się istotnego wpływu podstawnika alkoholowego na wyniki polimeryzacji. W oparciu o pomiary NMR, stosując metodologię opisaną we wcześniejszej pracy [2] wyliczono średnie długości bloków laktydowych i węglanowych.

Experimental part**Monomers and initiators**

The used cyclic 1,3-trimethylene carbonate (TMC) was obtained from Boehringer (Ingelheim, Niemcy). It was purified by recrystallization from dried ethyl acetate, like the second monomer L-lactide (Purac, Holland). Zinc acetylacetonate (II) (Aldrich) was used as an initiator as received without further purification. Zinc ethylalcoholate (II) were synthesized in our laboratory. These compounds were obtained after reaction of $ZnEt_2$ (Fluka) solution with ethanol or isopropanol (Aldrich), carried out at 60°C.

Copolymerization procedure

The copolymerization process was conducted in bulk, in argon atmosphere. TMC and L-lactide monomers with the appropriate amount of initiator (initiator/ monomers ratio as 1:800) were charged into dried glass ampoules, which then were sealed. The ampoules were conditioned in an oil bath equipped with a periodically working shaker at 120°C and 180°C. After the selected reaction time, the ampoules were quickly quenched to room temperature. The obtained copolymer were discharged, purified to eliminate monomer remains to undergo the further studies.

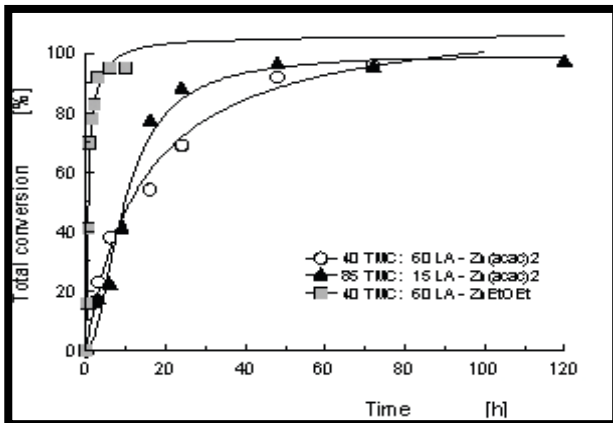
Results and discussion

The obtained results of polymerization of 1,3-trimethylene carbonate (TMC) and its copolymerization with L-lactide with the use of zinc initiators are presented in TABLE 1. Homopolymerization of TMC in presence of the used initiators proceeded rapidly. We obtained complete conversion of this monomer; after 8 minutes in case of $Zn(acac)_2$ and after 30 minutes in case of alcoholates (TABLE. entries 1, 7 i 9). The received polymers characterized high molecular masses, close to the claimed ones. However, at low L-lactide content in copolymer (in the molar ratio of 85 TMC to 15 of LA), the significant decrease of process rate was noticed (FIG.1). In case of using zinc acetylacetonate (II) as initiator, the obtained copolymers had significantly lower molecular masses. As the conducted research revealed, much of lactide was built into copolymer until 10 hours of reaction time and the following process was practically only TMC homopolymerization. There was not any visible rate change related to this occurrence. This phenomenon suggests that changes of specificity centers of polymeric chain elongation are under the influence of the initial contribution of lactide in copolymerization process. In all the cases bigger lactide reactivity with relation to TMC was observed (FIG.2).

It was impossible to reach conversion degree of 100% in the event of copolymerization, which suggests that the balance exists between growing copolymer chain and comonomers.

The kind of the used zinc initiator insignificantly influences comonomer reactivity (FIG.2). Reaction rate and molecular mass of the obtained copolymers depend on the applied zinc initiator. In case of ethyl alcoholate, high reaction rate was obtained (FIG.1) as well as high molecular mass of the copolymers (TABLE 1).

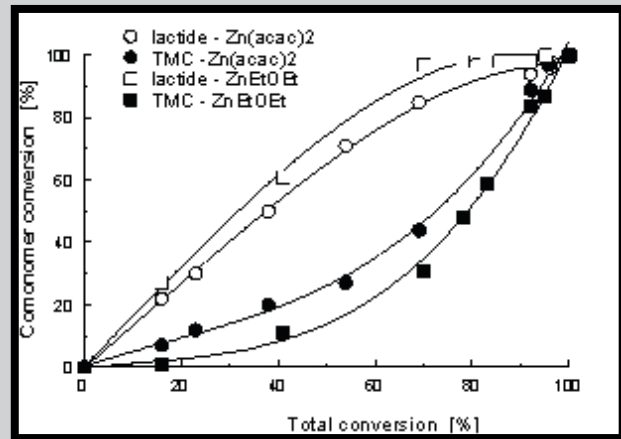
It wasn't noticed any significant influence of alcoholate substituent on polymerization results. In order to characterize the received copolymers and their chain structure, the parameters for determining microblock length were introduced. Based on NMR spectra and methodology described in the previous work [2], the average length of the lactidyl and carbonate blocks were calculated. They are longer than blocks of the analogous copolymers obtained with the use of zirconium initiator [2]. The chains randomization



RYS.1. Zależność stopnia konwersji monomerów od czasu kopolimeryzacji i rodzaju inicjatora.
FIG.1. The rate of conversion as a function of copolymerization time and kind of used initiator.

