

Małgorzata Pastusiak

**BIORESORBOWALNE POLIWĘGLANY I POLI(ESTRO-WĘGLANY):
SYNTEZA, WŁAŚCIWOŚCI I PRÓBY APLIKACJI**

AUTOREFERAT ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

wykonanej pod kierunkiem

dr hab. Piotra Dobrzyńskiego, prof. PAN

w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych

Polskiej Akademii Nauk w Zabrzu

Zabrze 2012

1. WPROWADZENIE

Bioresorbowalne materiały polimerowe są przedmiotem intensywnych badań licznych ośrodków naukowych, a ich unikatowe właściwości wykorzystywane są w wielu dziedzinach medycyny oraz w farmacji. Do najważniejszych materiałów tego typu należą polimery otrzymywane na bazie L-laktydu, glikolidu, ϵ -kaprolaktonu i węglanu trimetylenu. Posiadają one szczególne cechy, takie jak biokompatybilność z tkankami organizmu i zdolność do degradacji w założonym okresie czasu do nietoksycznych produktów, łatwo następnie resorbowalnych lub usuwanych naturalną drogą z organizmu.

Główną metodą stosowaną do syntezy bioresorbowalnych poli(estro-węglanów) dla celów biomedycznych jest polimeryzacja przez otwarcie pierścienia odpowiednich cyklicznych monomerów. W tak prowadzonym procesie wymagana jest obecność inicjatora, a jego wybór jest sprawą z wielu względów niezwykle istotną. Idealny inicjator powinien zapewniać stosunkowo dużą szybkość prowadzonej reakcji i wysoką, sięgającą 100% wydajność. Prowadzony w jego obecności proces polimeryzacji powinien prowadzić do otrzymania polimerów o wysokich masach cząsteczkowych, by zapewnić odpowiednią wytrzymałość mechaniczną syntezowanych materiałów. Powinien on być również związkami nietoksycznym dla organizmu człowieka, ponieważ w trakcie etapu oczyszczania produktu często nie jest możliwe pozbycie się całej ilości wykorzystanego inicjatora. Jednocześnie, ze względów technologicznych, inicjator powinien być również związkiem trwałym w przechowywaniu i łatwym do zastosowania.

Przedmiotem badań przedłożonej rozprawy doktorskiej było opracowanie nowych metod syntezy bioresorbowalnych materiałów polimerowych z zastosowaniem niskotoksycznych związków cynku jako inicjatorów. Cynk należy do biopierwiastków biorących udział w procesach metabolicznych człowieka. Istotne jest jednak to, że poprzez odpowiedni dobór systemu inicjującego można również dokonać modyfikacji mikrostruktury łańcucha kopolimeru, co z kolei pozwala na dostosowanie i zróżnicowanie właściwości uzyskiwanych materiałów w zależności od planowanej aplikacji: implanty chirurgiczne, nośniki leków, podłoża do hodowli tkanek. Przy zastosowaniu inicjatorów takich jak związki cyrkonu, żelaza czy cyny, otrzymanie materiałów semikrystalicznych w wielu przypadkach jest trudne lub wręcz niemożliwe. Jednocześnie istnieje duże zapotrzebowanie na materiały zawierające domeny krystaliczne, powodujące polepszenie ich właściwości mechanicznych i termomechanicznych, przy równoczesnym zachowaniu dużej elastyczności. Ma to szczególne znaczenie zwłaszcza podczas formowania włókien, podłoży do hodowli komórek oraz implantów dla chirurgii tkanki miękkiej.

Procesy transestryfikacji międzycząsteczkowej, które są zależne od rodzaju zastosowanego inicjatora i zachodzą równolegle podczas kopolimeryzacji mają duży, a często decydujący wpływ

na mikrostrukturę łańcucha kopolimeru. Poprzez dobór odpowiednich związków cynku, w obecności których procesy transestryfikacji nie przebiegają tak intensywnie, jak ma to miejsce w obecności związków cyny czy cyrkonu, można otrzymać materiały polimerowe semikrystaliczne o multiblokowej strukturze łańcucha, a więc o dobrych właściwościach mechanicznych. Takie materiały mogą znaleźć potencjalne zastosowanie, jako podłoża do hodowli komórek, elastycznych połączeń nerwowych czy specjalnie dobrane nośniki leków. Pomimo licznych publikacji dotyczących zastosowania kompleksów cynku w syntezie omawianej grupy polimerów, zaznacza się brak relatywnie prostych i trwałych inicjatorów (łatwych w aplikacji ze względów technologicznych), zapewniających odpowiednią efektywność prowadzonego procesu a zarazem dobre właściwości mechaniczne otrzymanych materiałów. Dotyczy to szczególnie kopolimerów węglanu trimetylenu z laktydem czy ϵ -kaprolaktonem, a więc materiałów bardzo obiecujących do zastosowania w inżynierii tkankowej i wytwarzania implantów o wysokiej elastyczności.

Obecnie obserwowany szybki postęp medycyny wymusza konieczność otrzymywania poliestrów i poli(estro-węglanów) o nowych właściwościach mechanicznych i fizykochemicznych - „szytych na miarę”. Otrzymane w ramach badań bioresorbowalne materiały były analizowane pod względem ich przydatności w medycynie i farmacji.

2. CEL I ZAKRES PRACY

Celem przeprowadzonych badań było opracowanie nowych metod syntezy bioresorbowalnych materiałów polimerowych otrzymanych z węglanu trimetylenu, L-laktydu, ϵ -kapolaktonu oraz węglanu 2,2-dimetylotrimetylenu, przy zastosowaniu wybranych związków cynku jako inicjatorów.

Otrzymane kopolimery podlegały wstępnej ocenie ich przydatności do zastosowania jako nośniki leków oraz jako podłoża do hodowli komórek.

Celem pracy było również zbadanie mechanizmów inicjowania polimeryzacji węglanu trimetylenu i L-laktydu w obecności najbardziej efektywnych inicjatorów cynkowych.

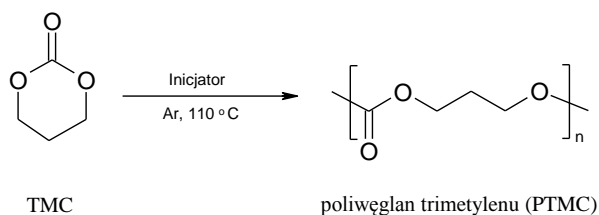
Zakres prowadzonych badań

- Synteza nowych związków cynku o dobrych właściwościach inicjujących proces polimeryzacji węglanu trimetylenu i jego kopolimeryzacji z L-laktydem lub ϵ -kapolaktonem czy węglanem 2,2-dimetylotrimetylenu.
- Synteza monomeru: 2,2-dimetylotrimetylenu.
- Zastosowanie szeregu związków cynku jako inicjatorów polimeryzacji węglanu trimetylenu.
- Wybór najefektywniejszych układów inicjujących na podstawie przebiegu polimeryzacji węglanu trimetylenu oraz zastosowanie ich do dalszych badań dotyczących kopolimeryzacji węglanu trimetylenu z L-laktydem lub ϵ -kapolaktonem czy węglanem 2,2-dimetylotrimetylenu.
- Określenie mikrostruktury i właściwości fizykochemicznych otrzymanych materiałów polimerowych. Badanie wpływu rodzaju zastosowanego inicjatora i warunków syntezy na mikrostrukturę łańcucha otrzymywanego kopolimeru oraz na właściwości mechaniczne i termomechaniczne.
- Przeprowadzenie badań aplikacyjnych wybranych materiałów polimerowych, wstępne określenie ich przydatności w formowaniu nośników leków, podłoży do hodowli komórek (chondrocytów).

3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ

3.1. Polimeryzacja węglanu trimetylenu w obecności niskotoksycznych związków jako inicjatorów

Polimeryzację z otwarciem pierścienia (z ang. *ROP*) cyklicznego węglanu trimetylenu (TMC) prowadziłam stosując jako inicjatory tej reakcji acetyloacetoniany niskotoksycznych metali, takie jak: Mg, Ca, Fe, Zn oraz inne związki cynku. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w tabeli 3.1.1. Polimeryzacja TMC prowadzona była zasadniczo w stopie, w temperaturze 110 °C z zachowaniem stosunku molowego monomer/ inicjator równym 800:1.



Schemat 3.1.1. Reakcja otrzymywania poliwęglanu trimetyleny (PTMC)

Tabela 3.1.1. Polimeryzacja TMC prowadzona w stopie w 110 °C, M/ I = 800: 1.

