

УДК 541(49+64):546(621+681)

## АЦЕНАФТИЛЕН-БИС-(АРИЛАМИДНЫЕ) КОМПЛЕКСЫ АЛЮМИНИЯ И ГАЛЛИЯ В ПОЛИМЕРИЗАЦИИ ЛАКТИДА

© 2021 г. О. В. Казарина<sup>а</sup>, А. Г. Морозов<sup>а,\*</sup>, И. Л. Федюшкин<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук  
603950 Нижний Новгород, бокс-445, ул. Тropicина, 49, Россия

\*e-mail: morozov@iomc.ras.ru

Поступила в редакцию 02.07.2020 г.

После доработки 05.11.2020 г.

Принята к публикации 19.11.2020 г.

Исследована каталитическая активность соединений алюминия и галлия с неинноцентным аценафтен-1,2-дииминным лигандом dpp-bian(=1,2-бис-[(2,6-диизопропилфенил)имино]аценафтен) в полимеризации с раскрытием цикла лактидов молочной кислоты. Установлено, что в данном процессе гомобиметаллические соединения алюминия и галлия состава [(dpp-bian)Mt]<sub>2</sub> проявляют низкую активность и не обеспечивают контроль молекулярно-массовых характеристик образующихся полимеров. Напротив, в присутствии металлокомплекса (dpp-bian)Ga(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>) полимеризация лактида протекает в контролируемом режиме и реакция имеет первый порядок по мономеру. Алюминиевый аналог моноядерного алкоксидного комплекса галлия демонстрирует отсутствие каталитической активности в полимеризации лактида.

DOI: 10.31857/S2308113921020054

На протяжении последних двадцати лет сохраняется устойчивый интерес к синтетическим материалам, получаемым из возобновляемого растительного сырья, как альтернативе полимерам на основе нефтепродуктов. По данным немецких аналитических компаний “European Bioplastics e.V.” и “Nova-Institut GmbH” в 2019 году в Европейском Союзе было произведено 2.1 млн тонн биопластика, причем более половины – биоразлагаемые полимеры [1]. Лидером среди полимеров выступает полилактид (ПЛА), объем производства которого составил около 300 тыс. тонн. Это обусловлено, прежде всего, доступностью мономера ПЛА – молочной кислоты, синтезируемой в промышленных масштабах путем ферментативного гидролиза природных сахаров, добываемых из крахмалсодержащего сырья [2]. Несмотря на то что поликонденсацией молочной кислоты удается получать даже высокомолекулярный полимер ( $M_w > 10^5$ ) [3], наиболее удобным методом синтеза ПЛА является катализируемая металлокомплексами полимеризация с раскрытием цикла (ПРЦ) димера молочной кислоты – лактида [4, 5]. Данный способ позволяет контролировать молекулярную массу ПЛА, а также его микроструктуру, зависящую от энантиомерного состава мономера и стереоселективности катализатора [6]. Указанные параметры критически влияют на физико-механические свойства и скорость разложения полимера, а также обуславливают его применение

в тканевой инженерии в качестве материала для создания различных имплантов [7, 8] и систем целевой доставки лекарств [9–11]. Использование координационных соединений галлия и алюминия в ПРЦ лактида вызвано не только биосовместимостью металлов [12, 13], что играет ключевую роль в дальнейшем применении полимера в медицинских целях, но и высокой каталитической активностью металлокомплексов. Так, производные алюминия и галлия с тридентатными бисамидоэфирными N,O,N-лигандами конвертируют до 100 экв. *rac*-лактида в час в среде толуола при 80°C, с образованием изотактически-обогащенного ПЛА ( $P_m = 0.62–0.70$ ) [14]. Демонстрируя более высокие скорость и изоселективность ( $P_m = 0.84$ ), бисиминофеноляты галлия [15] в расплаве за час полимеризуют до 800 экв. лактида. В свою очередь, алкилалкоксидные производные алюминия, имеющие в своем составе хиральные (1,2)-дифенилэтилен-селеновые лиганды дают ПЛА высокой степени изотактичности ( $P_m = 0.80–0.90$ ) [16], в то время как алкоксид (S,S)-[Me<sub>2</sub>Ga(μ-OCH(Me)CO<sub>2</sub>Me)]<sub>2</sub>, полученный из (S)-метиллактата, дает гетеротактически-насыщенный полимер ( $P_r = 0.78$ ) [17]. В ряде работ отмечается высокая активность алкоксидов металлов 13 группы, стабилизированных N-гетероциклическими карбеновыми лигандами [18–22]. В частности, диметилалкоксиды галлия с коорди-

