

## СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ВЕЩЕСТВ И МАТЕРИАЛОВ

УДК 547-313+54.057  
DOI: 10.17223/24135542/8/7

**В.В. Ботвин, Н.С. Огнева, М.А. Поздняков, А.Г. Филимошкин**

*Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Россия)*

### **Исследование механизма образования циклических диэфиров молочной и гликолевой кислот как мономеров для синтеза биоразлагаемых полиэфиров**

*Предложен новый механизм межмолекулярной циклизации олигомеров молочной и гликолевой кислот. Проведены синтезы с использованием механических смесей олигомеров молочной и гликолевой кислот при соотношениях 75:25, 50:50 и 25:75% соответственно. Методами ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии и ВЭЖХ подтверждено наличие в реакционных смесях 3-метилгликолида, являющегося продуктом межмолекулярной гетероциклизации олигомеров молочной и гликолевой кислот.*

**Ключевые слова:** олигомеры оксикарбоновых кислот; циклизация; гетероциклизация; гомоциклизация; гликолид; лактид; 3-метилгликолид.

Ежегодно в мире увеличивается потребление биоразлагаемых полимеров и сополимеров на основе молочной и гликолевой кислот, а предприятия по их производству непрерывно укрупняются. Эта тенденция обусловлена тем, что материалы на основе таких полимеров и сополимеров широко применяются в медицине в качестве шовного материала, для создания фиксирующих винтов, штифтов и костных имплантатов в ортопедии и травматологии. Биоразлагаемые сополимеры используются в фармакологии в качестве полимерной оболочки лекарств пролонгированного действия. В легкой и пищевой промышленности на основе полилактида и сополимеров лактида и гликолида производят одноразовую посуду и упаковочные материалы [1].

Вместе с тем практически отсутствуют исследования, посвященные синтезу, изучению кинетических и термодинамических параметров и закономерностей, физико-химических свойств лактида и гликолида как мономеров, из которых получают высокомолекулярные полилактид и полигликолид. В частности, вопрос, касающийся механизма образования циклических диэфиров – лактида и гликолида, остается открытым до сих пор. Встречающиеся в патентах и публикациях представления о механизмах превращения олигомеров оксикарбоновых кислот в соответствующие цик-

лические диэфиры не подтверждены экспериментальными доказательствами. Связанные с циклическими диэфирами молочной и гликолевой кислот исследования являются актуальными как с фундаментальной, так и прикладной точки зрения, а новые экспериментальные данные позволят лучше понять природу и механизмы для эффективного управления процессами синтеза олигомеров оксикарбоновых кислот, их диэфиров, синтеза полимеров и сополимеров.

Работа посвящена исследованию механизма циклизации олигомеров молочной и гликолевой кислот в соответствующие циклические диэфиры.

Механизм циклизации олигомеров молочной и гликолевой кислот в лактид и гликолид практически не описан. В работе [2], например, предложен механизм получения лактида из олигомеров молочной кислоты в присутствии октоата олова. Авторы рассматривают процесс циклизации как внутримолекулярную переэтерификацию, протекающую по механизму нуклеофильной атаки углерода карбонильной группы, имеющего частичный положительный заряд, атомом кислорода концевой гидроксильной группы той же молекулы олигомера (рис. 1).

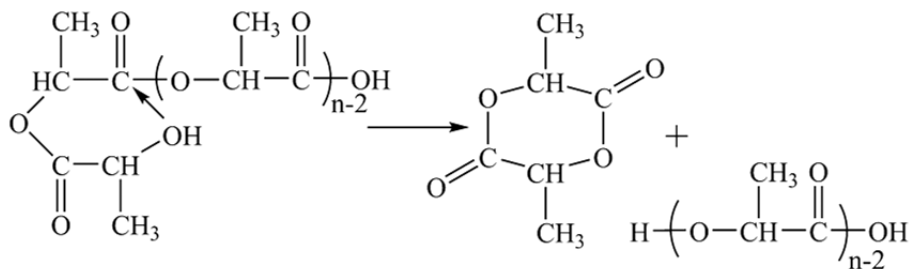


Рис. 1. Внутримолекулярный механизм образования циклического диэфира молочной кислоты

Авторы работ [3–5] предлагают аналогичный механизм циклизации, однако не приводят однозначные экспериментальные доказательства. Взаимодействие структурных единиц одной химической природы по межмолекулярному механизму, приводящее к образованию соответствующих циклических диэфиров (гликолида или лактида), правомерно назвать *гомоциклизацией* олигомеров гликолевой либо молочной кислот (рис. 2). Мы предположили, что *гетероциклизацией* олигомеров оксикарбоновых кислот завершается взаимодействие особым образом ориентированных в пространстве структурных единиц двух соседних молекул разной природы (рис. 3). Поверхность катализатора, видимо, является причиной благоприятной ориентации реагирующих молекул олигомеров.