Lp.	Inicjator	Czas [h]	Konwersja [%]	^a M _n [kDa]	^b M _n PTMC [kDa]	^c M _n ^{teor} [kDa]	M _w / M _n	η _{zr} [dL/g]	T _g [°C]
1	Zn(acac) ₂ x H ₂ O	0,1	100	100	77	81,6	2,0	1,95	-12,6
2	ZnEtOEt	0,17	100	128	98,8	81,6	2,1	2,32	-12,2
3	ZnEtOiPr	0,5	100	84	64,7	81,6	2,0	1,66	-
4	Fe(acac) ₃	5	96	93,0	71,6	78,3	1,9	0,48	-12,6
5	Zn(Oct) ₂	2,5	100	470	361,8	81,6	1,9	6,43	-
6	Zn(acac) ₂ anhydr.	1	96	221	169,9	78,3	2,1	3,06	-
7	Ca(acac) ₂	48	99	34,1	26,3	80,8	1,6	0,82	-17,3
8	Mg(acac) ₂	48	72	25,4	19,6	56,5	1,5	0,74	-17,8
9	Sn(oct) ₂ [*]	72	100	320	-	-	1,8	4,3	-17

^aM_n - liczbowo średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, ^bM_n PTMC - liczbowo średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC, na podstawie równania Mark-Houwink'a dla PTMC, ^cM_n^{teor} - masa molowa wyznaczona na podstawie równania: $M_n = \frac{[\eta]_{TMC} \cdot [M] \cdot 102}{100} \times \text{konwersja } \%$, M_w/ M_n - współczynnik dyspersji, wyznaczony metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, η_{zr} - lepkość zredukowana, wyznaczona w HFIP, w temp. 25 °C, stężenie c = 2 g/dL, T_g - temperatura zeszklenia, Sn(oct)₂^{*} - dane literaturowe dotyczące PTMC otrzymanego z zastosowaniem Sn(oct)₂ jako inicjatora, polimeryzacja prowadzona w stopie w 130 °C [1]

Spośród badanych związków, najefektywniejszymi inicjatorami polimeryzacji węglanu trimetyleny okazały się związki cynku; jednowodny acetyloacetonian cynku i etyloetoksy cynk (tabela 3.1.1, poz. 1, 2). Polimeryzacja z udziałem tych inicjatorów przebiegała z relatywnie bardzo dużą szybkością w porównaniu z analogiczną polimeryzacją TMC prowadzoną w obecności oktanianu cyny – Sn(oct)₂. Praktycznie całkowitą konwersję węglanu trimetyleny w przypadku zastosowania, jako inicjatora jednowodnego acetyloacetonianu cynku uzyskano po 6 minutach, etyloetoksy cynku po 10 minutach, natomiast w przypadku oktanianu cyny proces ten wymagał

72 godzin [1].

W obecności takich inicjatorów jak: etyloizopropanolan cynku (II) (ZnEtOiPr), acetyloacetonian żelaza $\text{Fe}(\text{acac})_3$, oktanian cynku $\text{Zn}(\text{oct})_2$, bezwodny acetyloacetonian cynku $\text{Zn}(\text{acac})_2$ (tabela 3.1.1, poz. 3, 4, 5, 6) polimeryzacja TMC przebiegała znacznie wolniej.

Otrzymane homopolimery TMC charakteryzowały się wysokimi liczbowo średnimi masami molowymi oraz umiarkowaną ich dyspersją. W większości przypadków (oprócz reakcji inicjowanych związkami wapnia i magnezu) zależność wzrostu masy molowej poliwęglanu trimetylenu od konwersji monomeru była prostoliniowa, co sugeruje, iż charakter badanej polimeryzacji zgodny jest z modelem polimeryzacji „pseudożyjącej”.

Otrzymane masy molowe homopolimerów, w przypadku stosowania jednowodnego $\text{Zn}(\text{acac})_2$ i ZnEtOEt były bardzo zbliżone do mas teoretycznych, wyliczonych przy założeniu propagacji łańcucha przebiegającej na tylko jednym centrum wzrostu. Wyższa od teoretycznej, liczbowo średnia masa molowa poliwęglanów, którą zaobserwowano w przypadku stosowania niektórych inicjatorów cynkowych (oktanianu cynku i bezwodnego acetylacetonianu cynku) związana była najprawdopodobniej z mniejszą ilością powstałych centrów aktywnych, niż wynikałoby to teoretycznie z ilości wprowadzonego inicjatora. Wiadomo bowiem, że bezwodny $\text{Zn}(\text{acac})_2$ w przeciwieństwie do uwodnionej formy tego związku, charakteryzuje się dość złożoną budową trzyrdzeniową [2-4]. Znacznie wyższa liczbowo średnia masa molowa poliwęglanu trimetylenu, otrzymanego z udziałem tego związku, niż to wynikało z obliczeń, świadczy o tym, że nie wszystkie atomy cynku tego złożonego kompleksu biorą czynny udział w inicjowaniu i propagacji łańcucha poliwęglanu. Przyczyną tego zjawiska nie jest proces wcześniejszego zakańczania propagacji części łańcuchów, ponieważ na żadnym etapie polimeryzacji prowadzonej w obecności wymienionych inicjatorów na chromatogramach GPC nie zaobserwowano obecności niskocząsteczkowych frakcji.

Na termogramach DSC otrzymanych poliwęglanów trimetylenu nie zaobserwowano ciepła topnienia, nawet w przypadku poliwęglanów o bardzo wysokiej masie molowej. Świadczy to o tym, że są one polimerami amorficznymi.

3.2. Badanie mechanizmu polimeryzacji TMC w obecności $\text{Zn}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O}$

W celu wyjaśnienia mechanizmu inicjowania badanej polimeryzacji TMC, przeprowadzono serię reakcji modelowych, zmieniając skład wyjściowej mieszaniny reakcyjnej (stosunek molowy $\text{Zn}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O} : \text{TMC}$ jak; 1:1, 1:3, 1:10 i 1:15) (tabela 3.2.1). Reakcje prowadzone były w roztworze bezwodnego benzenu, w temperaturze 70 °C, aby zapewnić stabilność kompleksu $\text{Zn}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O}$. Po zakończeniu reakcji bezwodny benzen oddestylowano pod próżnią,

a otrzymane produkty obecne w części stałej jak i w oddestylowanym roztworze benzenowym analizowano następnie za pomocą spektroskopii NMR i FTIR.

Tabela 3.2.1. Zależność składu mieszaniny reakcyjnej od stężenia grup acetyloacetonianowych, nienasyconych wiązań, długości łańcucha węglanowego otrzymanych produktów

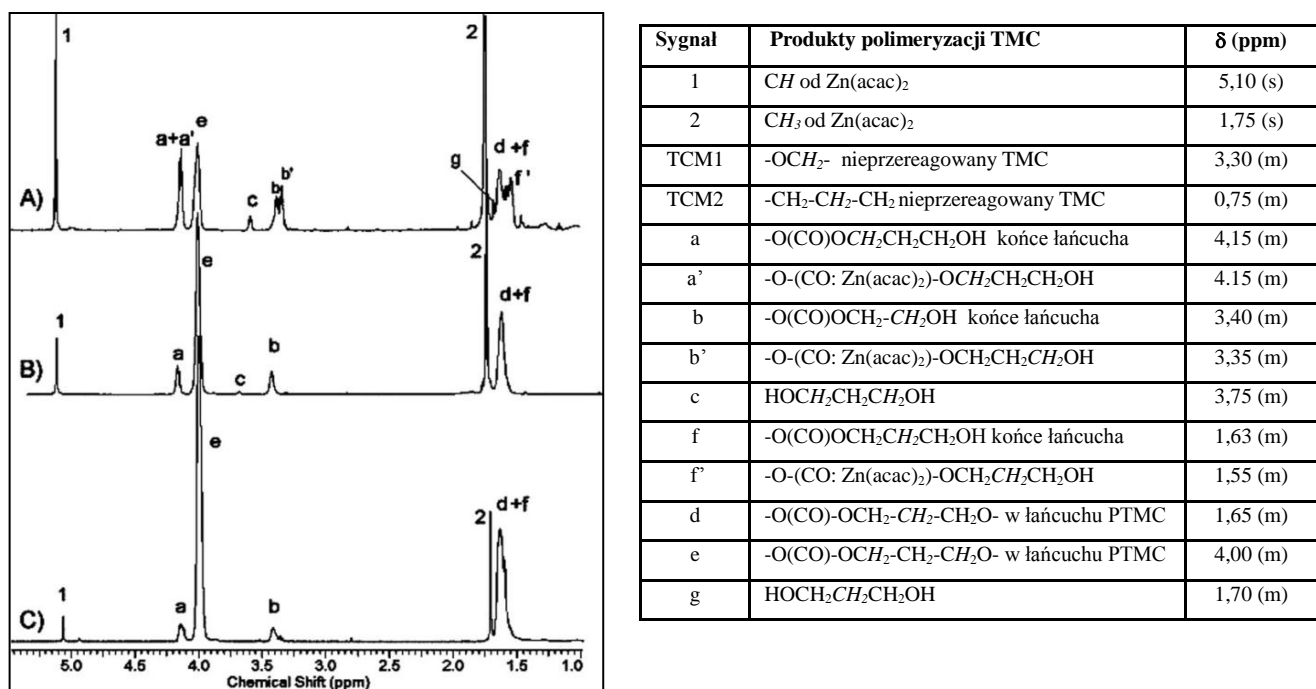
Lp.	M/ I	Konwersja [%]	C_{acac}^0 [%]	C_{acac}^k [%]	C_{acac}^t [%]	C_{chain}	V_{CO_2} [cm ³]
1	1	~100	66.7	66.7	50	1.0	-
2	3	~100	40.0	38.1	25	1.9	20
3	10	~100	16.7	16.6	9.1	8.5	22
4	15	~100	11.8	9.4	6.3	15.9	20
5	50	~100				56 *	-
						48 **	