нированными 1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)имидазолин-2-илиденом активны в полимеризации *rac*-лактида в среде дихлорметана уже при  $-20^{\circ}\text{C}$ , превращая за 16 ч 320 экв. мономера в изотактически-обогащенный ПЛА ( $P_m = 0.78$ ) [18].

Ранне [23] нами было показано, что соединения алюминия и галлия состава  $(\text{dpp-bian})\text{Mt}-\text{Mt}(\text{dpp-bian})$  (Mt – атом металла), содержащие неинноцентный лиганд  $(\text{dpp-bian})^{2-} = 1,2\text{-бис-}[(2,6\text{-диизопропилфенил)амидо}]\text{аценафтилен}$ , полимеризуют  $\epsilon$ -капролактон в растворе при комнатной температуре, причем  $[(\text{dpp-bian})\text{Al}]_2$  осуществляет данный процесс с высокой скоростью ( $\text{TOF } 5320 \text{ ч}^{-1}$ ), превосходя известные катализаторы на основе комплексов  $\text{Al}(\text{III})$ . При этом лиганд, находящийся в бисамидной форме, выступает в качестве акцептора протонов, оставаясь бидентатно связанным с металлоцентром. В соответствии с предполагаемым механизмом, рассчитанным методом DFT, это обеспечивает образование соответствующего интермедиата в процессе полимеризации капролактона. Для стабилизированных  $\text{dpp-bian}$  алкоксихлоридов титана, активных в ПРЦ *L*-лактида, отмечалось значительное влияние степени восстановленности лиганда металлокомплекса на контроль молекулярно-массовых характеристик образующегося полимера [24]. Следует отметить, что ПЛА, полученный полимеризацией лактида на аценафтиленбисамидных комплексах магния и кальция [25, 26], в экспериментах *in vitro* наряду с высоким уровнем клеточной пролиферации продемонстрировал отсутствие цитотоксичности по отношению к дермальным фибробластам человека [27].

Таким образом, с целью расширения спектра биосовместимых катализаторов ПРЦ циклических эфиров, используемых для получения полиэфиров биомедицинского назначения, в настоящей работе представлены данные о каталитической активности моно- и биметаллических комплексов алюминия и галлия, содержащих бисамидный лиганд  $\text{dpp-bian}^{2-}$ , в полимеризации *L*- и *rac*-лактида.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения  $[(\text{dpp-bian})\text{Mt}]_2$  (Mt = Al (1), Ga (2)) и  $(\text{dpp-bian})\text{Mt}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)$  (Mt = Al (3), Ga (4)) чувствительны к кислороду и влаге воздуха, поэтому все операции, связанные с их синтезом, выделением, а также полимеризацию лактида выполняли в вакууме или в атмосфере сухого азота с использованием техники Шленка. Толуол для синтеза металлокомплексов и полимеризационных экспериментов сушили над бензофенонкетимом натрия, перегоняли в атмосфере сухого азота, хранили над молекулярными ситами ( $4 \text{ \AA}$ ) и

