

## Metallkatalysierte Ringöffnungspolymerisation

### 1. Aufgabenstellung

In diesem Versuch werden die cyclischen Ester Lactid und Glykolid über eine metallkatalysierte Ringöffnungspolymerisation an einen Poly(2-oxazolin)-basierten Makroinitiator polymerisiert.

### 2. Grundlagen

Für die Darstellung von Polyestern stehen zwei verschiedene Syntheserouten zur Auswahl. Zum einen die Polykondensationsreaktion (z.B. aus Diolen, Disäuren, Diestern, Hydroxyestern, Hydroxysäuren) und zum anderen die Ringöffnungspolymerisation (ROP) cyclischer Ester wie z.B. Lactid oder Glykolid.

Die ROP ist eine Kettenwachstumsreaktion. Je nach Mechanismus können hohe Molmassen, eine gute Kontrolle der Polymerisation und gute mechanische Eigenschaften des resultierenden Materials erhalten werden.

Eine wichtige Komponente hierbei stellt der Katalysator dar, da dieser bestimmt, ob die Polymerisation über einen kationischen, anionischen, enzymatischen oder organokatalytischen Mechanismus abläuft. Der in der Literatur dominierende Mechanismus für die ROP ist allerdings der Koordinations-Insertions-Mechanismus.<sup>[1]</sup> Hierfür werden als Katalysatoren Metallsalze, Metallkomplexe oder metallorganische Verbindungen verwendet. Der am häufigsten für die ROP von cyclischen Estern verwendete Metallkatalysator ist das Zinn(II)-2-ethylhexanoat ( $\text{SnOct}_2$ ). Es kommen aber auch verschiedene Komplexe mit Aluminium, Zink oder Bismut als Metallkatalysatoren in Frage.

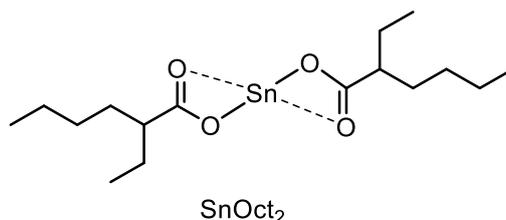
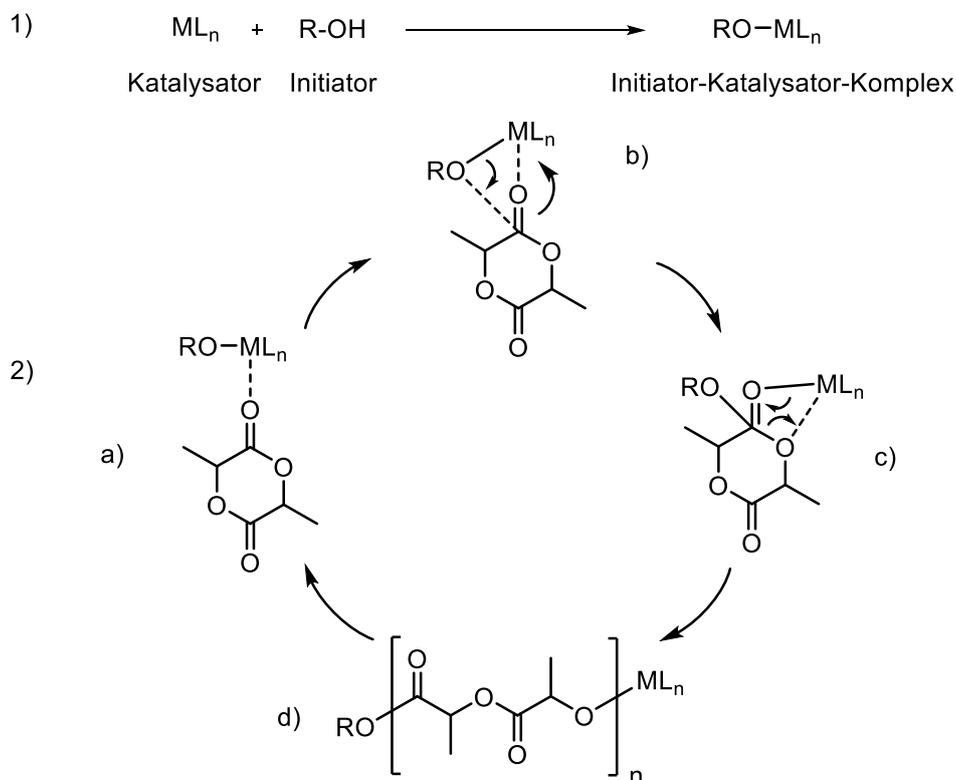


Abb. 1 Strukturformel des Zinn(II)-2-ethylhexanoats.