Konwersja- konwersja TMC, C_{acac}^0 - początkowa zawartość grup acetyloacetonianowych = $[acac]^0 / ([acac]^0 + [TMC])$, C_{acac}^k - zawartość grup acetyloacetonianowych w otrzymanym kompleksie = $[acac] / ([acac] + [TMC])$, C_{acac}^t - teoretycznie wyznaczona zawartość grup acetyloacetonianowych w otrzymanej mieszaninie, gdyby jeden ligand uległ zmianie, C_{chain} - średnia liczba jednostek węglanowych = $[CH_2 \text{ sygnał e} / 2] / [CH_2 \text{ sygnał a}]$, V_{CO_2} - ilość wydzielonego CO₂ (warunki normalne) wyznaczona na 1 mmol zastosowanego Zn(acac)₂ x H₂O, * - wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, ** - wyznaczona na podstawie pomiarów grup OH przy założeniu występowania dwóch grup OH w łańcuchu

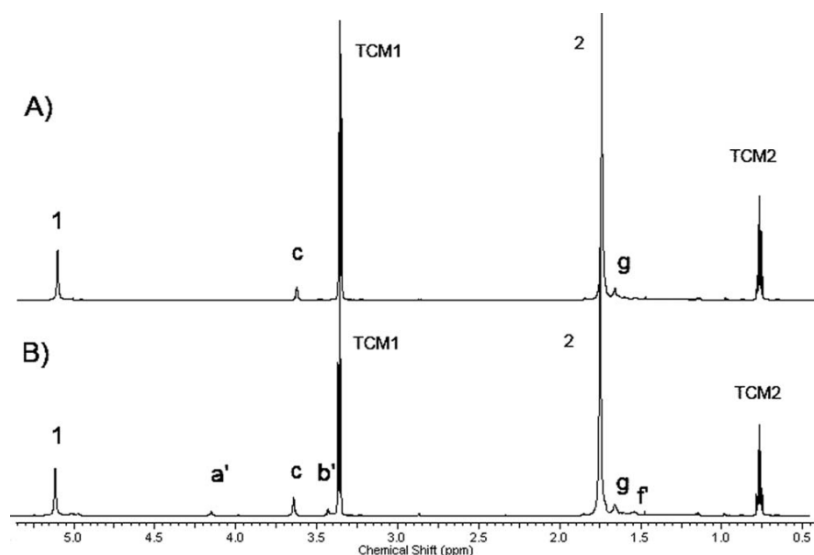
Spektrogramy ¹H NMR otrzymanych związków, powstałych w wyniku prowadzonej reakcji przedstawia rys. 3.2.1. Na otrzymanych widmach produktów reakcji zaobserwowano, że zarówno przesunięcia chemiczne jak i intensywność wyjściowych sygnałów grup CH i CH₃ ligandów acetyloacetonianowych (sygnały 1, 2) nie uległy zmianie. Przeprowadzone wyliczenia (tabela 3.2.1) wykazały, iż w finalnym produkcie wciąż pozostawały obydwa ligandy acetyloacetonianowe. Stabilność ligandów acetyloacetonianowych została także potwierdzona poprzez analizę benzenowego destylatu, w którym nie stwierdzono obecności ewentualnie uwolnionego acetyloacetonu - Hacac.

Szczegółowa analiza spektrogramu NMR produktu otrzymanego w reakcji 1 mola acetyloacetonianu cynku z 1 molem TMC (rys. 3.2.1 A) wykazała oprócz sygnałów wspomnianych grup acetyloacetonianowych (sygnał 1 i 2) obecność serii sygnałów, które pochodziły od utworzonych produktów, powstałych w wyniku prowadzonej reakcji otwarcia pierścienia TMC. Należą do nich sygnały protonów grup CH₂ tworzącego się łańcucha polimerowego, których intensywność rosła wraz z wzrostem stosunku M/ I (rys. 3.2.1, sygnały e i d).

W celu ułatwienia przypisania sygnałów odpowiednim grupom przeprowadzono dodatkowe badania, rejestrując przebieg polimeryzacji TMC w obecności jednowodnego acetyloacetonianu cynku (II) (przy M/I=1:1) bezpośrednio podczas pomiaru NMR. Pomiary wykonywano w deuterowanym benzenie zawierającym niskie stężenie obu związków, w temperaturze pokojowej, a więc w warunkach znacznie spowalniających badaną reakcję.



Rys. 3.2.1. Widma 1H NMR (w deuterowanym benzenie) produktów reakcji $Zn(acac)_2 \times H_2O$ z TMC i ich przesunięcia chemiczne w stosunku molowym substratów jak; A) – 1:1, B) – 1:10, C) 1:15.