отбирали непосредственно перед использованием. Соединения 1 [28], 2 [29], 3 [23] и 4 [30] синтезировали по опубликованным методикам; *L*- и *rac*-лактид (“Aldrich”) очищали перекристаллизацией из толуола однократной возгонкой в вакууме ( $T = 95^{\circ}\text{C}$ ,  $0.0375 \text{ мм рт.ст.}$ ). Конверсию мономера в процессе полимеризации определяли методом ЯМР на спектрометре “Bruker DPX-200”, химические сдвиги приводили в шкале  $\delta$  (м.д.) и соотносили с химическими сдвигами остаточных протонов хлороформа- $d_1$ . ММР образцов полученного поли-*L*-лактида определяли с использованием хроматографа “Knauer Smartline” с колонками “Phenogel Phenomenex 5u” ( $300 \times 7.8 \text{ мм}$ ) средний диаметр пор  $10^4, 10^5 \text{ \AA}$ , детектор – рефрактометр. В качестве подвижной фазы применяли ТГФ, скорость потока –  $2 \text{ мл/мин}$ ;  $T = 40^{\circ}\text{C}$ . Калибровку осуществляли с использованием полистирольных стандартов с ММ в диапазоне  $(2.7\text{--}2570) \times 10^3$ . Значения среднечисловой ММ поли-*L*-лактида приводили с учетом поправочного коэффициента Марка–Хаувинка (0.58), применяемого вследствие разницы в гидродинамических объемах ПС и ПЛА. Масс-спектры MALDI-TOF регистрировали в положительном режиме на оборудовании Службы масс-спектрометрии Института химии университета Страсбурга, Франция. Образцы готовили с использованием растворов полимеров в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с концентрацией  $0.5 \text{ мг/100 мл}$ . В качестве матрицы использовалась 2,5-дигидробензойная кислота.

Полимеризацию с раскрытием цикла лактида с использованием в качестве катализаторов комплексов 1, 2, 4 осуществляли следующим образом. В колбу Шленка объемом 25 мл, снабженную магнитной мешалкой, помещали 8 мл толуольного раствора лактида ( $10 \text{ ммоль}$ ). К содержимому колбы при интенсивном перемешивании добавляли 2 мл раствора катализатора в толуоле. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при  $80^{\circ}\text{C}$ . Конверсию мономера определяли методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , для чего аликвоту раствора ( $0.1 \text{ мл}$ ) помещали на воздухе в ампулу ЯМР, что обеспечивало разрушение катализатора, о чем свидетельствовало изменение цвета раствора с фиолетово-синего на желтый. Растворитель удаляли в вакууме, а сухой остаток растворяли в хлороформе- $d_1$ . ПЛА выделяли из реакционной смеси, обрабатывая ее трехкратным объемом петролейного эфира. Выделенный полимер промывали на фильтре петролейным эфиром и сушили в вакууме до постоянной массы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве объектов исследования – катализаторов ПРЦ лактида были выбраны би-

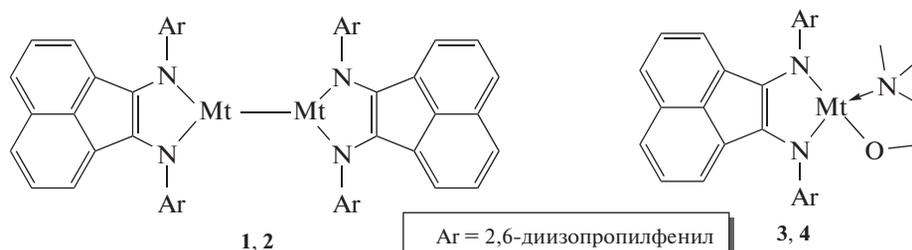
**Таблица 1.** ПРЦ лактида на комплексах 1, 2, 4 ( $[LA]_0 = 1$  моль/л, толуол,  $T = 80^\circ\text{C}$ , 24 ч)

Эксперимент, №	Катализатор	Мономер (100 экв.)	Конверсия, %	$M_n \text{ теор}^* \times 10^{-3}$	$M_n \text{ корр} \times 10^{-3}$	$\bar{D}$
1	1	<i>rac</i> -лактид	53	7.6	26.8	1.53
2	1	<i>L</i> -лактид	36	5.2	11.4	1.50
3	2	<i>rac</i> -лактид	26	3.8	9.4	1.45
4	2	<i>L</i> -лактид	24	3.4	8.6	1.48
5	4	<i>rac</i> -лактид	94	13.5	10.0	1.29
6	4	<i>L</i> -лактид	82	11.8	12.2	1.18

\*Рассчитано:  $M_n \text{ теор} = [LA]_0/[катализатор] \times M_{LA} \times \text{конверсия}$ .