В соответствии с вышесказанным для доказательства межмолекулярного механизма *гетероциклизации* простым и вместе с тем оригинальным является способ проведения реакций в механических смесях олигомеров разной химической природы. Поэтому мы использовали тщательно приго-

товленную механическую смесь олигомеров молочной (ОМК) и гликолевой кислот (ОГК), имея в виду, что 3-метилгликолид (3-МГ) может образоваться только при взаимодействии двух разных по природе соседних молекул олигомеров (межмолекулярный механизм, рис. 3).

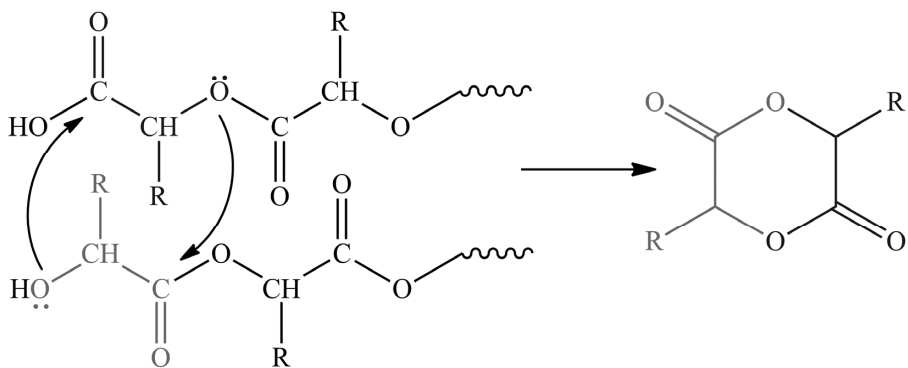


Рис. 2. Гомоциклизация олигомеров молочной ( $R=CH_3$ ) и гликолевой ( $R=H$ ) кислот по межмолекулярному механизму

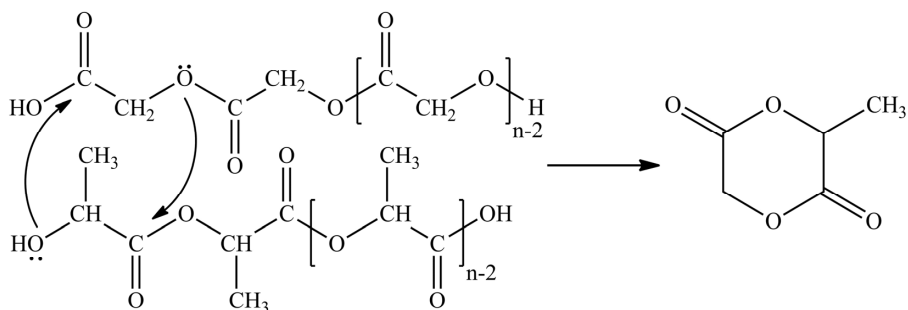


Рис. 3. Межмолекулярный механизм гетероциклизации ОМК и ОГК

### Экспериментальная часть

*Синтез ОМК, ОГК и диэфиров на их основе.* Исходными веществами для синтеза олигомеров служили 70%-ный водный раствор гликолевой кислоты (Acros Organics) и 80%-ный водный раствор *l*-молочной кислоты (Purac). Синтез олигомеров проводили по методике [6].

ЯМР  $^1H$ : а) ОГК – 4,87 (2H, мульт.); б) ОМК – 1,55 (3H, дублет), 5,08 (1H, квадруплет).

Гель-проникающая хроматография: а) ОГК –  $\overline{M}_n = 600$  г/моль;  $D = 1,8$ ; б) ОМК –  $\overline{M}_n = 800$  г/моль;  $D = 1,4$ .