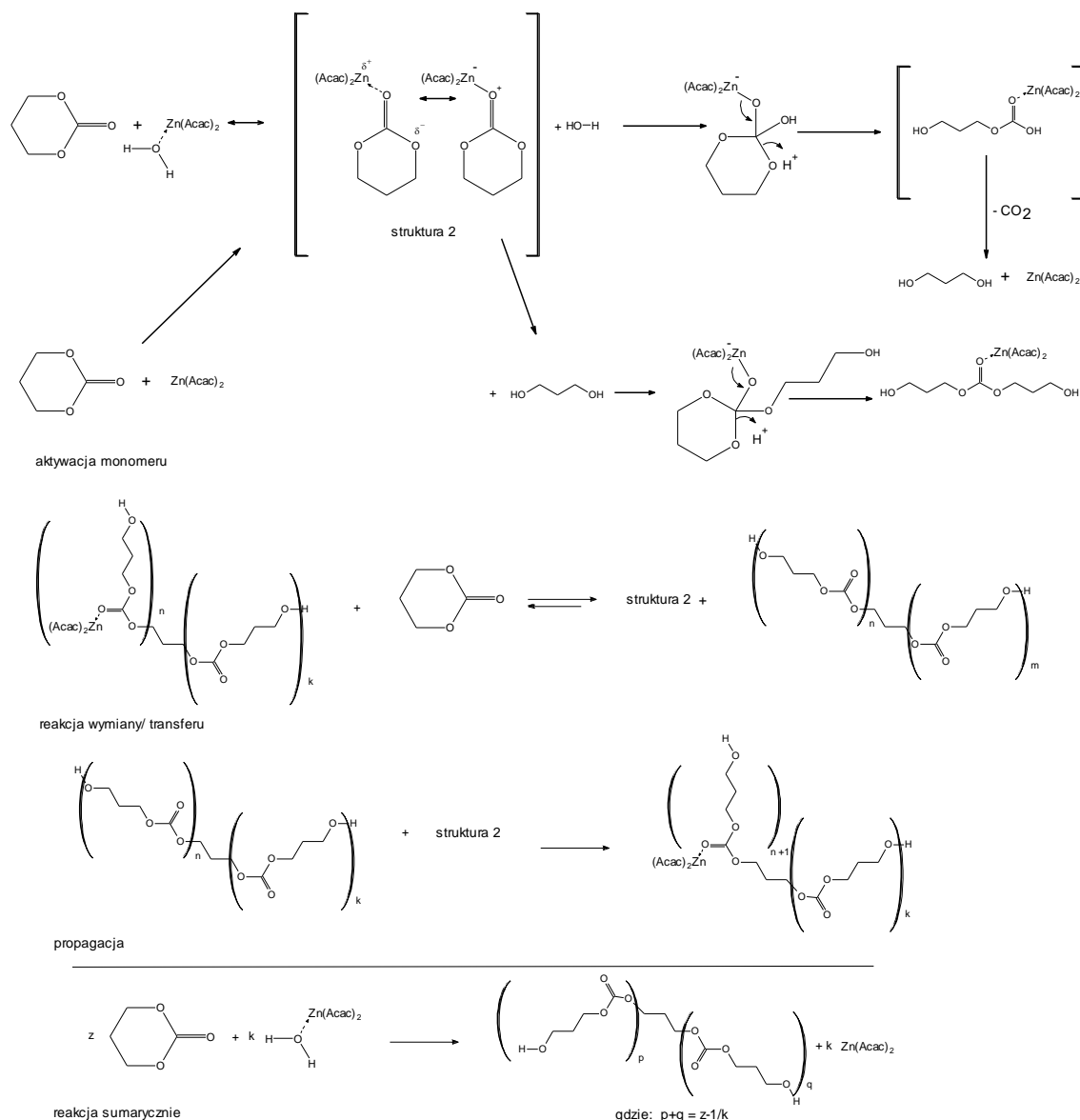


Rys. 3.2.2. Widma 1H NMR (w benzenie- d_6) produktów reakcji $Zn(acac)_2 \times H_2O$ z TMC w stosunku molowym substratów I/ M jak 1:1, w temperaturze $25^\circ C$ po okresie (A) 2 h i (B) 4 h.

W początkowej fazie reakcji (do 2h) zaobserwowano powstawanie dwóch słabych sygnałów multipletowych o różnej intensywności (rys. 3.2.2 A, sygnały c i g). W oparciu o badania NMR, prowadzone w identycznych warunkach dla serii standardów, pojawiające się sygnały przyporządkowano do protonów grupy CH_2 cząsteczki glikolu propylenowego. Te obserwacje sugerowały, że produktem reakcji na etapie początkowym był glikol propylenowy, który z kolei musiał powstawać w wyniku dekarboksylacji cząsteczki TMC. Zaobserwowane doświadczalnie

wydziałanie się CO₂ zdecydowanie potwierdza proponowany pierwszy etap polimeryzacji TMC. Dopiero w następnej fazie reakcji, po kolejnych 2 godzinach, zaobserwowano pojawienie się sygnałów związanych ze wzrostem łańcucha węglanowego (rys. 3.2.2 B, sygnały a', b' i f').

Na podstawie przeprowadzonych badań i szczegółowej analizy otrzymanych widm NMR i FTIR zaproponowano mechanizm inicjowania tej polimeryzacji, przedstawiony na schemacie 3.2.1.



Schemat 3.2.1. Proponowany mechanizm polimeryzacji TMC, katalizowany jednowodnym acetyloacetonianem cynku (II)

Proponowany mechanizm inicjowania reakcji polimeryzacji TMC, jak i propagacji łańcucha jest mechanizmem polimeryzacji na drodze aktywowania monomeru, bardzo podobnym do opisanej wcześniej reakcji polimeryzacji TMC katalizowanej solami metali, przy udziale alkoholi [7] czy katalizowanej kwasami protonowymi i alkoholami [8].

Pierwszym etapem badanego procesu było powstanie adduktu: $Zn(acac)_2 \times TMC$, w wyniku koordynacji cząsteczki węglanu do metalu centralnego poprzez utworzenie wiązania donorowego wolnych par elektronowych tlenu karbonylowego tego związku. Reakcja ta przebiegała z uwolnieniem słabo skoordynowanej cząsteczki wody, analogicznie do reakcji tworzenia kompleksów $Zn(acac)_2$ z innymi opisanymi wcześniej cząsteczkami organicznymi zawierającymi silnie donorowe ugrupowania jak: aminy, oxazoliny czy ketony [9-11].

Powstały na tej drodze addukt (schemat 3.2.1, struktura 2) nie był możliwy do wydzielenia i scharakteryzowania, ze względu na bardzo dużą szybkość reakcji następczych. Addukt ten bardzo szybko ulegał reakcji z uwolnioną cząsteczką wody, co prowadziło do otwarcia pierścienia węglanowego TMC i utworzenia nietrwałej pochodnej kwasu węglowego, ulegającej również szybkiej dekarboksylacji z wydzieleniem CO_2 i z utworzeniem glikolu propylenowego. W wyniku tych reakcji następowało jednocześnie odtworzenie kompleksu $Zn(acac)_2$. Proces uwalniania dwutlenku węgla zachodził zgodnie ze spodziewaną stechiometrią, co udowodniono poprzez pomiar objętości wydzielającego się gazu. Ilość moli wydzielonego gazu była praktycznie taka sama jak ilość moli zastosowanego jednowodnego acetyloacetonianu cynku, niezależnie od ilości TMC znajdującej się w wyjściowej mieszaninie reakcyjnej (tabela 3.2.1, poz. 2-4). Badania 1H NMR również potwierdziły obecność sygnałów, które przyporządkowano sygnałom glikolu propylenowego w widmie otrzymanych mieszanin reakcyjnych (rys. 3.2.2 -A, sygnał c, g).

Powstały w tej reakcji kompleks acetyloacetonianu cynku reagował z następną cząsteczką monomeru TMC, w obecności utworzonego glikolu zgodnie z przedstawionym schematem 3.2.1, co w rezultacie prowadziło do powstania liniowej pochodnej węglanowej, już trwałej, zakończonej grupami hydroksylowymi, skoordynowanej z atomem cynku kompleksu acetyloacetonianowego poprzez karbonylowy tlen grupy węglanowej.

Koordynacja powstałej na tej drodze oligomerycznej cząsteczki do cynku (poprzez tlen grupy karbonylowej obecny w tworzącym się łańcuchu) była na tyle słaba, iż przebiegała reakcja wymiany/ transferu z następną cząsteczką monomeru TMC. Powodowało to w rezultacie odtworzenie aktywnej struktury 2 tego cyklicznego związku (co wiąże się z obserwowanym zanikiem sygnałów b' i f'), zdolnej do ponownej reakcji z końcowymi grupami hydroksylowymi tworzącymi się cząsteczek oligomerycznych.

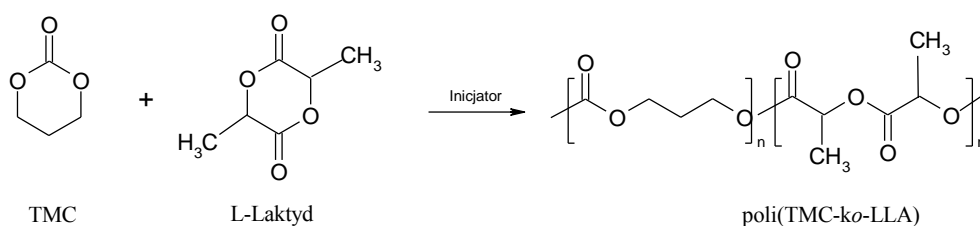
Taki przebieg mechanizmu polimeryzacji cyklicznego TMC został również potwierdzony przy pomocy spektroskopii FTIR w podczerwieni.

Przeprowadzone w dalszej kolejności modelowe badania polimeryzacji TMC w roztworze benzenu i katalizowanej uwodnionym $Zn(acac)_2$ (tabela 3.2.1, poz. 5) wykazały, że proces ten przebiegał w relatywnie krótkim czasie i miał charakter polimeryzacji żyjącej. Prowadzona reakcja była znacznie szybsza od większości tego typu reakcji ROP przebiegających na drodze insercyjno-koordynacyjnej, co również świadczy o jej jonowym charakterze. Otrzymano polimer z sięgającą 100% wydajnością.

Zaproponowany mechanizm tłumaczy zaobserwowaną w trakcie prowadzenia prac laboratoryjnych, stosunkowo wysoką odporność acetyloacetonianu cynku na zanieczyszczenia monomeru, szczególnie na obecność wody. Decyduje o tym zjawisko selektywnej aktywacji monomeru.

3.3. Kopolimeryzacja węglanu 1,3-trimetyleny z L-laktydem z udziałem związków cynku jako inicjatorów

Szereg reakcji kopolimeryzacji węglanu trimetyleny z L-laktydem (o zawartości 40% mol TMC) przeprowadziłam przy zastosowaniu wybranych związków cynku, jako inicjatorów. Reakcje prowadzone były w stopie, w temperaturze 120°C. Wyniki tych kopolimeryzacji zostały przedstawione w tabeli 3.3.1.



