

P O L I M E R Y

CZASOPISMO POŚWIĘCONE CHEMII, TECHNOLOGII I PRZETWÓRSTWU POLIMERÓW

MELANIA BEDNAREK

Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN
ul. Sienkiewicza 112, 90-363 Łódź
e-mail: bednarek@cbmm.lodz.pl

Zastosowanie kationowej polimeryzacji według mechanizmu aktywowanego monomeru oraz reakcji typu „click” do syntezy funkcjonalizowanego polilaktydu^{*)}

Streszczenie – Syntezowano polilaktyd (PLA) zawierający na jednym z końców łańcucha grupę propargylową, wykorzystując w tym celu polimeryzację z otwarciem pierścienia, prowadzoną wobec kwasu protonowego i alkoholu, tzn. polimeryzację przebiegającą wg mechanizmu Aktywowanego Monomeru. Określono warunki procesu polimeryzacji pozwalającej na uzyskanie produktu o założonym ciężarze cząsteczkowym i przebiegającej bez udziału reakcji transestryfikacji i racemizacji. Polilaktyd sfunkcjonalizowany grupą propargylową poddano reakcjom typu „click” ze związkami zawierającymi grupę azydkową i grupę tiolową. W przypadku reakcji addycji z azydkiem wykazano możliwość otrzymywania kopolimerów blokowych na przykładzie sprzęgnięcia PLA zakończonego grupą propargylową z poli(tlenkiem etylenu) zakończonym grupą -N₃.

Słowa kluczowe: polimeryzacja z otwarciem pierścienia, polimeryzacja kationowa, polilaktyd, funkcjonalizacja, reakcja „click”.

APPLICATION OF CATIONIC POLYMERIZATION BY ACTIVATED MONOMER MECHANISM AND CLICK REACTIONS FOR THE SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED POLYLACTIDE

Summary – Polylactide (PLA) functionalized at one chain end with propargyl group (Propargyl-PLA, Fig. 1, 2) was synthesized using ring-opening polymerization in the presence of protic acid and alcohol, proceeding via activated monomer mechanism. The synthetic conditions were chosen so as to obtain the polymer with a predetermined molecular weight and to exclude transesterification and racemization reactions during the polymerization process (Table 2, Fig. 3). Polylactide functionalized with propargyl group was subjected to click reactions with the compounds containing azide (Fig. 4) and thiol groups. In the case of azide addition the possibility of formation of block copolymers, with an example of the coupling of Propargyl-PLA to poly(ethylene glycol) bearing -N₃ group at one chain end (Fig. 5), was shown. The reactivity of terminal alkyne group of Propargyl-PLA was also proved in the „thiol-yne” reaction, with *a*-toluenethiol (Fig. 6).

Keywords: ring-opening polymerization, cationic polymerization, polylactide, functionalization, click reaction.

^{*)} Materiał przedstawiony w tej pracy był prezentowany w ramach 54. Zjazdu PTChem i SITPChem w Lublinie, w dniach 18–22 września 2011 r.

WPROWADZENIE

Polilaktyd (PLA), jako biodegradowalny i biokompatybilny alifatyczny poliester, zyskuje coraz większe znaczenie w zastosowaniach zarówno typowych, do wytwarzania opakowań i naczyń jednorazowego użytku, jak i specjalistycznych, biomedycznych, jako składnik materiałów kompozytowych do implantów bądź nośnik leków. W zależności od przeznaczenia materiały polilaktydowe powinny charakteryzować się zróżnicowanymi właściwościami. Jedną z metod modyfikacji właściwości określonego polimeru jest wprowadzenie do łańcucha polimerowego grup funkcyjnych lub segmentów polimerowych innego typu. Takie grupy lub też całe segmenty polimerowe można wprowadzić na etapie syntezy polimeru bądź w wyniku post-funkcjonalizacji [1–5].

Szerokie możliwości daje wprowadzenie do łańcucha polimerowego reaktywnych grup funkcyjnych, których obecność nie musi powodować zmiany właściwości polimeru a ma jedynie umożliwić jego dalszą funkcjonalizację. Aby proces funkcjonalizacji można było kontrolować, do jej przeprowadzenia należy wykorzystać reakcję przebiegającą w stosunkowo łagodnych warunkach, z dużą wydajnością i selektywnością. W tym kontekście duże zainteresowanie budzą ostatnio reakcje typu „click” [6–15]. Wśród reakcji tego typu powszechnie wykorzystywanych do funkcjonalizacji polimerów znajduje się 1,3-cykloaddycja Huisgena azydków do alkinów [6, 8–12] oraz reakcja addycji tioli do podwójnego lub potrójnego wiązania (tzw. reakcje „thiol-ene” lub „thiol-yne”) [7, 14, 15]. Możliwe są dwa warianty: polimer, który ma zostać zmodyfikowany może zawierać podwójne lub potrójne wiązanie, związek modyfikujący zaś – grupę azydkową bądź tiolową, lub odwrotnie – modyfikowany polimer posiada grupę azydkową lub tiolową a przyłączany związek wiązanie wielokrotne.

Często stosowaną metodą funkcjonalizacji polimeru jest wprowadzenie do łańcucha grupy funkcyjnej z cząsteczką inicjatora. Uzyskuje się wówczas polimery zawierające jedną grupę funkcyjną w grupie końcowej. Metodę funkcjonalizacji polimeru w wyniku użycia w polimeryzacji odpowiedniego inicjatora zawierającego wiązanie wielokrotne wykorzystywano również w przypadku otrzymywania sfunkcjonalizowanego polilaktydu [16–20]. Ogólną zasadę polimeryzacji wobec alkoholu zawierającego grupę funkcyjną przedstawia równanie (1).

Polimeryzację laktydu prowadzi się głównie wobec katalizatorów koordynacyjnych, zazwyczaj oktanianu cyny oraz alkoholatów glinu a także innych katalizato-

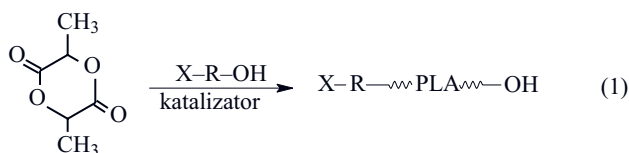
rów metaloorganicznych [21, 22], choć poszukiwania katalizatorów, tzw. „metal free” zaowocowały pracami dotyczącymi polimeryzacji laktydu wobec katalizatorów nukleofilowych, np. karbenów, fosfin lub amin [23–26] a także pracami, w których stosowano katalizatory kwasowe [27–29]. W badaniach kationowej polimeryzacji laktydu inicjowanej kwasami protonowymi uczestniczył również nasz zespół [30–32], zajmując się przede wszystkim polimeryzacją prowadzoną w obecności alkoholi, a więc przebiegającą według mechanizmu Aktywowanego Monomeru (AM). Polimeryzacja kationowa cyklicznych eterów i estrów według mechanizmu Aktywowanego Monomeru była przez nas opisana w wielu publikacjach, w tym w opracowaniach monograficznych [33, 34], tutaj zatem wystarczy przypomnieć, że propagacja polega na sukcesywnej addycji protonowanego cyklicznego monomeru do grupy hydroksylowej znajdującej się na końcu rosnącej makrocząsteczki lub do grupy hydroksylowej alkoholu wprowadzonego jako inicjator na etapie inicjowania. Według naszej wiedzy w literaturze nie ma jednak przykładów wykorzystania kationowej polimeryzacji do syntezy polilaktydu sfunkcjonalizowanego wiązaniami wielokrotnymi. Dlatego też postanowiliśmy wykorzystać nasze doświadczenia zdobyte do tej pory w zakresie kationowej polimeryzacji cyklicznych eterów i estrów, przebiegającej według mechanizmu Aktywowanego Monomeru, do otrzymywania funkcjonalizowanego polilaktydu [35].