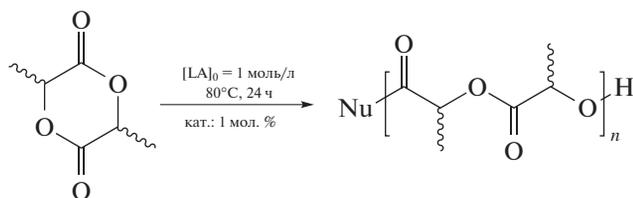
ядерные (dpp-bian)Mt–Mt(dpp-bian) (соединения 1, 2) и моноядерные комплексы (dpp-bi-

an)Mt(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>) (соединения 3, 4) алюминия и галлия:



Соединения 1 и 2 могут быть получены прямым восстановлением нейтрального dpp-bian избытком соответствующего металла в среде толуола [28, 29], в то время как 3 и 4 образуются по обменной реакции галогенпроизводных (dpp-bian)AlCl(Et<sub>2</sub>O) и [(dpp-bian)GaI]<sub>2</sub> с натриевой солью 2-(диметиламино)этанола [23, 30]. Во всех рассматриваемых соединениях лиганд dpp-bian является дианионом, бидентатно координированным атомами металлов. Атомы алюминия и галлия, входящие в состав комплексов 1 и 2, формально имеют степень окисления +2, в то время как алкоксидные производные 3 и 4 образованы ионами Al<sup>3+</sup> и Ga<sup>3+</sup> соответственно.

Полимеризация *L*- и *rac*-лактида проведена в среде толуола при повышенной температуре (80°C):



*L*-/*rac*-лактид

ПЛА

Оказалось, что из рассматриваемых соединений моноалюминиевое производное 3 не проявляет каталитической активности в описываемых условиях. Предположительно, четырехкоордина-

ционный центральный ион Al<sup>3+</sup> комплекса 3, имея меньший, чем у галлия ионный радиус (53 против 61 пм [31]), в значительно большей степени экранирован лигандным окружением. В частности, объемные изопропильные группы фенольных заместителей при атомах азота dpp-bian соединения 3 препятствуют координации мономера на металлоцентр, чего не происходит в случае галлиевого аналога 4. В свою очередь, ионы металла диалюминиевого комплекса 1, вследствие своей координационной ненасыщенности, способны координировать молекулы циклического эфира, инициируя тем самым ПРЦ, как это было показано ранее [23].

Соединения 1 и 2 активны в отношении как *L*-, так и *rac*-лактида. Однако во всех случаях (табл. 1, эксп. 1–4) можно видеть образование полимера, ММ которого значительно отличается от ожидаемой, а конверсия оказывается весьма низкой. Поскольку в составе катализаторов отсутствует уходящая группа, а бидерные комплексы 1 и 2 эффективно полимеризуют ε-капролактон в присутствии инициатора (бензиловый спирт) [23], можно полагать, что в данном случае в качестве инициатора выступают примеси (вода, спирты и т.д.) типа HNu (Nu – нуклеофильный остаток), содержащиеся в лактиде в следовых количествах, что обуславливает неконтролируемое протекание процесса.

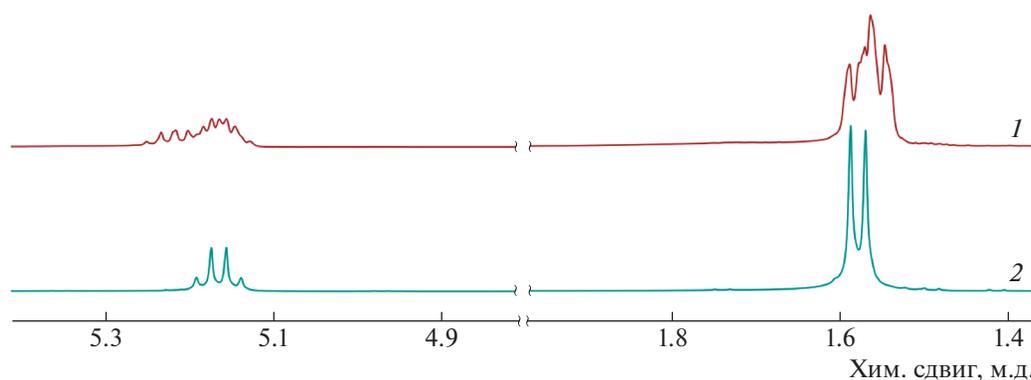


Рис. 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, хлороформ- $d_1$ , 298 К) образцов полимера, полученных из рацемического (1) и  $L$ -лактида (2).