Schemat 3.3.1. Reakcja otrzymywania kopolimeru węglanu trimetyleny z L-laktydem

Tabela 3.3.1. Kopolimeryzacja TMC z L-laktydem (40% mol TMC : 60% mol LA) prowadzona w $t=120$ °C, przy $M/I = 800: 1$

Lp	Inicjator	TMC ⁰ [% mol.]	Temp. [°C]	Czas [h]	Konw. [%]	TMC ^N [% mol]	M_n [kDa]	D	η_{sp} [dL/g]	L_{LA}	L_T	R
1	ZnEtOEt	40	120	10	95	39	95	1,8	1,44	6,2	3,9	0,32
2	ZnEtOEt	40	180	1	96	41	74,3	1,76	-	5,5	5,4	0,36
3	ZnEtOiPr	40	120	6	93	37	88	1,9	1,31	6,5	3,7	0,31
4	$Zn(acac)_2 \times H_2O$	40	120	72	96	40	44	1,5	0,73	6,4	3,9	0,29
5	$Zn(acac)_2 \times H_2O$	40	180	1,5	97	40	45	1,8	0,79	4,5	3,0	0,40
6	$Zn(acac)_2$ anhydr.	40	120	72	94	39	57,6	1,7	0,81	7,7	4,7	0,21
7	$Zn(oct)_2$	40	120	72	97	39	13,5	1,86	0,45	6,0	3,9	0,35

TMC⁰ - zawartość węglanu w mieszaninie reakcyjnej, **Konwersja** - konwersja monomerów, TMC^N - zawartość węglanu w kopolimerze, M_n - liczbowo średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, $D=M_w/M_n$ - dyspersja mas molowych, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, η_{sp} - lepkość zredukowana, wyznaczona w HFIP w temp. 25 °C, stężenie $c = 2$ g/dL, L_{LA} , L_T - średnia długość bloków laktydylowego, węglanowego, $R=L/L$ - współczynnik randomizacji łańcucha (beźładność łańcucha),

Podczas prowadzenia kopolimeryzacji węglanu trimetylenu z L-laktydem, niezależnie od rodzaju zastosowanego inicjatora, nie było możliwe osiągnięcie stopnia konwersji przekraczającej 95-97%.

Kopolimeryzacja prowadzona przy zastosowaniu etyloalkoholanów cynku jako inicjatorów, przebiegała z dużą szybkością, a otrzymane kopolimery charakteryzowały się wysokimi masami molowymi (tabela 3.3.1, poz. 1, 3). W porównaniu do tej reakcji, wyraźne obniżenie zarówno szybkości reakcji jak i końcowej masy molowej kopolimerów węglanu trimetylenu z laktydem, zaobserwowano w przypadku zastosowania pozostałych inicjatorów, a zwłaszcza przy stosowaniu bezwodnego $Zn(acac)_2$ i oktanianu cynku (tabela 3.3.1, poz. 6, 7).

W obecności jednowodnego acetyloacetonianu cynku (II) szybkość reakcji, jak i końcowe masy molowe produktu były bardzo zbliżone do tych otrzymanych podczas kopolimeryzacji inicjowanej bezwodnym acetylacetonianem cynku (II). Nie potwierdziła się w tym przypadku na podstawie obserwowanej wcześniej homopolimeryzacji TMC, wyjątkowa szybkość i wydajność tej reakcji. Nawet mała ilość komonomeru L-laktydu w startowej mieszaninie reakcyjnej (znacznie poniżej 5% mol.) powodowała zupełnie inny przebieg badanej reakcji oraz obniżenie średnich mas molowych syntezowanych kopolimerów. Dalsze zwiększanie zawartości laktydu w kopolimerze obniża szybkość reakcji już tylko nieznacznie, co sugeruje odmienny mechanizm inicjowania i przebiegu tak prowadzonej kopolimeryzacji.

Monomodalny rozrzut mas molowych kopolimerów TMC/ laktyd otrzymanych z udziałem najefektywniejszych inicjatorów: jednowodnego acetyloacetonianu cynku oraz etyloetoksy cynku świadczy o tym, że reakcje uboczne typu „back-biting” czy reakcje przeniesienia łańcucha nie towarzyszyły tej reakcji.

Z przeprowadzonych badań wynika, że mikrostruktura otrzymanych kopolimerów tylko w niewielkim stopniu zależy od rodzaju zastosowanego inicjatora cynkowego (tabela 3.3.1). Co ważne, średnie długości bloków laktydylowych i węglanowych wszystkich otrzymanych kopolimerów są wyraźnie większe niż w analogicznych kopolimerach otrzymanych wcześniej z zastosowaniem inicjatora cynowego czy cyrkonowego [12], [13].

Wyznaczono współczynniki bezładności łańcucha $R=L^R/L$, gdzie: L^R to średnia długość bloków w łańcuchu kompletnie zrandomizowanym zgodnie ze statystyką Bernoulliego, a L to średnia długość tego bloku w badanym polimerze. Otrzymana wartość R około 0,3; wskazuje na małą bezładność łańcucha i jego wyraźną budowę multiblokową.

Kopolimeryzacja węglanu trimetylenu z laktydem prowadzona w wyższej temperaturze, w 180 °C, w obecności najefektywniejszych inicjatorów: etyloetoksy cynku i jednowodnego acetyloacetonianu cynku przebiegała stosunkowo szybko. Wysoką konwersję monomerów w przypadku kopolimeryzacji inicjowanej etyloetoksy cynkiem uzyskano po 1 godzinie,

a $\text{Zn}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ po ok. 1,5 godzinie (tabela 3.3.1, poz. 2, 5). Jednak w przypadku kopolimerów TMC/ L-laktyd otrzymanych w obecności etyloetoksy cynku zaobserwowano nieznaczne obniżenie masy molowej w porównaniu do masy kopolimeru otrzymanego w niższej temperaturze. Jest to najprawdopodobniej spowodowane zjawiskiem degradacji termicznej powstającego produktu, wcześniej obserwowanej dla homopolimeru TMC, towarzyszącej również tej kopolimeryzacji. Podwyższenie temperatury reakcji do około 180 °C w obu przypadkach, na skutek intensyfikacji procesów transestryfikacji międzycząsteczkowej, prowadziło jedynie do nieznacznego zwiększenia bezładności łańcucha i skrócenia średniej długości mikrobloków laktydylowych i węglanowych.

Na widmach węglowych kopolimerów TMC/ L-laktyd otrzymanych z udziałem inicjatorów cynkowych nie stwierdzono obecności sygnałów związanych z istnieniem w łańcuchu kopolimerów krótkich sekwencji typu TLT, a które obserwowano w dużej ilości, w analogicznych kopolimerach otrzymanych z udziałem acetyloacetonianu cyrkonu (IV). Brak tych sekwencji świadczy o tym, że kopolimeryzacji TMC/ LA prowadzonej w obecności inicjatorów cynkowych, praktycznie nie towarzyszy reakcja transestryfikacji drugiego stopnia, która jest odpowiedzialna za szybką redukcję średniej długości bloków i wzrost stopnia bezładności łańcucha.

Z powyższych obserwacji wynika, iż zastosowanie inicjatorów cynkowych pozwala otrzymywać kopolimery L-laktydu z węglanem trimetylenu o multiblokowej budowie łańcucha, a przez to o właściwościach odmiennych od właściwości analogicznych kopolimerów otrzymywanych z udziałem inicjatorów cyrkonowych czy cynowych.

Na termogramach otrzymanych kopolimerów TMC/ L-laktyd o różnym składzie stwierdzono istnienie wyraźnych endoterm topnienia faz, typowe dla polilaktydu oraz egzotermi krystalizacji. Jak można było przewidzieć, wraz ze wzrostem zawartości jednostek węglanowych w kopolimerze zaobserwowano stopniowe obniżanie się temperatury zeszklenia (T_g), temperatury topnienia (T_m) oraz stopnia krystaliczności, co związane jest ze stwierdzoną amorficzną naturą poliwęglanu trimetylenu. Otrzymane kopolimery, a zwłaszcza te syntezowane z udziałem jednowodnego acetylacetonianu cynku (II) wykazywały jednak krystaliczność nawet przy niewielkiej zawartości laktydylu, znacznie poniżej 30% mol. Fakt ten był dość zaskakujący, ponieważ amorficzne kopolimery otrzymane z zastosowaniem oktanianu cyny otrzymywano przy wyraźnie wyższej zawartości laktydylu (45-50% mol.) [14-15]. Otrzymane przez mnie kopolimery charakteryzowały się znacznie większym stopniem krystaliczności w porównaniu do analogicznych otrzymywanych z udziałem inicjatora cynowego czy cyrkonowego. Szczególnie widać to w przypadku zastosowania jako inicjatora kopolimeryzacji $\text{Zn}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O}$. Nawet podczas pomiaru drugiego przebiegu, kopolimery zawierające ok. 40% laktydylu prezentowały mimo wszystko zdolność do krystalizacji.