Damit die Polymerisation über einen Koordinations-Insertions-Mechanismus abläuft wird neben einem geeigneten Metallkatalysator ( $\text{ML}_n$ ) zusätzlich ein nukleophiler

Initiator benötigt. Dies können z.B. Hydroxide sein, welche in der Literatur auch als Cokatalysator bezeichnet werden. Hierfür können sowohl niedermolekulare Verbindungen (z.B. Butanol, Ethanolamin) wie auch Makroinitiatoren (z.B. PEG-OH)<sup>[2]</sup> verwendet werden.

Der Koordinations-Insertions-Mechanismus verläuft über mehrere Schritte (Abb. 2). Zunächst kommt es zur Bildung eines Initiator-Katalysator-Komplexes an welchem die Polymerisation des cyclischen Esters stattfindet (1). Der initiiierende Schritt ist die Koordination des Carbonylsauerstoffatoms des Monomers an das Metallzentrum (2a). Die dadurch erfolgte Aktivierung des Monomers ermöglicht infolgedessen einen nukleophilen Angriff des Alkoholats an den Carbonylkohlenstoff (2b). Anschließend folgt die Ringöffnung unter Insertion des Monomers in die vorherige kovalente Metall-Sauerstoff-Bindung (2c). Der geöffnete Ring trägt an einem Ende das Alkoholat und an dem anderen Ende die Metallalkoxid-Gruppe, welche nun für die Propagation der Polymerisation zur Verfügung steht (2d).



**Abb. 2:** Metallkatalysierter Koordinations-Insertions-Mechanismus von Lactid.<sup>[3]</sup>

Die Terminierung erfolgt üblicherweise über das Quenchen mit Wasser welches den Metallkatalysator vom Kettenende des Polymers abspaltet.

Je nach Katalysator ist eine stereochemische Kontrolle der resultierenden Struktur möglich, sodass gezielt Einfluss auf die physikalischen Eigenschaften des Polymers sowie deren Abbauverhalten genommen werden kann.

Die erhaltenden Molmassenverteilungen liegen meist mit geringen Dispersitäten vor und können sehr präzise über das  $[M]/[I]$ -Verhältnis, sowohl in Lösung, wie auch in der Schmelzpolymerisation, gesteuert werden.

### *Poly(Lactid-co-Glykolid)*

Polyester sind Polymere, deren Wiederholeinheiten durch Esterfunktionalitäten verknüpft sind. Sie stellen eine faszinierende Polymerklasse dar, welche aufgrund ihrer Biokompatibilität und -verträglichkeit, besonders aber aufgrund ihrer Bioabbaubarkeit ein breites Spektrum an Anwendungen in verschiedensten Bereichen aufweist. Polylactid (PLA), Polyglykolid (PGA) sowie deren statistisches Copolymer PLGA sind wichtige Vertreter biologisch abbaubarer und biokompatibler Polyester. In wässriger Umgebung erfolgt der hydrolytische Abbau zu Milch- und Glykolsäure. Beide Stoffe sind Metabolite des menschlichen Körpers. Die Polymerzusammensetzung, insbesondere das Monomerverhältnis, beeinflusst hierbei die Kristallinität des Polymers und somit seine Abbaugeschwindigkeit. Mit steigendem PGA-Anteil im PLGA-Polymer nimmt die Kristallinität ab und die Abbaugeschwindigkeit des Polymers zu. In den teilkristallinen PLGA-Polymeren werden die amorphen (PGA-reichen) Regionen als erstes abgebaut und die Kristallinität des verbleibenden (PLA-reichen) Polymers steigt, sodass das verbleibende, teilhydrolysierte Polymer beständiger gegenüber weiterer Hydrolyse ist.<sup>[4]</sup>