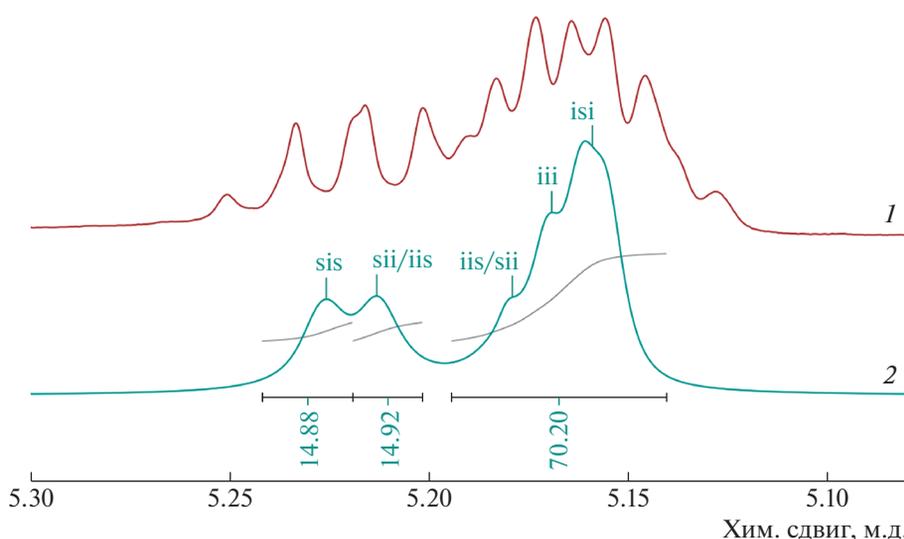


Рис. 2. Область метиновых протонов спектра ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, хлороформ- $d_1$ , 298 К) поли- $D,L$ -лактида, полученного на комплексе 4 (1), та же область спектра ЯМР  $^1\text{H}$ - $\{^1\text{H}\}$  (2).

Алкоксидный комплекс галлия 4 в отличие от его алюминиевого аналога, активен в ПРЦ лактида. В присутствии соединения 4 процесс протекает с образованием полимеров, имеющих ММ, близкую к расчетной, и узкое ММР (табл. 1, эксп. 5 и 6), что свидетельствует в пользу контролируемой полимеризации. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ -спек-

троскопии ПРЦ  $L$ -лактида приводит к образованию изотактического полимера (рис. 1, спектр 2).

Интегрирование сигналов спектра ЯМР  $^1\text{H}$  поли- $D,L$ -лактида, записанного с подавлением спин-спинового взаимодействия между протонами (рис. 2, спектр 2) дает информацию о содержа-

Таблица 2. ПРЦ лактида ( $[\text{LA}]_0 = 1$  моль/л, толуол,  $T = 80^\circ\text{C}$ ) в системе 4/ $L$ -лактид 1/100

Эксперимент, №	Время реакции, ч	Конверсия, %	$M_{n \text{ теор}}^* \times 10^{-3}$	$M_{n \text{ корр}} \times 10^{-3}$	$\bar{D}$	$\ln([\text{M}]_0/[\text{M}])$
1	0	0	0	0	0	0
2	2	17	2.5	3.3	1.24	0.186
3	5	32	4.6	6.2	1.24	0.386
4	8	43	6.2	6.0	1.28	0.562
5	16	60	8.6	7.9	1.20	0.916
6	24	82	11.8	11.8	1.18	1.715
7	40	94	13.5	11.9	1.31	2.813

\*Рассчитано:  $M_{n \text{ теор}} = [\text{LA}]_0/[\text{катализатор}] \times M_{\text{LA}} \times \text{конверсия}$ .