Для доказательства механизма гетероциклизации ОМК и ОГК в начале готовили механические смеси олигомеров (ОМК/ОГК = 25:75; 50:50; 75:25%) с добавлением 1 масс.% катализатора ZnO, синтеза проводили

при температуре 210–220°C и давлении 7–10 мм рт.ст. в течение 40–60 мин. По завершении синтезов определяли выход продукта-сырца и проводили его идентификацию.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker AVANCE III HD с рабочей частотой 400 и 100 МГц при 25°C (растворитель – дейтерированный хлороформ). ИК-спектры поглощения смесей продуктов циклизации регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Agilent Cary 630 FTIR в диапазоне волновых чисел 4000–400  $\text{cm}^{-1}$ . Состав продуктов циклизации определяли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе Shimadzu LC 20 Prominence, колонка – Agilent ZORBAX eclipse plus C8 250×4,6 мм, 5 мкм.

### Результаты и их обсуждение

Выходы продуктов циклизации при соотношениях в смесях ОМК/ОГК = 75:25; 50:50; 25:75% составили 91,3; 92,6 и 90,2% соответственно. ИК-спектры продуктов циклизации всех трех систем содержат преимущественно полосы поглощения функциональных групп циклических диэфиров: 3600  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ), 3000–2800  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{CH}_3}$ ,  $\nu_{\text{CH}_2}$ ,  $\nu_{\text{OH}}$ ), 1750  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1400–1100  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C(=O)-C-O}}$ ), 900–800  $\text{cm}^{-1}$  (колебания кольца).

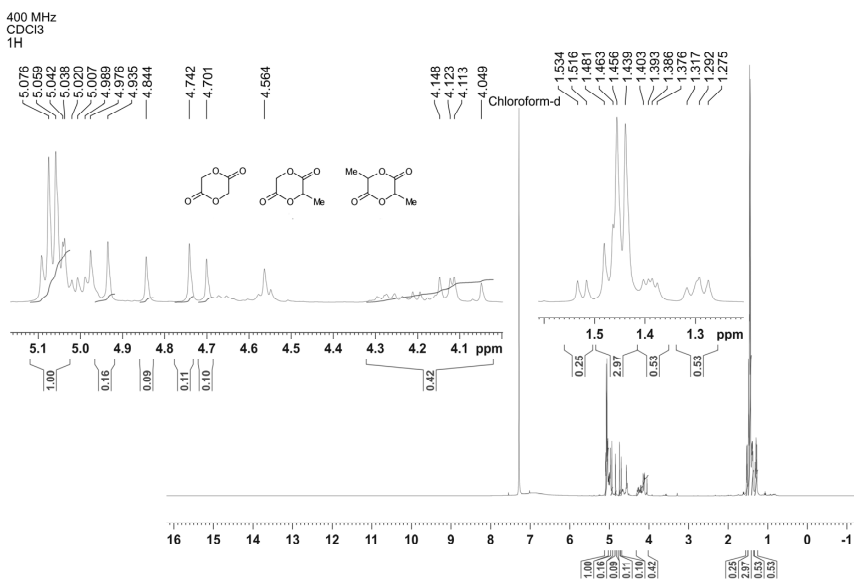


Рис. 4. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр продуктов циклизации, полученных из смеси ОГК:ОМК = 25:75%

ЯМР-спектры и хроматограммы продуктов всех трех систем имеют близкий набор сигналов и пиков, отличающихся только интенсивностью. Для краткости характеристика продуктов проведена на примере одной си-

стемы, полученной при соотношении ОГК:ОМК = 25:75%. ЯМР  $^1\text{H}$  спектр сложно однозначно интерпретировать, поскольку сигналы протонов циклических диэфиров налагаются из-за близости значений химических сдвигов, с чем столкнулись также авторы [7] (см. рис. 4). Так, сигналы протонов метильной и метиновой групп лактида и 3-МГ налагаются в области 1,42–1,48 м.д. (дублеты) и 5,01–5,11 м.д. (квадруплеты) соответственно.