W niniejszej pracy opisano syntezę polilaktydu zawierającego potrójne wiązanie na jednym z końców łańcucha, w wyniku kationowej polimeryzacji według mechanizmu Aktywowanego Monomeru. W dalszej części przedstawiono możliwości funkcjonalizacji PLA na drodze reakcji typu „click” z azydkiem oraz reakcji z tiolem.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Materiały

L,L-Laktyd (LA, Boehringer Ingelheim, Niemcy) krystalizowano z suchego 2-propanolu i oczyszczano przez sublimację w próżni (0,1 Pa, 85 °C). Alkohol propargylowy (99 %, Aldrich) przechowywano nad sitami molekularnymi i destylowano na linii próżniowej przed użyciem. Eter monometylowy glikolu polietylenowego (MeO-PEG-OH 550) (Fluka) suszono na linii próżniowej w temp. 50 °C przez 8 h. Trietyloaminę (POCH, cz.d.a.) suszono nad CaH₂ i przedestylowano. Azydek benzylu (94 %, Alfa Aesar), merkaptan benzylu (α -toluenotiol) (AcrosOrganics, 99 %), bromek miedzi(I) (98 %, Aldrich), N,N,N',N'-pentametylo dietyleno-triaminę (PMDTA) (99 % Aldrich), kwas trifluorometanosulfonowy (triflatowy) (98 %, Aldrich), tlenek wapnia (CaO) (POCH, cz.), 2,2-dimetoksy-2-fenylacetofenon (DMPA) (AcrosOrganics, 99 %), chlorek metanosulfonowy (Aldrich, >99 %), azydek sodowy (Aldrich, >99 %) użyto bez dodatkowego oczyszczania. Dichlorometan (Chempur, cz.d.a.),



X — grupa funkcyjna

1,4-dioksan (POCh, cz.d.a.), eter dietylowy (Chempur, cz.d.a.), suszono nad CaH₂ i przedestylowano. Tetrahydrofuran (Chempur, cz.d.a.) suszono nad metalicznym sodem i przedestylowano, alkohol etylowy (Eurochem, BGD, 99,8 %) użyto bez dodatkowego oczyszczania.

Polimeryzacja L-laktydu w obecności alkoholu propargylowego

Opis dotyczy syntezy PLA przedstawionej w pozycji 2 w Tabeli 1.

W kolbie okrągłodennej rozpuszczono 1 g (6,93 mmola) L,L-laktydu w 1,5 cm³ CH₂Cl₂. Kolbę przedmuchano argonem i zamknięto gumowym septum. Przez septum wstrzyknięto 0,019 cm³ (19,3 mg, 0,33 mmola) alkoholu propargylowego a następnie 0,011 cm³ (19 mg, 0,13 mmola) kwasu triflatowego. Po 5 h mieszania polimeryzację zakończono dodając 0,1 g CaO. Roztwór odfiltrowano od CaO i odparowano rozpuszczalnik. Polimer (Propargyl-PLA) suszono na linii próżniowej.

Polimeryzację, podczas której produkt analizowano na poszczególnych etapach jej przebiegu realizowano w podobny sposób. Próbkę roztworu reakcyjnego w ilości ok. 0,25 cm³ pobierano przy użyciu strzykawki, rozcieńczano CDCl₃ i neutralizowano CaO. Po filtracji roztwory analizowano metodą ¹H NMR, a następnie, po odparowaniu rozpuszczalników – metodami GPC i MALDI TOF.

Synteza PEG-N₃

Syntezę wykonano według opisu podanego w publikacji [36]. 2 g (3,6 mol) MeO-PEG-OH 550 rozpuszczono w 20 cm³ THF w kolbie okrągłodennej, po czym dodano 0,55 cm³ (4,0 mmol) trietyloaminy. Zawartość kolby schłodzono do temp. 0 °C i wkroplono 0,33 cm³ (4,3 mmol) chlorku metanosulfonowego i dalej mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Następnie odparowano THF, a stałą pozostałość rozpuszczono w 20 cm³ alkoholu etylowego. Do mieszaniny reakcyjnej dodano 0,31 g (4,8 mmol) NaN₃, mieszano w temperaturze wrzenia w ciągu 6 h i w temperaturze pokojowej przez noc. Odparowano alkohol etylowy, pozostałość rozpuszczono w 10 cm³ THF i przefiltrowano, po czym odparowano THF. Produkt myto trzykrotnie wodą destylowaną i suszono na linii próżniowej.

Reakcja addycji azydku sodowego do Propargyl-PLA

0,2 g Propargyl-PLA (nr 2 w tabeli 1) umieszczono w kolbie okrągłodennej i rozpuszczono w 1 cm³ 1,4-dioksanu. Do roztworu dodano 4,9 mg (0,03 mmol) CuBr i 0,007 cm³ (5,8 mg, 0,03 mmol) PMDTA. Kolbę przedmuchano argonem i zamknięto gumowym septum. Przez septum wstrzyknięto 0,017 cm³ (18 mg, 0,14 mmol) azydku benzylu. Roztwór mieszano przez noc w temp. 50 °C. Po zakończeniu reakcji roztwór przepuszczono przez

kolumnę z silikazalem w celu usunięcia soli miedzi, następnie odparowano rozpuszczalnik a polimer suszono na linii próżniowej.

Reakcja addycji PEG-N₃ do Propargyl-PLA

0,2 g Propargyl-PLA (nr 4 w tabeli 2; 0,047 mmol grup alkinowych) oraz 0,12 g PEG-N₃ (0,2 mmol) umieszczono w kolbie okrągłodennej i rozpuszczono w 3 cm³ 1,4-dioksanu. Do roztworu dodano 7,0 mg (0,05 mmol) CuBr i 0,01 cm³ (8,3 mg, 0,05 mmol) PMDTA. Kolbę przedmuchano argonem i zamknięto gumowym septum. Roztwór mieszano 6 h w temp. 50 °C i przez noc w temperaturze pokojowej. Po zakończeniu reakcji polimer wytrącono do eteru dietylowego. Wydzielony produkt przemywano 3-krotnie wodą destylowaną w celu usunięcia nieprereagowanego PEG a następnie suszono na linii próżniowej.