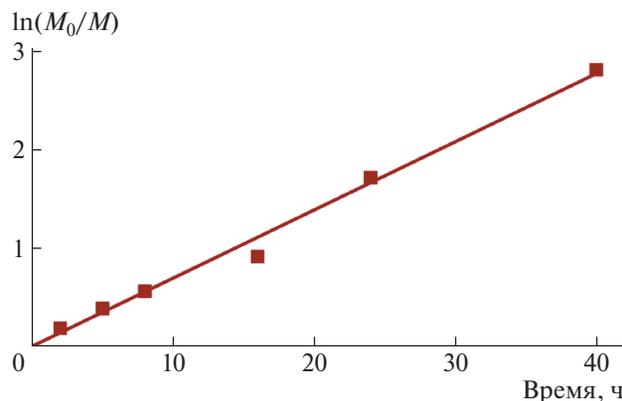


Рис. 3. Зависимость  $\ln(M_0/M)$  от времени ПРЦ *L*-лактида на комплексе 4 (100 экв. *L*-лактида, 4,  $[LA]_0 = 1$  моль/л, толуол,  $T = 80^\circ\text{C}$ );  $y = 0.0694x$ ,  $R^2 = 0.9955$ .

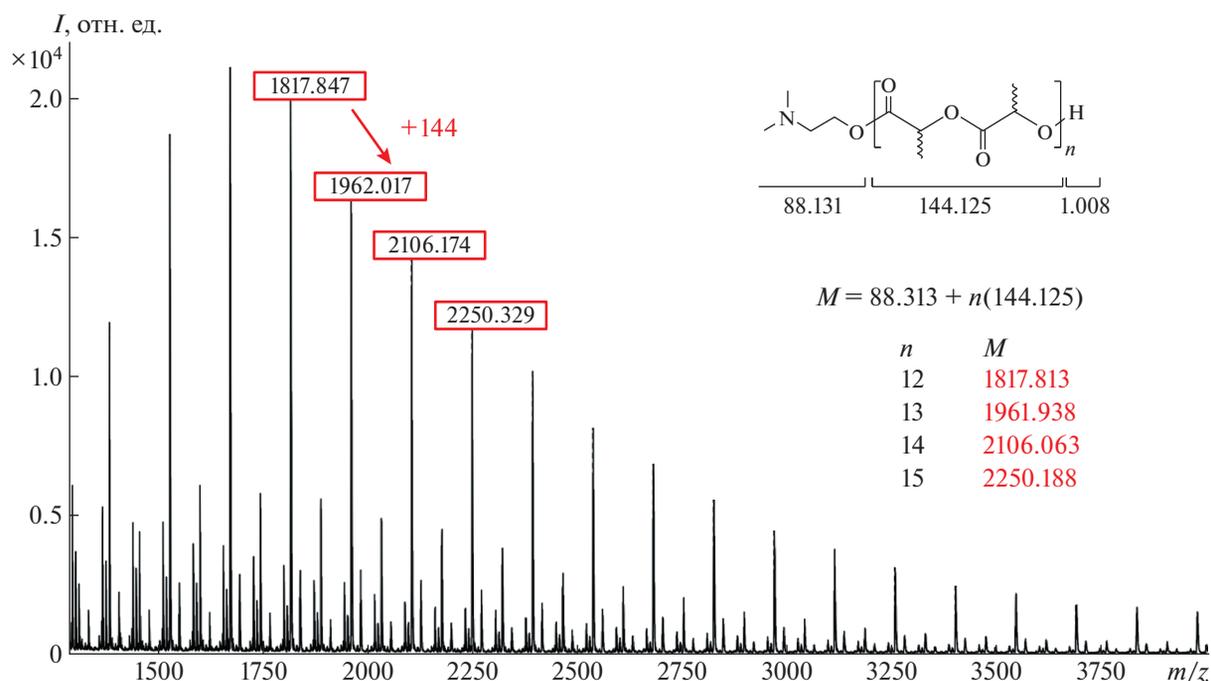


Рис. 4. Спектр MALDI-TOF поли-*L*-лактида, полученного на комплексе 4.