Są one większe od długości bloków występujących w analitycznych kopolimerach otrzymanych z inicjatorem cyrkonowym [2]. Wyznaczone współczynniki bezładności łańcucha $R = l_r / l_e$ (gdzie: l_r to średnia długość bloków w łańcuchu kompletnie zrandomizowanym zgodnie z statystyką Bernoulliego a l_e to średnia długość tego bloku w badanym polimerze [3]) Otrzymana wartość R ok. 0,3, wskazuje na małą bezładność łańcucha i jego budowę mikroblokową. Zwiększenie temperatury środowiska reakcji do ok. 180°C, na skutek intensyfikacji procesów transestryfikacji międzycząsteczkowej prowadzi do zwiększenia bezładności łańcucha, natomiast nie prowadzi do obniżenia ciężarów cząsteczkowych.

Temperatura zeszklenia zsyntetyzowanych kopolimerów zależy od składu kopolimerów, rośnie wraz z udziałem laktydu w łańcuchu kopolimeru.



RYS.2. Zależność stopnia konwersji poszczególnych komonomerów od stopnia konwersji procesu i rodzaju inicjatora.
FIG.2. Dependence of the conversion ratio of comonomers on the total copolymerization conversion and kind of initiator.

ratio R was determined as $R = l_r / l_e$ (where; l_r stands for the average length of the blocks in completely randomized chain according to the Bernoullian statistic; and l_e stands for the average length of the block in the copolymer [3]). The obtained R value of about 0.3, indicates low randomness and block structure. The increase of temperature to about 180°C, leads to growing of chain randomness as a result of intensification of transesterification processes, but it doesn't cause decrease of molecular masses.

The glass temperature of synthesized copolymers depends on copolymer content and increases along with growing of lactide content in copolymer chain.

Lp.	Initiator	TMC ⁰ [mol %]	Temperature [°C]/ Time [h]	Conversion [%]	X _{TMC}	X _{LA}	TMC ^N [mol %]	inherent viscosity [dL/g]	Mn [kDa]	D	L _{LL}	L _T	R	T _g [°C]
1	Zn(acac) ₂	100	120/ 0,13	100	-	-	100	-	100	2,0				
2		85	120/ 72	95	94	100	84	0,72	-	-	1,8	7,9		
3		70	120/ 48	96	98	96	70	0,62	-	-	3,9	9		3,9
4		50	120/ 72	92	89	95	48	0,49	-	-	6,3	4,2	0,34	23,8
5		40	120/ 72	96	97	96	40	0,73	44	1,5	6,4	4,3	0,29	31,9
6		40	180/ 1,5	97	96	97	40	0,79	45	1,8	4,5	3	0,4	
7	ZnEtOiPr	100	120/ 0,5	100	-	-	100	1,66	84	2,0				
8		40	120/ 6	93	87	97	37	1,31	88	1,9	6,5	4,3	0,31	
9	ZnEtOEt	100	120/ 0,5	100	-	-	100	2,32	128	2,1	-	-	-	
10		40	120/ 10	95	93	97	39	-	95	1,8	6,2	3,6	0,3	

gdzie: TMC⁰ – zawartość węglanu w mieszaninie reakcyjnej, X_{TMC} X_{LA} – konwersja węglanu, laktydu, TMC^N – zawartość węglanu w kopolimerze, Mn – średnia liczbowa masa cząsteczkowa, D – dyspersja mas cząsteczkowych, L_{LL} L_{TMC} – średnia długość bloków laktydylowego, węglanowego, R – współczynnik raddomizacji łańcucha (beładność łańcucha), T_g – temperatura zeszklenia.

Where: TMC⁰ – contents of carbonate in reaction mixture, X_{TMC} X_{LA} – carbonate, lactide conversion, TMC^N – contents of carbonate in obtained copolymer, Mn – number average molecular mass, D – molecular mass dispersion, L_{LL} L_{TMC} – average length of lactidyl, carbonate microblocks, R – degree of chain randomness, T_g – glass - transition temperature

TABELA 1. Wyniki prowadzonych homopolimeryzacji TMC i kopolimeryzacji tego monomeru z L-laktydem.
TABLE 1. Results of TMC homopolymerization and TMC copolymerization with L-lactide.

Piśmiennictwo

- [1] Dobrzyński P., Pastusiak M., Bero M., J., J. Polymer Sci. Part A: Polym Chem, 2005, 43, 1913-1922
[2] Dobrzyński P., Kasperczyk J., J. Polymer Sci. Part A: Polym. Chem, 2006, 44, 3184-3201.

References

- [3] Kasperczyk J., Bero M., Macromol. Chem. 1993, 194, 913-925.