Reakcja addycji α-toluenotolu do Propargyl-PLA

W naczyniu kwarcowym umieszczono 0,1 g Propargyl-PLA (nr 4 w tabeli 2; ~0,023 mmol grup alkinowych) w 2 cm³ 1,4-dioksanu. Do roztworu dodano 0,7 mg DMAP (2,2-dimetoksy-2-fenylacetofenonu; 5 % mol. w stosunku do grup alkinowych), wstrzyknięto 0,015 cm³ (0,115 mmol) α-toluenotolu, naczynko przedmuchano argonem i zamknięto korkiem. Roztwór naświetlano w ciągu 40 min lampą UV w temperaturze pokojowej intensywnie mieszając za pomocą mieszadła magnetycznego. Następnie wytrącono polimer do eteru dietylowego, osad odsączono i suszono na linii próżniowej.

Metody badań

– Liczbowo średnie ciężary cząsteczkowe M_n polimerów wyznaczano metodą chromatografii żelowej (GPC) stosując Agilent Pump 1100 łącznie z Agilent G1379A Degaser, wyposażoną w kolumny PLGel 5μ MIXED-C. Detektory stanowiły: refraktometr różnicowy Wyatt Optilab Rex oraz fotometr laserowy Dawn Eos (Wyatt Technology Corporation). Eluentem był dichlormetan, pomiary wykonywano wobec standardów polistyrenowych, stosując szybkość przepływu 0,8 cm³/min. M_w/M_n obliczano na podstawie krzywych wyznaczonych doświadczalnie używając programu Wyatt ASTRA 4.90.07.

– Widma ¹H NMR rejestrowano w CDCl₃ przy użyciu spektrometrów Bruker AC200 (200 MHz) lub DRX 500 (500 MHz).

– Analizy MALDI TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight) wykonano za pomocą instrumentu Voyager Elite (PerSeptive Biosystems, Framingham, MA) time-of-flight wyposażonego w laser pulsowy N₂ (337 nm). Widma masowe zarejestrowano w trybie liniowym pod napięciem 20 kV. W charakterze matrycy stosowano ditranol, środkiem kationującym był

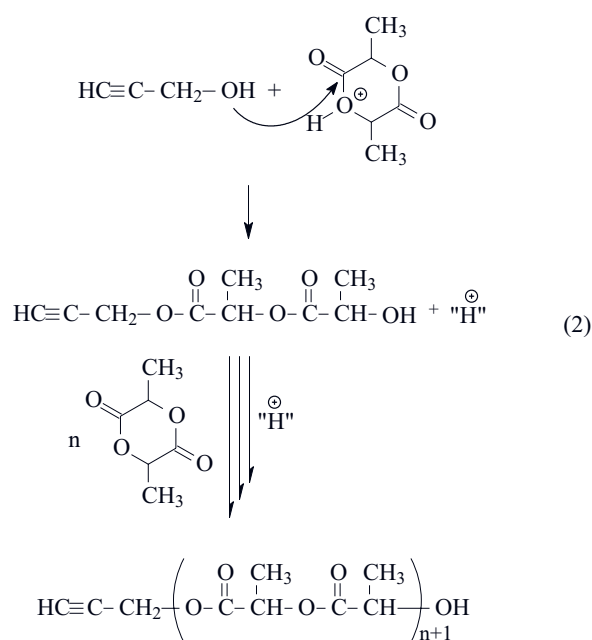
CF₃COOK, a rozpuszczalnikiem THF (stosunek wagowy polimer:matryca:sól wynosił 1:1:0,1).

Reakcje addycji tiolu do grupy alkinowej przeprowadzono w naczyniach wykonanych z kwarcu, naświetlając roztwory lampą UV o długości fali 365 nm.

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

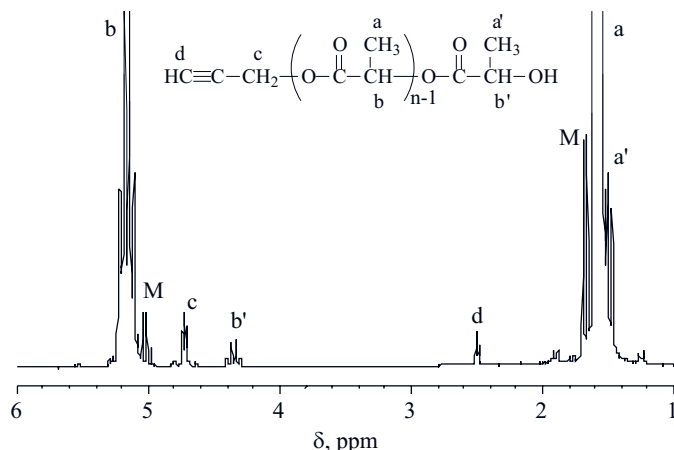
Synteza polilaktydu zawierającego potrójne wiązanie na jednym z końców łańcucha (Propargyl-PLA)

Kationowa polimeryzacja laktydu prowadzona w obecności alkoholu propargylowego jako inicjatora, przebiega według mechanizmu Aktywowanego Monomeru opracowanego w naszym Zakładzie w celu polimeryzacji cyklicznych eterów i estrów [33, 34]. Polimeryzacja według tego mechanizmu jest dogodną metodą otrzymywania polimerów o ściśle zdefiniowanych grupach końcowych, pochodzących od zastosowanego jako inicjator alkoholu. W przypadku użycia alkoholu propargylowego makrocząsteczki polilaktydu powinny być zakończone z jednej strony grupą hydroksylową, z drugiej strony zaś grupą propargylową, wprowadzoną do makrocząsteczki na etapie inicjowania, zgodnie z równaniem (2). Ciężary cząsteczkowe otrzymanych polimerów



powinny być określone stosunkiem stężeń monomeru i użytego w roli inicjatora alkoholu, w tym przypadku alkoholu propargylowego. W tabeli 1 przedstawiono wyniki kilku polimeryzacji przeprowadzonych w warunkach różnych stosunków stężeń [M]/[I].

Jak można zauważyć, wartości ciężarów cząsteczkowych oznaczonych na podstawie analizy widm ¹H NMR są zgodne z wartościami ciężarów wyznaczonymi teoretycznie co oznacza, że inicjowanie alkoholem propargylowym było ilościowe. Obecność grupy propargylowej



Rys. 1. Widmo ¹H NMR Propargyl-PLA (nr 2 w tabeli 1) wykonane w CDCl₃

Fig. 1. ¹H NMR spectrum of Propargyl-PLA (No 2 in Table 1); CDCl₃ as a solvent

w makrocząsteczkach potwierdza występowanie odpowiednich sygnałów w widmach ¹H NMR. Na podstawie porównania intensywności sygnału odpowiadającego grupie metylenowej -CH₂-C≡CH lub też grupie alkinowej -CH₂-C≡CH z grupy propargylowej z sygnałem grupy metinowej -CH(CH₃)- lub metylowej -CH(CH₃)- z łańcucha głównego polilaktydu obliczono stopień polimeryzacji. Rysunek 1 przedstawia widmo ¹H NMR produktu polimeryzacji laktydu wobec alkoholu propargylowego.