3.4. Badanie mechanizmu polimeryzacji L-laktydu w obecności $Zn(acac)_2 \times H_2O$

Kolejnym celem prowadzonych badań było sprawdzenie czy podczas polimeryzacji L-laktydu, inicjowanej jednowodnym acetyloacetonianem cynku (II), mechanizm inicjowania polimeryzacji, jak i samego wzrostu łańcucha jest w rzeczywistości odmienny od przebiegu homopolimeryzacji TMC. A jeśli tak, czy jest analogiczny do mechanizmu polimeryzacji laktydu z udziałem kompleksu acetyloacetonianu cyrkonu (IV) [20]. Ze względu na to, że jednowodny acetyloacetonian cynku (II) jest kompleksem jednordzeniowym [21] w przeciwieństwie do bezwodnego acetyloacetonianu cynku (II), mechanizm taki wydawał się być bardzo prawdopodobny.

W celu wyjaśnienia mechanizmu inicjowania polimeryzacji ROP L-laktydu z zastosowaniem jednowodnego acetyloacetonianu cynku (II) przeprowadzono serię reakcji modelowych. Reakcje te prowadzono w roztworze bezwodnego benzenu, co eliminowało praktycznie możliwość dodatkowego efektu kompleksowania metalu centralnego poprzez zastosowany w reakcjach rozpuszczalnik. Reakcję prowadzono w relatywnie niskiej temperaturze (60 °C), która zapewniała stabilność kompleksu $Zn(acac)_2 \times H_2O$ [22]. Trwałość tą w warunkach prowadzonej reakcji potwierdziły również moje wstępne obserwacje.

W celu wyjaśnienia początkowego etapu formowania aktywnego kompleksu cynku, będącego inicjatorem badanej polimeryzacji laktydu wykonano serię próbek, zmieniając skład wyjściowej mieszaniny reakcyjnej (stosunek molowy L-laktyd/ $Zn(acac)_2$ jak 1:1, 5:1 i 15:1) (tabela 3.4.1, poz. 1-3). Otrzymane produkty obecne w części stałej jak i w oddestylowanym roztworze benzenu analizowano szczegółowo za pomocą spektroskopii NMR i FTIR.

Spektrogramy 1H NMR otrzymanych kompleksów cynku, powstałych w prowadzonej reakcji przedstawiono na rys. 3.4.1.

Tabela. 3.4.1. Zależność składu mieszaniny reakcyjnej od stężenia grup acetyloacetonianowych, nienasyconych wiązań, długości łańcucha laktydylowego otrzymanych produktów

Lp.	M/I	Czas [h]	Konwersja [%]	C^0_{acac} [%]	C^k_{acac} [%]	C^t_{acac} [%]	$C_{CH_3(s)}$ [%]	$C^t_{CH_3(s)}$ [%]	C_{chain}
1	1	24	~100	66.7	52	50	48	50	0.1
2	5	24	~100	28.6	14	16.7	18	16.7	4
3	15	36	~99	11.8	~2	6.3	9	6.3	16
4	50	96	69	-	-	-	-	-	38 lub 36*
5	800	72	87	-	-	-	-	-	562*

poz. 1-4 – oligomeryzacja prowadzona w benzenie w temp. 60 °C, **poz. 5** – polimeryzacja laktydu prowadzona w stopie w temp. 130 °C,

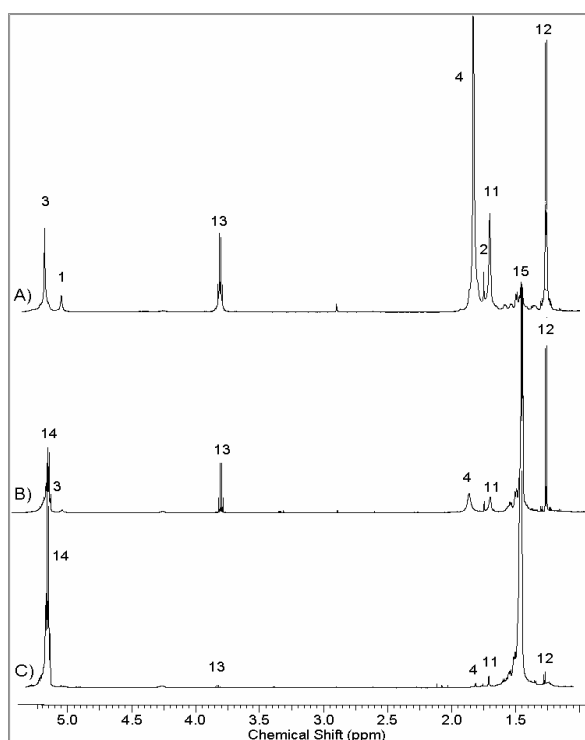
Konwersja – konwersja laktydu, C^0_{acac} – początkowa zawartość grup acetyloacetonianowych = $[acac]^0 / ([acac]^0 + [laktyd])$, C^k_{acac} – zawartość grup acetyloacetonianowych w otrzymanym kompleksie = $[acac]^k / ([acac]^k + [laktyd])$, C^t_{acac} – teoretycznie wyznaczona zawartość grup acetyloacetonianowych w otrzymanym kompleksie, gdyby jeden ligand uległ zmianie, $C_{CH_3(s)}$ – zawartość grup CH_3 (w pobliżu wiązań nienasyconych) w deprotonowanym laktydzie i ligandach laktydu = $[sygnał\ 11] / ([sygnał\ 11] + [sygnał\ 12] + \frac{1}{2}[sygnał\ 15])$, $C^t_{CH_3(s)}$ – teoretycznie wyznaczona zawartość grup CH_3 (w pobliżu wiązań nienasyconych) w deprotonowanym laktydzie i ligandzie laktydu, gdyby jeden ligand uległ zmianie, C_{chain} – średnia liczba jednostek laktydylowych, obliczona gdyby wzrost łańcucha odbywał się na jednym ligandzie = $\frac{1}{2} [CH_3(d)\ sygnał\ 15] / [CH_3(s)\ sygnał\ 11]$, lub wyznaczone metodą GPC (*)

W przypadku wszystkich prowadzonych reakcji $Zn(acac)_2 \times H_2O$ z L-laktydem, w otrzymanym benzenowym destylacie stwierdzono obecność wolnego acetyloacetonu Hacac, na podstawie obecności charakterystycznych sygnałów przyporządkowanych formie enolowej i ketonowej tego związku. Ponadto na spektrogramie 1H NMR produktów reakcji 1 mola uwodnionego acetylacetonianu cynku (II) z 1 molem L-laktydu (rys. 3.4.1 A) zaobserwowano wyraźny spadek intensywności sygnałów protonów pochodzących od ligandu acetyloacetonianu, w stosunku do odpowiednich sygnałów wyjściowego kompleksu jednowodnego $Zn(acac)_2$.

Szczegółowa analiza otrzymanych widm pozwoliła na przypisanie powstałych sygnałów odpowiednim grupom chemicznym powstałych związków (rys. 3.4.1).

Pomocne w odpowiedniej interpretacji otrzymanych widm okazały się wcześniejsze dane opublikowane w pracach dotyczących opisu podobnych kompleksów cyrkonu [20].

W badanych reakcjach acetyloacetonianu cynku (II) (rys. 3.4.1) podobnie jak i we wcześniej badanej reakcji laktydu z acetyloacetonianem cyrkonu (IV) obok typowych dla grup CH_3 laktydu sygnałów dubletowych (sygnał 12), nieco tylko przesuniętych w stosunku do sygnałów CH_3 wyjściowego monomerycznego laktydu (sygnał 10) zaobserwowano powstanie singletowego sygnału 11 protonów grup CH_3 przereagowanego laktydu, które świadczą o przebiegającej deprotonacji laktydu (brak sprzężenia z protonem grupy CH świadczy o braku protonu w sąsiedztwie tej grupy).