Aufgrund seines Abbauverhaltens und seiner Bioverträglichkeit ist die Nutzung von PLGA weitverbreitet. Anwendungen sind im medizinischen Bereich als Material für chirurgische Nähte oder orthopädische Fixierungsvorrichtungen zu finden. Interessant sind auch Forschungen an PLGA als Wirkstofftransportsystem (WTS). WTS stellen eine Möglichkeit dar, den Transport einer aktiven Substanz zu ihrem pharmakologischen Wirkungsort zu unterstützen, ohne sie zwingend durch kovalente Bindungen chemisch zu modifizieren. Das pharmakologisch relevante Molekül wird in

das WTS eingeschlossen. So können Eigenschaften beispielsweise die Löslichkeits- und Transporteigenschaften von Arzneistoffen verbessert werden um den Therapiererfolg zu sichern.<sup>[5]</sup>

### 3. Versuchsdurchführung

#### Ansatz

Reagenz	Molmasse M [g/mol]	Äquivalente eq.	Masse m [g]	Stoffmenge n [mol]	Volumen V [ml]
PMeOX <sub>15</sub> -OH	1300	1	0,1 g		-
Lactid	144	20			-
Glykolid	116	10			-
Zinn(II)ethylhexanoat (0,01 M in PhCl)	405	0,1			
Chlorbenzol (2 M)	112	LM	-	-	

#### Durchführung

Zunächst wird der Reaktionskolben dreimal im Vakuum ausgeheizt (Vorbereitet vom Assistenten). Alle Reagenzien werden in der Glove-Box zusammengegeben. Über einen Feststoffrichter wird der Makroinitiator, das Lactid und das Glykolid eingewogen. Anschließend wird das Chlorbenzol und die Zinn(II)ethylhexanoate-Lösung zugeben. Die Reaktion erfolgt im Ölbad bei 130 °C für 8 h. Die Reaktionslösung wird nach beenden der Reaktionszeit mit 1 ml MilliQ-Wasser gequenchet, in einer Lösung aus Methanol und Chloroform gelöst und am Rotationsverdampfer getrocknet. Der Feststoff wird einer definierten Menge an MeOH/CHCl<sub>3</sub> gelöst und im 20-fachen Überschuss eiskalten Diethylether gefällt. Anschließend wird die Lösung zentrifugiert, den Überstand verworfen und der Feststoff im Vakuum getrocknet. Abschließend wird der Feststoff in MilliQ-Wasser gelöst und lyophilisiert.

Das Produkt wird ausgewogen und mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und Differenzkalorimetrie analysiert.

#### 4. Vorbereitung

1. Vervollständigen Sie die Tabelle zur Ansatzberechnung!
2. Skizzieren Sie den Reaktionsmechanismus mit den verwendeten Reagenzien und das resultierende Blockcopolymer PMeOx-PLGA.
3. Benennen und erklären Sie mögliche Nebenreaktionen die bei der Polymerisation von Lactid und Glykolid auftreten können.
4. Welche Katalysatoren können für einen a) kationischen b) anionischen oder c) organokatalytischen Mechanismus der Ringöffnungspolymerisation verwendet werden?
5. Wie ist eine Stereokontrolle in der Ringöffnungspolymerisation möglich. Erklären Sie dies am Beispiel von Lactid.

#### Literatur

- [1] C. M. Thomas, *Chem Soc Rev* **2010**, 39, 165–173.
- [2] K. Zhang, X. Tang, J. Zhang, W. Lu, X. Lin, Y. Zhang, B. Tian, H. Yang, H. He, *Journal of Controlled Release* **2014**, 183, 77–86.
- [3] M. J. Stanford, A. P. Dove, *Chem Soc Rev* **2010**, 39, 486–494.
- [4] K. Avgoustakis, *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering, Second Edition - Four Volume Set* **2008**, 2259–2269.
- [5] S. C. Lee, Y. Chang, J. S. Yoon, C. Kim, I. C. Kwon, Y. H. Kim, S. Y. Jeong, *Macromolecules* **1999**, 32, 1847–1852.

#### Protokoll

1. Aufgabenstellung
2. Theoretischer Hintergrund
3. Durchführung mit Einwaagen
4. Auswertung:
  - NMR-Spektrum (Signale Zuordnen und Diskutieren)
  - Tg-Bestimmung diskutieren (Vgl. mit reinem PLGA, Reinem POx)
  - Ausbeute Diskussion
  - Bestimmung der Kettenlänge des PLGA-Blockes vgl. mit theoretischen Kettenlänge
5. Fehlerbetrachtung
6. Quellen