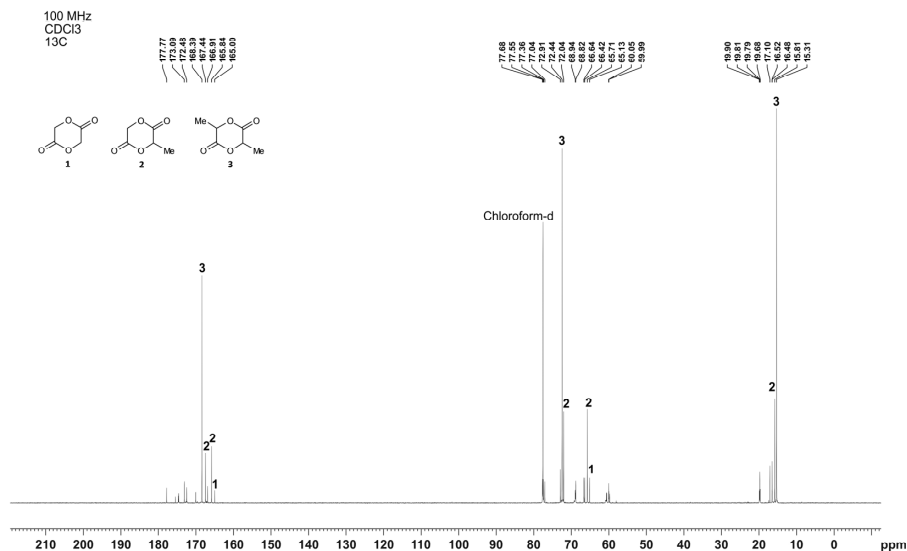


Рис. 5. ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр продуктов циклизации, полученных из смеси ОГК:ОМК = 25:75%

Напротив, спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  однозначно подтверждают наличие в реакционной смеси трех разных по структуре циклических диэфиров – гликолида, лактида и 3-МГ (рис. 5). Так, они содержат сигналы атомов углерода метильных групп лактида и 3-МГ при 15,5 и 15,8 м.д., сигналы атомов углерода метиленовых групп гликолида и 3-МГ при 65,1 и 65,7 м.д., а также сигналы атомов углерода метиновых групп 3-МГ и лактида при 72,0 и 72,5 м.д. соответственно. Спектр содержит сигналы атомов углерода карбонильных групп гликолида в области 165,0 м.д., 3-МГ – в области 165,8 и 167,4 м.д., лактида – в области 168,8 м.д.

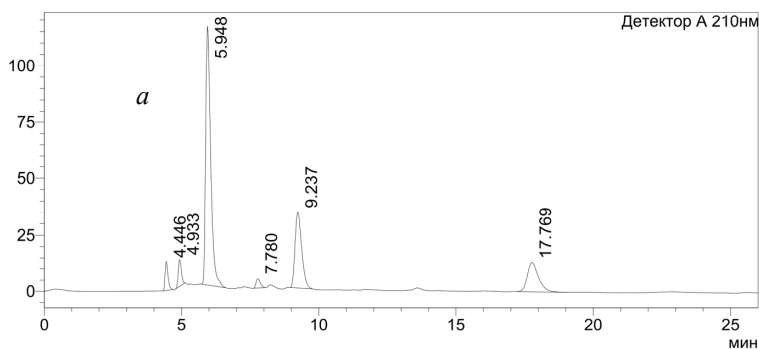
По окончании процессов реакционные смеси содержат гликолевую и молочную кислоты, гликолид, лактид, которые имеют времена удерживания 4,4; 4,9; 5,9; 17,8 мин соответственно, а также 3-МГ со временем удерживания 9,2 мин. Содержание компонентов реакционных смесей приведено в таблице.

Разделение и количественное определение продуктов циклизации проводили методом ВЭЖХ. На рис. 6 представлены хроматограммы продуктов циклизации при трех соотношениях ОМК:ОГК.

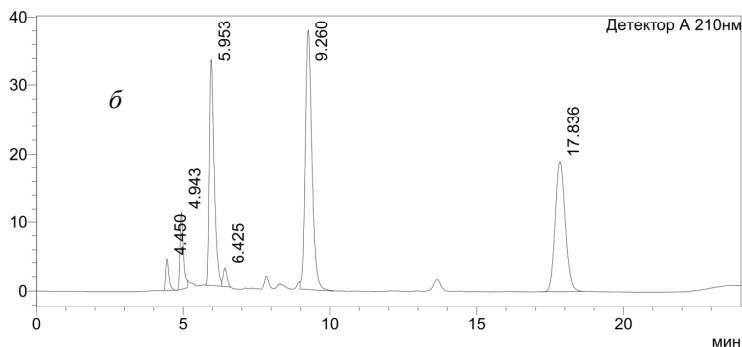
Содержание основных и побочных продуктов циклизации в реакционных смесях

№	Вещество	Время удерживания, мин	Соотношение ОГК/ОМК, %		
			25/75	50/50	75/25
1	Гликолевая кислота	4,4	3,7	2,1	1,3
2	Молочная кислота	4,9	3,6	5,6	5,5
3	Гликолид	5,9	55,5	24,4	4,5
4	3-МГ	9,2	21,5	37,7	25,0
5	Лактид	17,8	14,0	28,6	57,2