Sygnał	Produkty polimeryzacji L-laktydu	δ (ppm)
1	CH od $Zn(acac)_2$	5,05 (s)
2	CH_3 od $Zn(acac)_2$	1,75 (s)
3	CH od acac w kompleksie $Zn(acac)Lac$	5,17 (s)
4	CH_3 od acac w kompleksie $Zn(acac)Lac$	1,82 (s)
5	CH_3 od izomeru enolowego Hacac	1,62 (s)
6	CH od izomeru enolowego Hacac	4,94 (s)
7	CH_2 od izomeru ketonowego Hacac	2,83(s)
8	CH_3 od izomeru ketonowego Hacac	1,73 (s)
9	CH od nieprzereagowanego monomeru L-laktydu	4,18 (m)
10	CH_3 od nieprzereagowanego monomeru L-laktydu	1,19 (d)
11	CH_3 od deprotonowanego L-laktydu	1,68 (s)
12	CH_3 od deprotonowanego L-laktydu	1,24 (d)
13	CH od deprotonowanego L-laktydu	3,78 (m)
14	CH w łańcuchu laktydylowym	5,25 (m)
15	CH_3 w łańcuchu laktydylowym	1,44 (d)

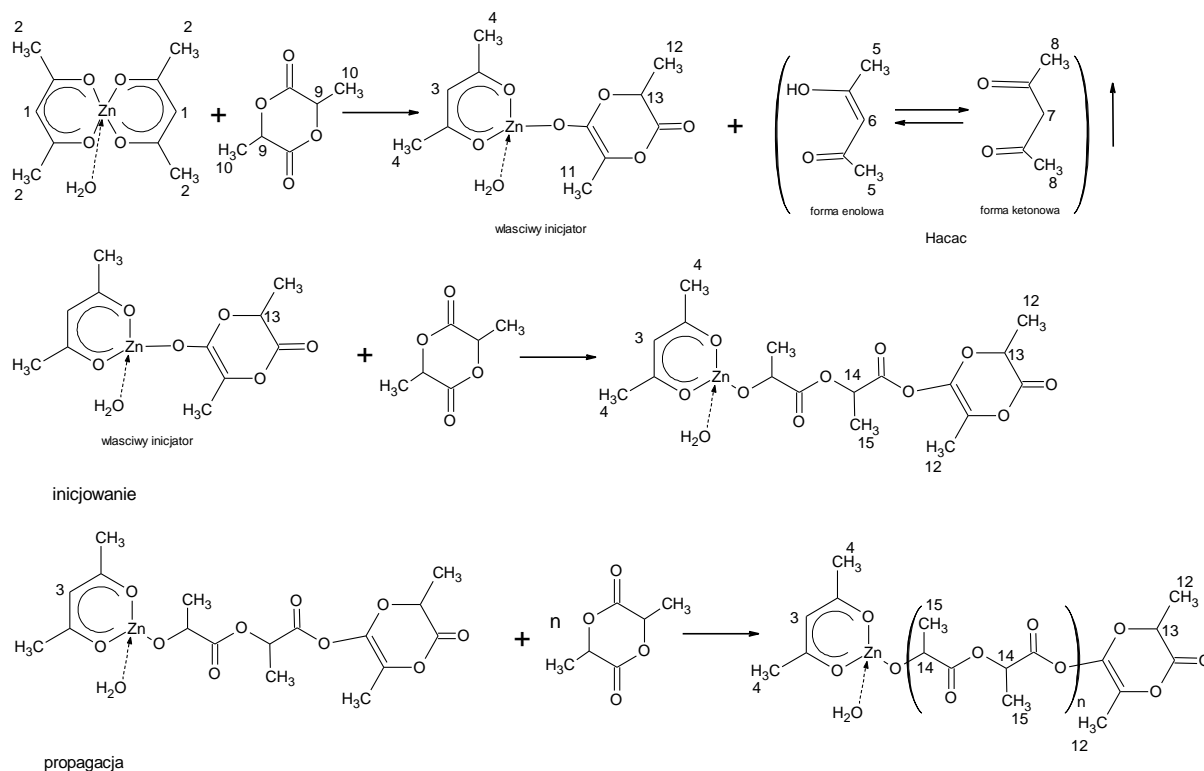
Rys. 3.4.1. Widma 1H NMR (w benzenie - d_6) produktów reakcji $Zn(acac)_2$ z L-laktydem i ich przesunięcia chemiczne w stosunku molowym substratów jak: A) – 1:1, B) – 1:5, C) 1:15.

Wszystkie opisane powyżej obserwacje dowodziły, że mechanizm powstawania kompleksu i budowa samego kompleksu acetyloacetonianu cynku (II) z L-laktydem był bardzo zbliżony do opisanych wcześniej reakcji acetyloacetonianu cyrkonu (IV) z tym monomerem. Mechanizm ten polega na utworzeniu kompleksu aktywnego, będącego właściwym inicjatorem badanej polimeryzacji, na drodze wymiany ligandu acetyloacetonianowego na ligand utworzony z deprotonowanej enolowej pochodnej laktydu z jednoczesnym uwolnieniem acetyloacetonu Hacac. Również dalsza szczegółowa analiza otrzymanych danych potwierdziła te wstępne spostrzeżenia.

Na spektrogramie ^1H NMR produktów reakcji 1 mola uwodnionego acetyloacetonianu cynku (II) z 1 molem L-laktydu (rys. 3.4.1 A) zaobserwowano spadek o około 50% intensywności sygnałów protonów pochodzących od ligandu acetyloacetonianowego, w stosunku do wyjściowego kompleksu $\text{Zn}(\text{acac})_2$. Sygnały protonów pochodzące od ligandu acetyloacetonianowego (rys. 3.4.1A, sygnał 3 and 4) uległy nieznacznym przesunięciom w porównaniu do wyjściowego kompleksu $\text{Zn}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O}$, co potwierdza powstanie nowego kompleksu, o nieco innej budowie. W otrzymanej mieszaninie poreakcyjnej występowały jedynie niewielkie ilości nieprzereagowanego $\text{Zn}(\text{acac})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (sygnały 1, 2, około 10% mol.) i praktycznie brak było nieprzereagowanego laktydu.

Wyliczenia przedstawione w tabeli 3.4.1, opierające się na pomiarach intensywności sygnałów odpowiednich protonów potwierdziły fakt, że zasadnicza część otrzymanej mieszaniny poreakcyjnej to kompleks cynku (II), zawierający jeden ligand acetyloacetonianowy i jeden ligand pochodzący z deprotonowanego laktydu. Kompleks taki powstał w wyniku reakcji deprotonacji laktydu z przeniesieniem protonu na ligand acetyloacetonianowy, co skutkowało uwolnieniem wolnego acetyloacetonu Hacac, wymianą tego ligandu i utworzeniem ligandu z deprotonowanego laktydu (schemat 3.4.1).

W przypadku reakcji acetyloacetonianu cynku z większą ilością laktydu (stosunek molowy $M/I = 5 : 1$), nieprzereagowany wyjściowy kompleks bis-acetyloacetonianu cynku (II) występował, zgodnie z przewidywaniami, jedynie w ilościach śladowych (rys. 3.4.1 B, sygnał 1, 2). Szczegółowa analiza intensywności poszczególnych sygnałów wykazała (tabela 3.4.1, poz. 2), iż w tym wypadku wymianie ligandów uległa połowa wyjściowych grup acetyloacetonianowych. W wyniku reakcji tworzył się zasadniczo kompleks typu (2) zawierający łańcuch ze średnio czterema jednostkami laktydylowymi zakończonymi grupą z deprotonowanego laktydu i pozostałym drugim ligandem acetyloacetonianowym.



Schemat. 3.4.1. Proponowany mechanizm polimeryzacji L-laktydu, inicjowany jednowodnym acetyloacetonianem cynku (II) - liczby przy protonach odpowiadają numerom sygnałów 1H NMR zamieszczonym w na rys. 3.4.1.

W wypadku dużego nadmiaru laktydu (reakcja 1 mola $Zn(acac)_2$ z 15 molami laktydu) otrzymano mieszaninę oligomerów laktydu, z których część nie zawierała ugrupowań acetyloacetonianowych (tabela 3.4.1, poz. 3). Oznacza to, że przy dostatecznym nadmiarze laktydu, w części kompleksów również drugi ligand acetyloacetonianowy zostaje uwalniany w trakcie prowadzonej polimeryzacji i zastąpiony przez cząsteczkę deprotonowanego laktydu. Średnia ilość merów tworzącego się łańcucha, wyliczona ze stosunku intensywności sygnałów grup końcowych – grup CH_3 deprotonowanego laktydu do intensywności sygnałów grup CH_3 łańcucha polilaktydowego, była bardzo zbliżona do wartości teoretycznej.