нии последовательностей стереоцентров (тетрад) в полимере. В соответствии с распределением

Бернулли [32] для  $[siii] = \frac{P_r P_m}{2}$  и  $[sis] = \frac{P_r^2}{2}$ , полимер является атактическим ( $P_r \approx P_m \approx 0.55$ ), что свидетельствует об отсутствии стереоселективности катализатора.

Используя в качестве модельной систему 4/*L*-лактид в соотношении 1/100 (табл. 2), методом избыточных концентраций были определены кинетические параметры полимеризации. Зависимость  $\ln(M_0/M)$  от времени линейна, что указывает

на первый порядок реакции по мономеру (рис. 3), константа скорости равна  $0.0694 \text{ ч}^{-1}$ .

Следует отметить, что во всех экспериментах (табл. 2) регистрируется низкое и относительно постоянное значение полидисперсности образующегося ПЛА (рис. 4), что позволяет предполагать отсутствие побочных реакций обрыва/передачи цепи. Это подтверждается результатами MALDI-TOF масс-спектрометрии поли-*L*-лактида, согласно которым разница между соседними пиками спектра составляет 144 единицы, что соответствует массе звена лактида (рис. 4). Полученные данные в совокупности с линейной зави-

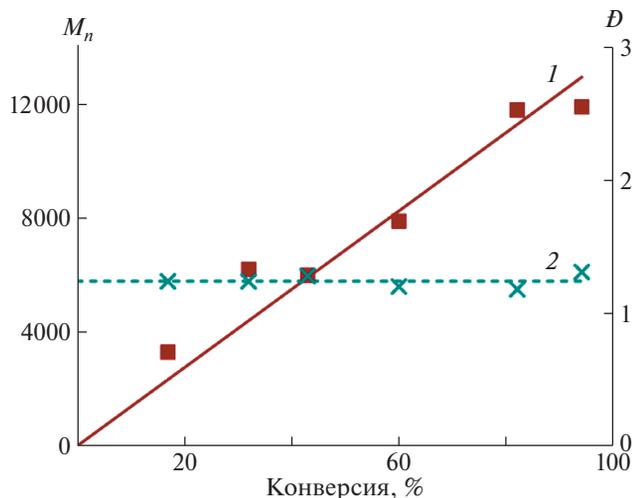


Рис. 5. Зависимость  $M_n$  (1) и  $D$  (2) поли-*L*-лактида, полученного на комплексе 4, от конверсии мономера;  $y = 137.65x$ ,  $R^2 = 0.98$ .

симостью ММ полимера от конверсии (рис. 5) подтверждают контролируемый характер полимеризации. В целом, анализ представленных результатов свидетельствует о протекании ПРЦ *L*-лактида на комплексе 4 по механизму координации–внедрения [33].