мВ



мВ



мВ

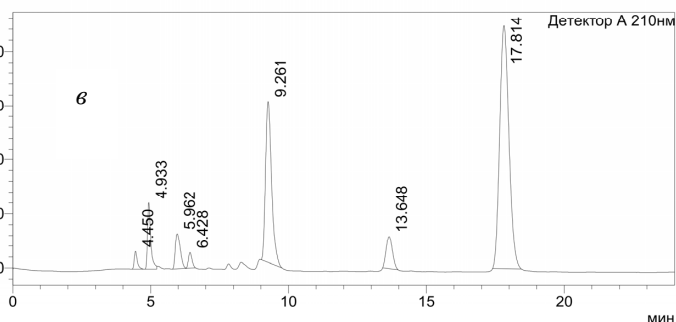


Рис. 6. Хроматограммы ВЭЖХ продуктов циклизации олигомеров: ОГК:ОМК = 75:25% (а), 50:50% (б), 25:75% (в)

Таким образом, реакционная смесь содержит 3-МГ, который является основным продуктом межмолекулярной *гетероциклизации*, а также гликолид и лактид, которые могут образовываться как в результате межмолекулярной *гомоциклизации* олигомеров, так и путём внутримолекулярной *циклизации* олигомерных молекул молочной и гликолевой кислот.

### **Заключение**

В работе предложен и обоснован новый механизм межмолекулярной *гетероциклизации* олигомеров молочной и гликолевой кислот. Результаты исследования продуктов реакций механических смесей олигомеров различного состава с помощью нескольких независимых физико-химических методов (ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ВЭЖХ) подтвердили наличие в реакционных смесях значительного количества 3-метилгликолида (~38%) – главного продукта межмолекулярной *гетероциклизации* олигомеров двух кислот. Помимо 3-метилгликолида смеси продуктов реакций также содержат гликолид и лактид, которые могут образовываться как путём межмолекулярной *гомоциклизации* олигомеров молочной либо гликолевой кислот, так и в процессе внутримолекулярной *циклизации* олигомерных молекул соответствующих кислот.

### **Литература**

1. Jamshidian M., Tehrani E., Imran M., Jacquot M., Desobry S. Poly-Lactic Acid: Production, Applications, Nanocomposites, and Release Studies // *Comprehensive Reviews*. 2010. Vol. 10, № 5. P. 552–571.
2. Пат. US5332839. Н. Benecke, R. Markle; R. Sinclair. Catalytic production of lactide directly from lactic acid. 26.06. 1994.
3. Huang W., Qi Y., Cheng N. et al. Green synthesis of enantiomerically pure L-lactide and D-lactide using biogenic creatinine catalyst // *Polymer Degradation and Stability*. 2014. Vol. 101. P. 18–23.
4. Yoo D., Kim D. Synthesis of Lactide from Oligomeric PLA: Effects of Temperature, Pressure, and Catalyst // *Macromolecular Research*. 2006. Vol. 14, № 5. P. 510–516.
5. Noda M., Okuyama H. Thermal Catalytic Depolymerization of Poly(L-Lactic Acid) Oligomer into LL-Lactide: Effects of Al, Ti, Zn and Zr Compounds as Catalysts // *Chem. Pharm. Bull.* 1999. Vol. 47, № 4. P. 467–471.
6. Ботвин В.В., Шаповалова Е.Г., Зенкова Е.В., Поздняков М.А. Синтез олигомеров гликолевой и молочной кислот // Сборник научных трудов X Международной конференции студентов и молодых ученых «Перспективы развития фундаментальных наук». 2013. С. 266–268.
7. Пат. US3960152. Т. Augurt, М. Rosensaft, V. Perciaccante. Surgical sutures of unsymmetrically substituted 1,4-dioxane-2,5-diones. 01.06.1976.

#### **Авторский коллектив:**

**Поздняков Максим Александрович**, аспирант кафедры высокомолекулярных соединений и нефтехимии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: mks123@yandex.ru

**Огнева Надежда Сергеевна**, студентка кафедры высокомолекулярных соединений и нефтехимии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: ognewan@mail.ru

**Ботвин Владимир Викторович**, аспирант кафедры высокомолекулярных соединений и нефтехимии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: botvinilo1991@gmail.com

**Филимошкин Анатолий Георгиевич**, д-р хим. наук, профессор кафедры высокомолекулярных соединений и нефтехимии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: filag05@rambler.ru

*Tomsk State University Journal of Chemistry*, 2017, 8, 88-96. DOI: 10.17223/24135542/8/7