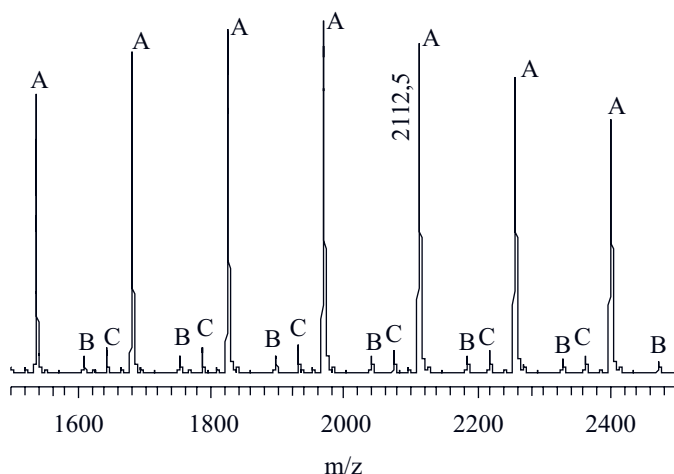
T a b e l a 1. Polimeryzacja L,L-laktydu wobec alkoholu propargylowego jako inicjatora*)

T a b l e 1. Polymerization of L,L-lactide in the presence of propargyl alcohol*)

Nr	[I] ₀ mol/dm ³	Czas h	Konwersja LA, %	M _n	
				teoret.	¹ H NMR
1	0,12	28	95	4 750	4 370
2	0,19	5	92	2 760	2 310
3	0,14	1	44,5	1 850	1 950
4	0,14	48	~100	4 130	4 100

*) CH₂Cl₂, 25 °C, katalizator — kwas triflutowy, [LA]₀ = 4,0 mol/dm³, [H⁺]₀ = 0,05–0,10 mol/dm³.

Dokładne dane dotyczące budowy makrocząsteczek polilaktydu, będącego produktem omawianej polimeryzacji (a zatem i jej przebiegu) można uzyskać w wyniku analizy MALDI TOF. Analiza widm MALDI TOF wykazała, że wytworzone produkty składają się głównie z makrocząsteczek o przewidywanej budowie, tzn. makrocząsteczek zawierających fragment inicjatora — alkoholu propargylowego. Rysunek 2 przedstawia fragment zarejestrowanego widma MALDI TOF polilaktydu (Propargyl-PLA) otrzymanego w warunkach przedstawionych w pozycji 2 w tabeli 1.



Rys. 2. Widmo MALDI TOF Propargyl-PLA (nr 2 w tabeli 1) Serie: A: $m/z = n \cdot 144,14 (M_{LA}) + 56,06 (M_{Przy-OH}) + 39,10 (M_{K^+})$; B: $m/z = n \cdot 144,14/2 (M_{LA}/2) + 56,06 (M_{Przy-OH}) + 39,10 (M_{K^+})$; C: $m/z = n \cdot 144,14 (M_{LA}) + 56,06 (M_{Przy-OH})$
 Fig. 2. MALDI TOF spectrum of Propargyl-PLA (No 2 in Table 1) Series: A: $m/z = n \cdot 144,14 (M_{LA}) + 56,06 (M_{Przy-OH}) + 39,10 (M_{K^+})$; B: $m/z = m \cdot 144,14/2 (M_{LA}/2) + 56,06 (M_{Przy-OH}) + 39,10 (M_{K^+})$; C: $m/z = n \cdot 144,14 (M_{LA}) + 56,06 (M_{Przy-OH})$

W widmie MALDI TOF seria sygnałów A o największej intensywności odpowiada makrocząsteczkom zbudowanym z wielokrotności cząsteczki laktydu oraz z fragmentu alkoholu propargylowego [$m/z = n \cdot M(LA) + M(\text{Propargyl-OH}) + M(K^+)$] (np. dla 14 meru wyliczona masa wynosi 2113,1 a sygnał obserwuje się przy $m/z = 2112,5$). Sygnały o niewielkiej intensywności, oznaczone jako seria B, odpowiadają makrocząsteczkom zawierającym nieparzystą

ilość jednostek kwasu mlekowego, a więc makrocząsteczkom, które uległy transestryfikacji. Należy przypomnieć, że cząsteczka laktydu składa się z dwóch jednostek kwasu mlekowego, w wyniku polimeryzacji tego monomeru mogą zatem powstać jedynie makrocząsteczki zawierające parzystą liczbę jednostek kwasu mlekowego, makrocząsteczki zawierające nieparzystą liczbę jednostek kwasu mlekowego mogą się tworzyć tylko na drodze wymiany segmentów między makrocząsteczkami (transestryfikacji). Inna seria makrocząsteczek o małej intensywności – seria C – to makrocząsteczki o budowie takiej samej jak w serii A ale kationowane przez H^+ .

Udział makrocząsteczek, które uległy transestryfikacji jest różny w produktach poszczególnych polimeryzacji i, jak zaobserwowano, zależy od warunków, w tym zwłaszcza od czasu prowadzenia procesu.

W celu zdobycia dodatkowych informacji o przebiegu kationowej polimeryzacji laktydu, prowadzonej w obecności alkoholu jako inicjatora, wykonano doświadczenie, w którym produkty były analizowane na różnych etapach przebiegu reakcji [35]. Zmiany mikrostruktury polilaktydu oraz, odpowiadające poszczególnym polimerom, krzywe GPC przedstawia rys. 3, w tabeli 2 podano natomiast charakterystykę produktów na podstawie analiz 1H NMR, GPC, MALDI TOF.

Przedstawione na rys. 3 widma MALDI TOF oraz krzywe GPC pozwalają stwierdzić, że od chwili całkowitego przereagowania monomeru, ciężar cząsteczkowy powstającego polimeru nie ulega zmianie, natomiast dłuższe przetrzymywanie układu w warunkach prowadzenia polimeryzacji skutkuje zwiększeniem się udziału produktów reakcji transestryfikacji aż do wyrównania

T a b e l a 2. Polimeryzacja L,L-laktydu wobec alkoholu propargylowego prowadzona z pobieraniem prób^{*)}

T a b l e 2. Polymerization of L,L-lactide in the presence of propargyl alcohol with samples analysis

Nr	Czas przebiegu reakcji do chwili pobrania próbki, h	Konwersja ¹⁾ %	M_n			Udział transestryfikacji ⁴⁾ , %	$[\alpha]_D^{25}$ $^{\circ} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$
			GPC ²⁾	MALDI TOF	1H NMR ³⁾		
1	1,5	27	1 600		1 190	0	
2	5	67	4 400	2 500	3 000	0	-169 ⁵⁾
3	10	96	5 370	3 100	4 120	0	-156 ⁵⁾
4	23	~100	5 460	3 500	4 320	19	-156
5	48	~100	5 990	3 500	4 560	59	-156
6	96	~100	6 300	3 400	4 370	82	

^{*)} CH_2Cl_2 , 25 °C, $[\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}]_0 = 0,04 \text{ mol/dm}^3$, $[\text{M}]/[\text{I}] = 42$.