Авторы выражают особую благодарность Самуэлю Дагорну (Университет Страсбурга) за плодотворное сотрудничество и неоценимую помощь в проведении исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (код проекта 17-73-20356). В работе использовано научное оборудование Центра коллективного пользования “Аналитический центр ИМХ РАН” в Институте металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук (уникальный идентификатор проекта RFMEFI62120X0040).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- <https://www.european-bioplastics.org/news/publications/>
- Starr J.N., Westhoff G. Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry. New York: Wiley, 2014.
- Auras R. Encyclopedia of Polymer Science and Technology. New York: Wiley, 2010.
- Kremer A.B., Mehrkhodavandi P. // Coord. Chem. Rev. 2019. V. 380. P. 35.
- Lyubov D.M., Tolpygin A.O., Trifonov A.A. // Coord. Chem. Rev. 2019. V. 392. P. 83.
- Sangeetha V.H., Deka H., Varghese T.O., Nayak S.K. // Polym. Compos. 2018. V. 39. P. 81.
- Martina M., Hutmacher D.W. // Polym. Int. 2007. V. 56. P. 145.
- da Silva D., Kaduri M., Poley M., Adir O., Krinsky N., Shainsky-Roitman J., Schroeder A. // Chem. Eng. J. 2018. V. 340. P. 9.
- Mohamed F., van der Walle C.F. // J. Pharm. Sci. 2007. V. 97. P. 71.
- Abbas A.O., Donovan M.D., Salem A.K. // J. Pharm. Sci. 2008. V. 97. P. 2448.
- Hu X., Jing X. // Expert. Opin. Drug Delivery. 2009. V. 6. P. 1079.
- Gray F., Kramer D.A., Bliss J.D. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. New York: Wiley, 2010.
- Klotz K., Weistenhöfer W., Neff F., Hartwig A., van Thriel C., Drexler H. // Dtsch. Arztebl. Int. 2017. V. 114. P. 653.
- Hild F., Neehaul N., Bier F., Wirsum M., Gourlaouen C., Dagorne S. // Organometallics. 2013. V. 32. P. 587.
- Ghosh S., Gowda R.R., Jagan R., Chakraborty D. // Dalton Trans. 2015. V. 44. P. 10410.
- Maudoux N., Roisnel T., Dorcet V., Carpentier J.-F., Sarazin Y. // Chemistry. 2014. V. 20. P. 6131.
- Horeglad P., Kruk P., Pecaut J. // Organometallics. 2010. V. 29. P. 3729.
- Horeglad P., Szczepaniak G., Dranka M., Zachara J. // Chem. Commun. (Camb). 2012. V. 48. P. 1171.
- Cybularczyk M., Dranka M., Zachara J., Horeglad P. // Organometallics. 2016. V. 35. P. 3311.
- Schnee G., Bolley A., Gourlaouen C., Welter R., Dagorne S. // J. Organomet. Chem. 2016. V. 820. P. 8.
- Schnee G., Bolley A., Hild F., Specklin D., Dagorne S. // Catal. Today. 2017. V. 289. P. 204.
- Zaremba R., Dranka M., Trzaskowski B., Checinska L., Horeglad P. // Organometallics. 2018. V. 37. P. 4585.
- Kazarina O.V., Gourlaouen C., Karmazin L., Morozov A.G., Fedushkin I.L., Dagorne S. // Dalton. Trans. 2018. V. 47. P. 13800.
- Morozov A.G., Martemyanova T.V., Dodonov V.A., Kazarina O.V., Fedushkin I.L. // Eur. J. Inorg. Chem. 2019. V. 2019. P. 4198.
- Fedushkin I.L., Morozov A.G., Chudakova V.A., Fukin G.K., Cherkasov V.K. // Eur. J. Inorg. Chem. 2009. V. P. 4995.
- Morozov A.G., Markelova E.S., Fedyushkin I.L. // Russ. J. Appl. Chem. 2018. V. 91. P. 1044.
- Morozov A.G., Razborov D.A., Egiazaryan T.A., Baten’kin M.A., Aleynik D.Y., Egorikhina M.N., Rubtsova Y.P., Charikova I.N., Chesnokov S.A., Fedushkin I.L. // J. Polym. Environ. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10924-020-01803-x>
- Fedushkin I.L., Lukoyanov A.N., Ketkov S.Y., Hummert M., Schumann H. // Chem. Eur. J. 2007. V. 13. P. 7050.
- Fedushkin I.L., Moskalev M.V., Lukoyanov A.N., Tishkina A.N., Baranov E.V., Abakumov G.A. // Chem. Eur. J. 2012. V. 18. P. 11264.
- Fedushkin I.L., Kazarina O.V., Lukoyanov A.N., Skatova A.A., Bazyakina N.L., Cherkasov A.V., Palamidis E. // Organometallics. 2015. V. 34. P. 1498.
- Shannon R.D. // Acta Crystallogr. Sect. A. 1976. V. 32. P. 751.
- Chamberlain B.M., Cheng M., Moore D.R., Ovitt T.M., Lobkovsky E.B., Coates G.W. // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. P. 3229.
- Dechy-Cabaret O., Martin-Vaca B., Bourissou D. // Chem. Rev. 2004. V. 104. P. 6147.