**M.A. Pozdniakov, N.S. Ogneva, V.V. Botvin, A.G. Filimoshkin**

*National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation)*

### **Synthesis Mechanism of Cyclic Diesters of Lactic and Glycolic Acids as Monomers for Biodegradable Polyesters Generation**

*Consumption of biodegradable polymers and copolymers based on lactic and glycolic acids has increased annually throughout the world, and the manufacturing enterprises for their production are continually expanding. This is because materials based on such polymers and copolymers are widely used in medicine as suture material and to fix screws, pins, and bone implants in orthopedics and traumatology, as well as polymeric shells of drug delivery systems in pharmacology.*

*In publications devoted to lactide and glycolide synthesis, most researchers consider the process of cyclization to be intramolecular transesterification proceeding through the nucleophilic attack of a carbonyl group having a partial positive charge of carbon by the terminal hydroxyl group of the oligomer. We have suggested that the cyclization of oligomers of the carboxylic acids can occur by an intermolecular mechanism as well.*

*To prove it, we used the mechanical mixtures of lactic (LAO) and glycolic acids oligomers (GAO) in the ratio of LAO:GAO = 75:25; 50:50 and 25:75%, respectively. Moreover, in the case of the intermolecular mechanism, we should observe formation of 3-methylglycolide (3-MG) in the reaction products. The presence of 3-MG as the product of intermolecular interaction of LAO and GAO in the resulting mixtures was determined by infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance 1H and 13C spectroscopy (NMR) and by high-performance liquid chromatography (HPLC).*

*IR spectra of cyclization products of all three systems contain characteristic absorption bands related to the cyclic diesters. The results of NMR 13C and HPLC, unlike the results of NMR 1H, unambiguously confirm the presence of 3-MG, as well as glycolide and lactide, in the mixture of the products of cyclization.*

*Thus, the reaction mixture contains 3-MG that is only the intermolecular cyclization product. The mixture contains glycolide and lactide as well. They can be formed both in the process of intermolecular cyclization of lactic and glycolic acids homo-oligomers and during intramolecular cyclization of each of them.*

**Keywords:** *oligomers of oxycarboxylic acids; cyclization; intermolecular mechanism; glycolide; lactide; 3-methylglycolide.*

### **References**

1. Jamshidian M., Tehrani E., Imran M., Jacquot M., Desobry S. Poly-Lactic Acid: Production, Applications, Nanocomposites, and Release Studies. *Comprehensive Reviews*. 2010, 10(5), 552–571.
2. Catalytic production of lactide directly from lactic acid. US5332839. Benecke H., Markle R., Sinclair R. 26.06. 1994.



3. Huang W., Qi Y., Cheng N. et al. Green synthesis of enantiomerically pure L-lactide and D-lactide using biogenic creatinine catalyst. *Polymer Degradation and Stability*. 2014, 101, 18–23.
4. Yoo D., Kim D. Synthesis of Lactide from Oligomeric PLA: Effects of Temperature, Pressure, and Catalyst. *Macromolecular Research*. 2006, 14(5), 510–516.
5. Noda M., Okuyama H Thermal Catalytic Depolymerization of Poly(L-Lactic Acid) Oligomer into LL-Lactide: Effects of Al, Ti, Zn and Zr Compounds as Catalysts. *Chem. Pharm. Bull.* 1999, 47(4), 467–471.
6. Botvin V.V., Shapovalova E.G., Zenkova E.V., Pozdnyakov M.A. Sintez oligomerov glikolevoy i molochnoy kislot. *Sbornik nauchnykh trudov X Mezhdunarodnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh «Perspektivy razvitiya fundamentalnykh nauk»*. Tomsk. 2013. p. 266-268. In Russian
7. Surgical sutures of unsymmetrically substituted 1,4-dioxane-2,5-diones. US3960152. Augurt T., Rosensaft M., Perciaccante V. 01.06.1976.

**Information about authors:**

**Botvin Vladimir V.**, 2nd year PhD-student, Faculty of Chemistry, Chair of HMC and PC, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: botvinilo1991@gmail.com

**Pozdniakov Maxim A.**, 3rd year PhD-student, Faculty of Chemistry, Chair of HMC and PC, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: mks123@yandex.ru

**Ogneva Nadezhda S.**, 4rd year student, Faculty of Chemistry, Chair of HMC and PC, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: ognewan@mail.ru

**Filimoshkin Anatoly G.**, Dr. of Sc., Professor, Faculty of Chemistry, Chair of HMC and PC, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: filag05@rambler.ru