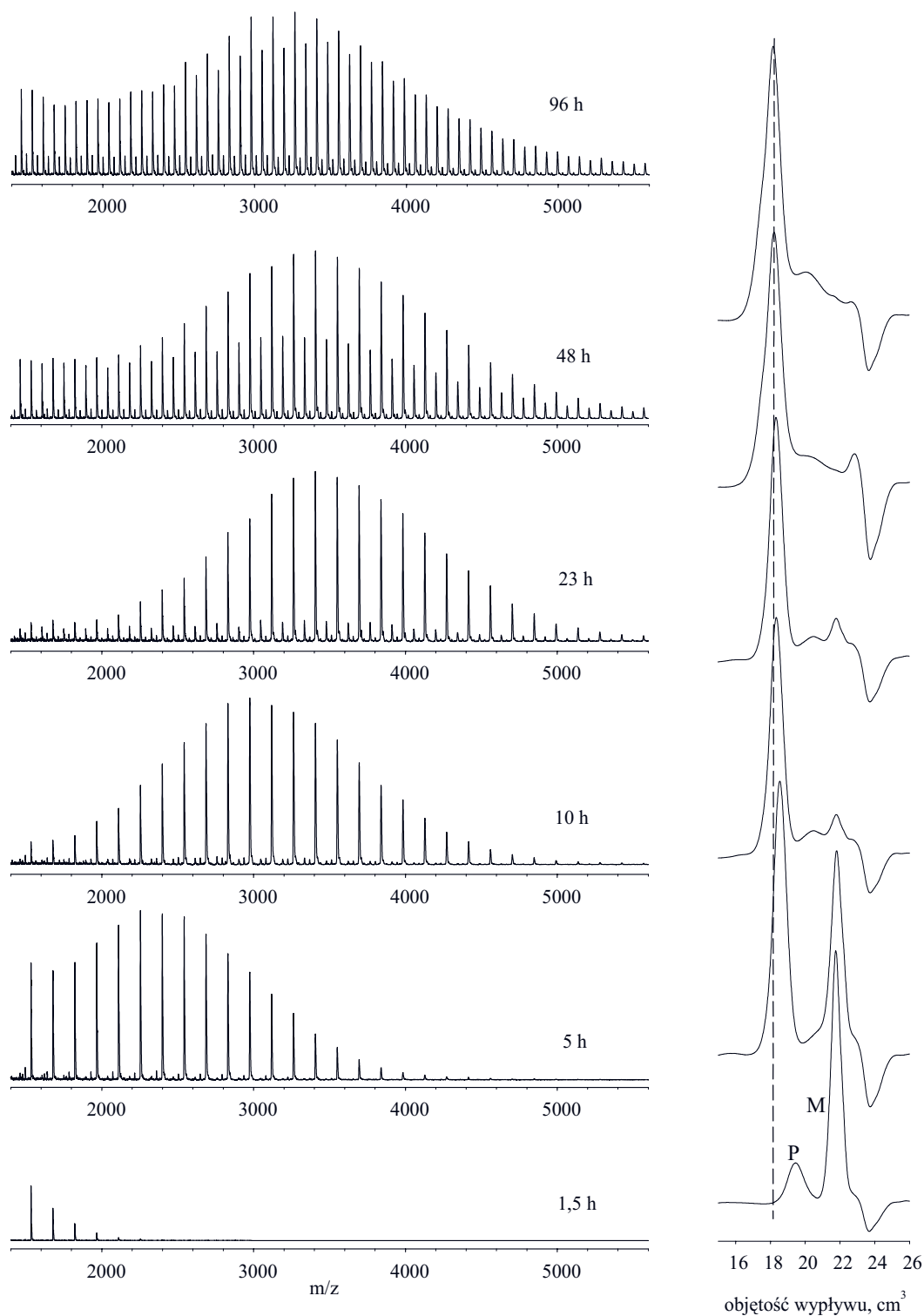
¹⁾ Na podstawie porównania intensywności sygnałów pochodzących od monomeru i polimeru w widmie mieszaniny reakcyjnej po zakończeniu polimeryzacji.

²⁾ Analiza GPC wykonana z zastosowaniem standardów polistyrenowych nie pozwala oznaczyć rzeczywistych mas molowych, dlatego też dla polilaktydu są stosowane odpowiednie współczynniki przeliczeniowe (wartość masy molowej = M_n wyznaczona w wyniku analizy GPC $\cdot 0,6$) [39].

³⁾ M_n (1H NMR) = DP_n (1H NMR) $\cdot 144 (M_{La}) + 56 (M_{Przy-OH})$; DP_n (1H NMR) znalezione przez porównanie intensywności sygnału odpowiadającego grupie metinowej $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ z łańcucha polimeru z sygnałem odpowiadającym propargylowym grupom końcowym $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

⁴⁾ Udział transestryfikacji obliczony przy założeniu, że 100 % transestryfikacji osiąga się w chwili zrównania udziałów makrocząsteczek zawierających parzystą i nieparzystą liczbę jednostek kwasu mlekowego.

⁵⁾ Skręcalność określona dla polimeru oczyszczonego od nieprzereagowanego monomeru.



Rys. 3. Widma MALDI TOF i krzywe GPC produktu polimeryzacji laktydu wobec alkoholu propargylowego na różnych etapach procesu (tabela 2) [37]

Fig. 3. MALDI TOF spectra and GPC curves of the product of lactide polymerization in the presence of propargyl alcohol recorded at different stages of the process (Table 2) [37]

populacji makrocząsteczek zawierających parzystą i nieparzystą ilość jednostek kwasu mlekowego.

Reakcja transestryfikacji, chociaż nie zmienia funkcjonalności polilaktydu zakończonego z jednej strony grupą propargylową, może jednak prowadzić do poszerzenia rozkładu ciężarów cząsteczkowych. Reakcji transestryfi-

kacji można uniknąć w wyniku zakończenia polimeryzacji po niezbyt długim czasie, różnica w szybkości reakcji propagacji i reakcji przeniesienia (jaką jest reakcja transestryfikacji) pozwala bowiem osiągnąć 100 % przereagowania monomeru, zanim proces transestryfikacji staje się istotny.

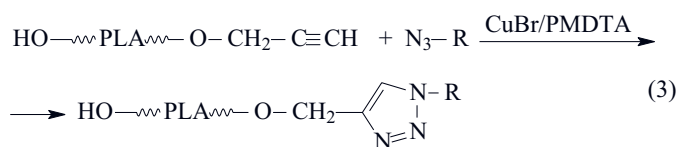
W tabeli 2 podano również wartości skręcalności właściwej, której pomiary miały na celu sprawdzenie, czy w trakcie kationowej polimeryzacji L-laktydu wg mechanizmu AM może zachodzić racemizacja. Przedstawione wartości wskazują, że w trakcie polimeryzacji czynność optyczna polimeru nie ulega zmianie (niewielka zmiana skręcalności optycznej na początku procesu może wynikać z wpływu grup końcowych, istotnego przy małych ciężarach cząsteczkowych powstającego produktu). Dla porównania, skręcalność właściwa wielkocząsteczkowego polimeru zbudowanego wyłącznie z jednostek L-laktydu wynosi $[\alpha]_D^{25} = -156^\circ$ (i tyle samo ze znakiem + dla polimeru zbudowanego wyłącznie z jednostek D-laktydu) [37], skręcalność właściwa L,L-Laktydu wynosi natomiast -270° [38].

Przedstawione wyniki wskazują, że proces inicjowanej alkoholem kationowej polimeryzacji laktydu może być w pełni kontrolowany zarówno w zakresie przebiegu, jak i ciężarów cząsteczkowych produktów oraz ich grup końcowych.

Funkcjonalizacja polilaktydu (Propargyl-PLA) w wyniku reakcji typu „click”

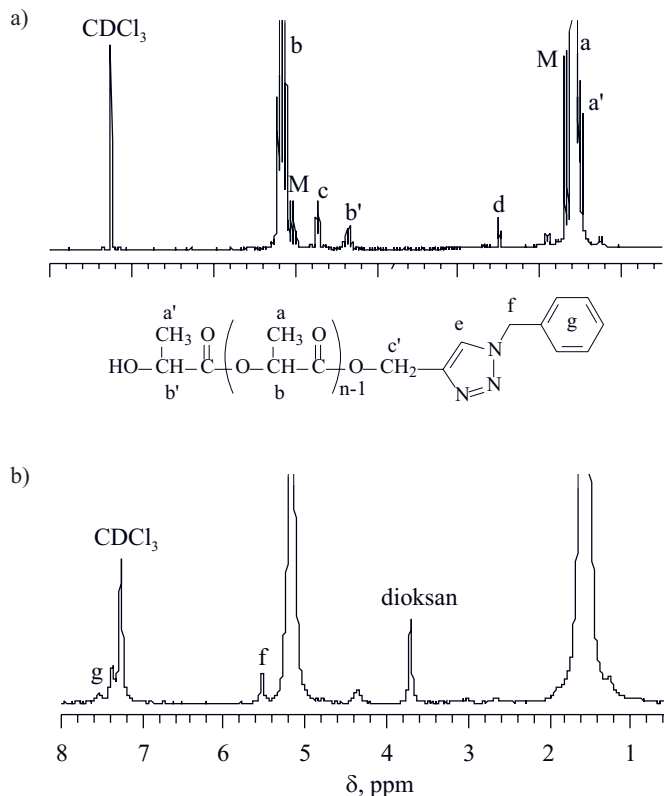
Reakcja cykloaddycji Huisgena z azydkami

Polilaktyd zakończony potrójnym wiązaniem poddano funkcjonalizacji na drodze reakcji „click” z azydkami [równanie (3)].



Początkowo, w celu wykazania reaktywności potrójnego wiązania, znajdującego się na końcu makrocząsteczki, przeprowadzono reakcję „click” z azydkiem benzylu. Zastosowano dwukrotny nadmiar azydku, a reakcję addycji przeprowadzono wobec układu katalitycznego CuBr/PMDTA, użytego w ilości 1:1 w stosunku do wiązań potrójnych. W trzech reakcjach z Propargyl-PLA (nr 1, 2, 4 w tabeli 1) osiągnięto ilościowe przereagowanie grup alkinowych, potwierdzone na podstawie analizy ^1H NMR produktów reakcji. Rysunek 4 przedstawia przykład widma polilaktydu poddanego reakcji z azydkiem benzylu (dla porównania pokazano również widmo tego samego polimeru przed reakcją).

W widmie polilaktydu, poddanego reakcji „click”, wyraźnie widać zanik sygnału pochodzącego od grupy metinowej przy 2,45 ppm (d) oraz przesunięcie sygnału od sąsiadującej z nią grupy metylenowej przy 4,65 ppm (c) w kierunku wyższych wartości pól oraz częściowe pokrywanie się z sygnałem grupy $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ z łańcucha głównego polimeru. Pojawiają się natomiast nowe sygnały pochodzące od grup przyłączonego azydku benzy-



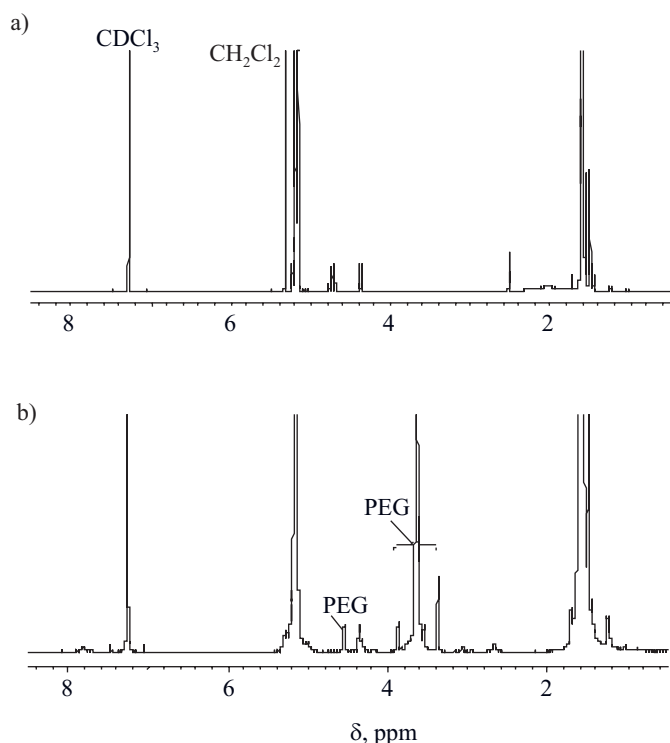
Rys. 4. Widmo ^1H NMR: a) Propargyl-PLA, b) produktu reakcji typu „click” Propargyl-PLA (nr 2 w tabeli 1) z azydkiem benzylu, wykonane w CDCl_3

Fig. 4. ^1H NMR spectrum of: a) Propargyl-PLA, b) the product of click reaction of Propargyl-PLA (No 2 in Table 1) with benzyl azide (CDCl_3)

lowego, czyli grupy fenylowej przy 7,30–7,60 ppm (g) i grupy metylenowej przy 5,50 ppm (f) (poszerzenie sygnałów w widmach produktów może wynikać ze śladów pozostałości katalizatora).

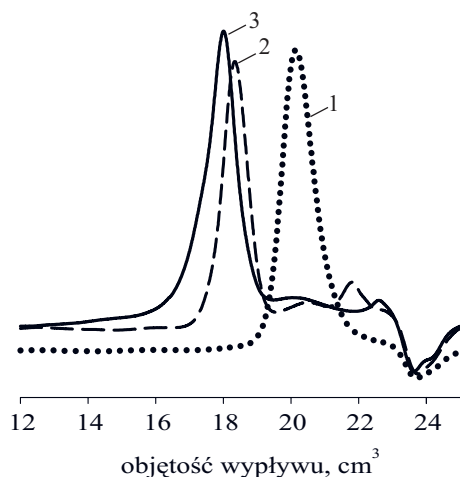
Przebieg reakcji „click” z małowcząsteczkowym azydkiem stanowi potwierdzenie reaktywności końcowej grupy propargylowej i wskazuje na możliwość wykorzystania takiej reakcji do otrzymywania kopolimerów blokowych polilaktydu w wyniku sprzęgania makrocząsteczek Propargyl-PLA z makrocząsteczkami innych polimerów. W celu sprawdzenia takiej możliwości przeprowadzono reakcję „click” pomiędzy Propargyl-PLA a poli(tlenkiem etylenu), zakończonym z jednej strony grupą azydkową (PEG- N_3). W reakcji z Propargyl-PLA zastosowano czterokrotny nadmiar poli(tlenku etylenu). Nieprzereagowany PEG usunięto a produkt analizowano metodami ^1H NMR i GPC (rys. 5 i 6).

Na podstawie porównania widm ^1H NMR produktu reakcji „click” z widmem Propargyl-PLA można stwierdzić, że grupy alkinowe całkowicie przereagowały (zanik sygnałów pochodzących od protonu grupy alkinowej $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ przy 2,50 ppm i protonów grupy metylenowej $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ przy 4,67 ppm) oraz, że pojawiły się nowe sygnały pochodzące od przyłączonego PEG: w zakresie 3,50–3,80 ppm grupy $-\text{CH}_2\text{O}-$ ze środka łań-



Rys. 5 Widmo ^1H NMR: a) Propargyl-PLA, b) produktu reakcji „click” Propargyl-PLA (nr 4 w tabeli 2) z PEG- N_3 , wykonane w CDCl_3

Fig. 5. ^1H NMR spectrum of: a) Propargyl-PLA, b) the product of click reaction of Propargyl-PLA (No 4 in Table 2) with PEG- N_3 (CDCl_3)



Rys. 6. Krzywe GPC: 1 – PEG- N_3 , 2 – Propargyl-PLA, 3 – produktu ich sprzężenia w wyniku reakcji „click”

Fig. 6. GPC curves of: 1 – PEG- N_3 , 2 – Propargyl-PLA, 3 – the product of coupling by click reaction

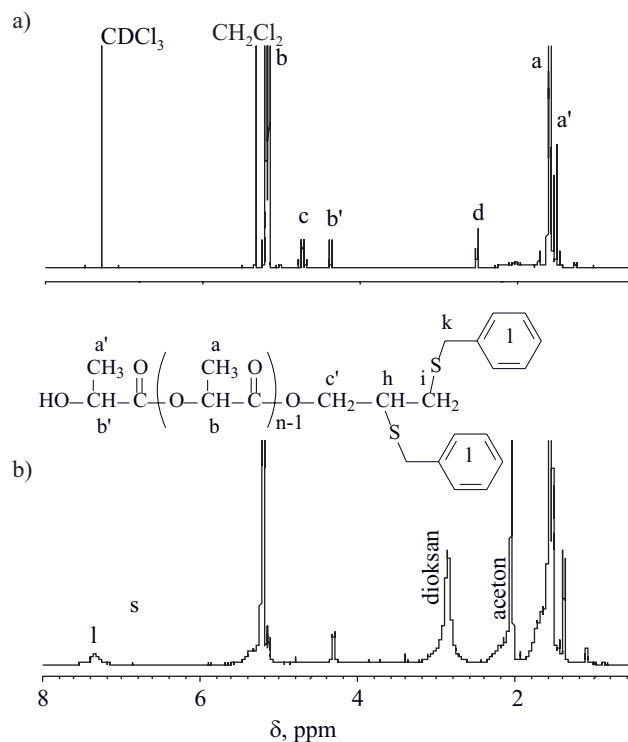
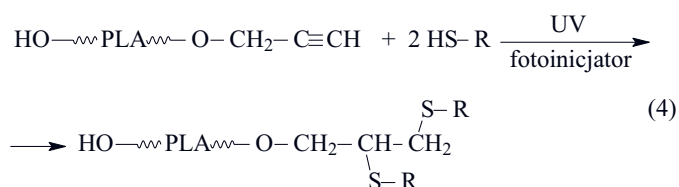
cucha, przy 3,40 ppm końcowej grupy $-\text{CH}_3$, przy 3,90 i 4,56 ppm grup $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ połączonych z pierścieniem triazolowym. Porównanie zarejestrowanych krzywych GPC produktu reakcji sprzężenia z krzywymi odpowiadającymi sprzęganym homopolimerom, wskazuje na wzrost ciężaru cząsteczkowego kopolimeru w porówna-

niu z ciężarem cząsteczkowym wyjściowego PLA oraz na nieobecność w produkcie reakcji PEG- N_3 .

Powodzenie w realizacji reakcji 1,3-cykloaddycji Huisgena, w przypadku sprzężenia makrocząsteczki PLA z makrocząsteczką PEG wskazuje na możliwość otrzymywania w taki sposób kopolimerów blokowych PLA.

Reakcja z tiolem

Reakcja addycji tiolu do wiązania wielokrotnego, wykorzystywana w chemii polimerów w celu funkcjonalizacji lub otrzymywania kopolimerów blokowych, może w określonych warunkach przebiegać jako typowa reakcja „click”, tzn. z udziałem stechiometrycznych ilości reagentów oraz bez produktów ubocznych. Nie zawsze jednak udaje się określić takie warunki. W przypadku reakcji przeprowadzonych w niniejszej pracy zastosowano nadmiar tiolu w stosunku do grup propargylowych. Z jedną grupą propargylową mogą przereagować dwie cząsteczki tiolu według równania (4):



Rys. 7. Widmo ^1H NMR: a) Propargyl-PLA, b) produktu reakcji Propargyl-PLA (nr 4 w tabeli 2) z α -toluenotiolem wykonane w $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$

Fig. 7. ^1H NMR spectrum of: a) Propargyl-PLA, b) the product of reaction of Propargyl-PLA (No 4 in Table 2) with α -toluenethiol, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ as a solvent

Produkt nr 2 w tabeli 1 poddano reakcji z 5-krotnym nadmiarem α -toluenotolu. Rysunek 7 przedstawia widmo ^1H NMR oczyszczonego produktu.

Wyraźnie widać pełne przereagowanie grup propargylowych, tzn. zanik sygnałów odpowiadających grupie $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ (d) i grupie $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ (c) oraz pojawienie się nowego sygnału w zakresie 7,2–7,4 ppm, pochodzącego od przyłączonych grup fenylowych. Funkcjonalizacja polilaktydu poprzez addycję tioli może być wykorzystana zarówno do wprowadzania określonych grup funkcyjnych, jak i do sprzęgania makrocząsteczki PLA z inną makrocząsteczką, podobnie jak wykazano w przypadku addycji azydków. Metoda funkcjonalizacji z udziałem tioli może mieć istotne znaczenie dla potencjalnego biomedycznego zastosowania polilaktydu.

PODSUMOWANIE

Kationowa polimeryzacja laktydu według mechanizmu Aktywowanego Monomeru jest wygodną oraz, tzw. „metal free” metodą syntezy polilaktydu, zawierającego na jednym z końców łańcucha grupę funkcyjną pochodzącą od zastosowanego jako inicjator alkoholu, na drugim końcu zaś grupę hydroksylową. Proces polimeryzacji prowadzonej w obecności alkoholu jest w pełni kontrolowany, tzn. może prowadzić do produktu o ciężarze cząsteczkowym określonym za pomocą zmiany stosunku stężeń monomeru i alkoholu, przebiega ponadto bez udziału reakcji transestryfikacji oraz racemizacji. Użycie alkoholu propargyloвого jako inicjatora polimeryzacji laktydu daje szerokie możliwości dalszej funkcjonalizacji polimeru z zastosowaniem tzw. „click” reakcji, z wykorzystaniem azydków i tioli zarówno małowcząsteczkowych, jak i polimerycznych.

Praca finansowana ze środków POIG.01.01.02-10-123/09-01, akronim BIOMASA („Zastosowanie biomasy do wytwarzania polimerowych materiałów przyjaznych dla środowiska”, wykonana w ramach realizacji zadania PZ3.5 („Opracowanie warunków otrzymywania polilaktydu do celów włóknotwórczych i termoformingu”).

LITERATURA

1. Vancaeter P., Goethals E. J.: *Trends Polym. Sci.* 1995, **3**, 227.
2. Hawker C. J., Wooley K. L.: *Science* 2005, **309**, 1 200.
3. Williams C. K.: *Chem. Soc. Rev.* 2007, **36**, 1 573.
4. Lecomte P., Riva R., Jérôme C., Jérôme R.: *Macromol. Rapid Commun.* 2008, **12/13**, 982.
5. Bednarek M.: *Polimery* 2006, **51**, 727.
6. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B.: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, **41**, 2 596.
7. Hoyle C. E., Lee T. Y., Roper T.: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2004, **42**, 5 301.
8. Qiu S., Gao S., Lin Z., Chen G.: *Progress in Chemistry* 2011, **23**, 637.
9. Fournier D., Hoogenboom R., Schubert U. S.: *Chem. Soc. Rev.* 2007, **36**, 1 369.
10. Binder W. H., Sachsenhofer R.: *Macromol. Rapid Commun.* 2008, **29**, 952.
11. Johnson J. A., Finn M. G., Koberstein J. T., Turro N. J.: *Macromol. Rapid Commun.* 2008, **29**, 1 052.
12. Mansfeld U., Pietsch C., Hoogenboom R., Becer C. R., Schubert U. S.: *Polym. Chem.* 2010, **1**, 1 560.
13. Tasdelen M. A.: *Polym. Chem.* 2011, **2**, 2 133.
14. Lowe A. B.: *Polym. Chem.* 2010, **1**, 17.
15. Kade M., Burke D., Hawker C. J.: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2010, **48**, 743.
16. Barakat I., Dubois P., Jérôme R., Teyssie P., Goethals E.: *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* 1994, **32**, 2 099.
17. San Roman J.: *Polymer* 1995, **36**, 173.
18. Huang S. J., Onayari J. M.: *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* 1996, **33**, 571.
19. Liu X., Li K., Feng X., Cao Y.: *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.* 2009, **46**, 937.
20. Vora A., Singh K., Webster D. C.: *Polymer* 2009, **50**, 2 768.
21. Duda A., Penczek S.: „Biopolymers”, tom 3b „Polyesters II – Properties and Chemical Synthesis” Steinbüchel (red. Doi Y.), Wiley-VCH:Weinheim 2002, rozdz. 12, str. 371.
22. Mercerreyes D., Jerome R., Dubois P.: *Adv. Polym. Sci.* 1998, **147**, 1.
23. Platel R. H., Hodgson L. M., Williams C. K.: *Polym. Rev.* 2008, **48**, 11.
24. Kamber N. E., Jeong W., Waymouth R. M. i in.: *Chem. Rev.* 2007, **107**, 5 813.
25. Coulembier O., Lohmeijer B. G., Dove A. P. i in.: *Macromolecules* 2006, **39**, 5 617.
26. Jensen T. R., Schaller C. P., Hillmyer M. A. i in.: *J. Organomet. Chem.* 2005, **690**, 5 881.
27. Kricheldorf H. R., Kreiser I. R.: *Makromol. Chem.* 1987, **188**, 1 861.
28. Rangel I., Ricard M., Ricard A.: *Macromol. Chem. Phys.* 1994, **195**, 3 095.
29. Bourissou D., Martin-Vaca B., Dumitrescu A., Graullier M., Lacombe F.: *Macromolecules* 2005, **38**, 9 993.
30. Baško M., Kubisa P.: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2007, **45**, 3 090.
31. Baško M., Kubisa P.: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2008, **46**, 7 919.
32. Baško M., Kubisa P.: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2010, **48**, 2 650.
33. Kubisa P., Penczek S.: *Prog. Polym. Sci.* 1999, **24**, 1 409.
34. Penczek S., Cypriak M., Duda A., Kubisa P., Słomkowski S.: *Prog. Polym. Sci.* 2007, **32**, 247.
35. Bednarek M., Baško M.: *React. Funct. Polym.*, 2012, **72**, 213.
36. Billiet L., Fournier D., Du Prez F.: *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 2008, **46**, 6 552.
37. Tsui H., Ykada Y., Hyon S. H., Kimura Y., Kitao T.: *J. Appl. Polym. Sci.* 1994, **51**, 337.
38. Tonelli A. E., Flory P. J.: *Macromolecules* 1969, **2**, 225.
39. Kowalski A., Duda A., Penczek S.: *Macromolecules* 1998, **31**, 2 114.