Reasumując, w opisywanej reakcji w pierwszej fazie inicjowania polimeryzacji laktydu, tworzył się kompleks zawierający wiązanie metal – tlen. Kompleks ten powstawał w wyniku reakcji wymiany ligandu acac z deprotonowanym laktydem i był właściwym inicjatorem dalej zachodzącej oligomeryzacji. Przebiegała ona zgodnie z mechanizmem koordynacyjno-insercyjnym ROP laktydu. Przy dostatecznym nadmiarze monomeru, zaobserwowano reakcję równoległą zachodzącą do głównej reakcji wzrostu łańcucha, wymiany pozostałego ligandu acetyloacetonianowego na pochodną laktydu. Oczywiście otwartym pozostało wciąż pytanie, czy wzrost łańcucha polilaktydowego przebiegał na jednym czy na obu utworzonych na tej drodze ligandach kompleksu

cynku, zawierających wiązanie metal-tlen i czy w trakcie procesu skoordynowana z atomem cząsteczka wody brała udział w przebiegających reakcjach.

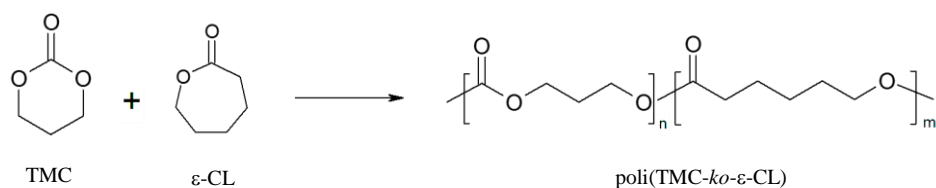
Odpowiedź na to pytanie dały wyniki modelowej polimeryzacji laktydu. Prowadzono ją w roztworze benzenu w temperaturze 70 °C, przy stosunku molowym monomer inicjator M/I jak 1:50. Po 72 h reakcji otrzymano polilaktyd z około 70% konwersją monomeru. Analizując zależność stopnia konwersji monomeru od liczbowo średniej masy molowej otrzymywanego polilaktydu (po oddzieleniu inicjatora) liczbowo średnia masa molowa produktu była bardzo bliska teoretycznej masie molowej, wyliczonej przy założeniu wzrostu łańcucha tylko na jednym ligandzie kompleksu inicjującego (wg wzoru; $M_n = \frac{[\text{laktyd}]/[\text{I}] \times 144}{100} \times \text{konwersja } \%$).

Fakt ten świadczy o tym, iż wzrost polilaktydylowego łańcucha przebiegał na jednym ligandzie inicjatora oraz, że w procesie wzrostu łańcucha nie brały udziału cząsteczki wody skoordynowane z atomem centralnym kompleksu.

Dodatkowo przeprowadzona polimeryzacja w obecności jednowodnego $\text{Zn}(\text{acac})_2$ w stopie, w temperaturze 130 °C, pozwoliła na otrzymanie wysokocząsteczkowego polilaktydu o $M_n=81,000$ Da i dyspersji mas molowych $M_w/M_n=1.7$. Jednak pomimo prowadzenia tej polimeryzacji przez długi okres czasu, końcowa wydajność reakcji była stosunkowo niska i nie przekraczała 90%.

3.5. Kopolimeryzacja węglanu 1,3-trimetylenu z ϵ -kaprolaktonem przy udziale etyloetoksy cynku (II) jako inicjatora

Wyniki kopolimeryzacji węglanu trimetylenu z ϵ -kaprolaktonem prowadzonej przy zastosowaniu etyloetoksy cynku (II) jako inicjatora, zostały przedstawione w tabeli 3.5.1. Zmieniając skład wyjściowej mieszaniny reakcyjnej otrzymałam szereg kopolimerów o różnej zawartości TMC. Kopolimeryzacja ta przebiegała z dużą szybkością i wydajnością. Prawie całkowitą konwersję obu komonomerów, niezależnie od składu mieszaniny reakcyjnej, uzyskano już po zaledwie kilku minutach. Analogiczna kopolimeryzacja prowadzona z zastosowaniem oktanianu cyny czy acetyloacetonianu cyrkonu jako inicjatora wymagała nieporównywalnie dłuższego czasu prowadzenia reakcji, od 24 do 72 godzin [13], [23].



Schemat. 3.5.1. Reakcja otrzymywania kopolimeru TMC z ϵ -kaprolaktonem

Tabela 3.5.1. Kopolimeryzacja węglanu trimetylenu z ϵ -kapolaktonem w obecności ZnEtOEt (prowadzona w stopie, w 120°C, przy stosunku molowym M/I = 800: 1)

Lp.	(TMC:CL) ⁰ [% mol.]	Czas [min]	Konw. [%]	(TMC:CL) ^N [% mol.]	M_n [kDa]	D	^e L _{TMC}	^e L _{CL}	^t L _{TMC}	^t L _{CL}	^R L _{TMC}	^R L _{CL}	R
1	0:100	24 h	~100	0:100	7,5	6,1	-	-	-	-	-	-	-
2	15:85	18	98	19:81	78,2	1,7	1,6	6,8	1,7	7,1	1,2	5,2	0,70
3	30:70	15	~100	31:69	92,1	2,1	2,0	4,5	2,1	4,7	1,4	3,2	0,70
4	40:60	10	~100	40:60	110,2	2,0	2,3	3,5	2,4	3,6	1,7	2,5	0,70
5	70:30	10	~100	69:31	140,2	2,0	4,2	1,9	4,6	2,1	3,2	1,5	0,75
6	85:15	8	99	82:18	150,2	2,1	7,0	1,5	7,3	1,6	5,6	1,2	0,80
7	100:0	6	~100	100:0	128	2,1	-	-	-	-	-	-	-

(TMC:CL)⁰ – początkowy skład mieszaniny reakcyjnej, (TMC:CL)^N – skład kopolimeru, M_n – liczbowo średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, M_w – wagowo średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, $D = M_w/M_n$ – dyspersja mas molowych, ^tL_{CL}, ^tL_{TMC} – średnia długość mikrobloków kaproilowego i węglanowego, wyznaczona na podstawie NMR, ^eL_{CL}, ^eL_{TMC} – średnia długość mikrobloków kaproilowego i węglanowego, wyznaczona z uwzględnieniem współczynników reaktywności, ^RL_{CL}, ^RL_{TMC} – średnia długość mikrobloków kaproilowego i węglanowego, wyznaczona teoretycznie zgodnie z rozkładem Bernoulliego, $R = \frac{R_{LCL}}{L}$ – współczynnik randomizacji łańcucha kopolimeru

Na chromatogramach GPC otrzymanych kopolimerów nie zaobserwowano niskocząsteczkowych frakcji oligomerycznych, jak to miało miejsce w przypadku poli(ϵ -kapolaktonu) (tabela 3.5.1, poz. 1).

Mikrostrukturę otrzymanych kopolimerów węglanu trimetylenu z ϵ -kapolaktonem o różnym składzie, wyznaczono na podstawie analizy widm ¹H i ¹³C NMR. W zakresie charakterystycznym dla węgli karbonylowych, pochodnych ϵ -kapolaktonu i węglanu trimetylenu, zaobserwowano występowanie triad. Na podstawie przyporządkowania sygnałów tego zakresu odpowiednim sekwencjom łańcucha, sformułowano wzory pozwalające na obliczenie średnich długości mikrobloków: węglanowego i kaproilowego. Otrzymane widma ¹³C NMR różnią się znacznie od widm kopolimerów węglanu trimetylenu z ϵ -kapolaktonem, otrzymanych w tych samych warunkach z udziałem związków cyny przez Lemmouchi i wsp. [24]. W przypadku otrzymanych przeze mnie materiałów, obserwuje się znacznie większy udział sygnałów związanych z obecnością dłuższych sekwencji węglanowych i kaproilowych łańcucha.

Z zebranych w tabeli 3.5.1 danych wynika, że średnie długości mikrobloków węglanowych i kaproilowych (wyznaczone na podstawie NMR) rosną wraz ze wzrostem zawartości odpowiednich monomerów w kopolimerze. Są one znacznie wyższe od średnich długości mikrobloków wyznaczonych teoretycznie zgodnie ze statystyką rozkładu Bernoulliego i niewiele niższe od średnich długości wyliczonych teoretycznie, z uwzględnieniem reaktywności obu komonomerów. Obserwowane zjawisko powstawania dość długich mikrobloków, o średniej długości nieco mniejszej od wynikającej z różnic reaktywności obu komonomerów, spowodowane jest zachodzącą jedynie w dość umiarkowanym stopniu, równoległe z główną reakcją propagacji łańcucha kopolimeru, transestryfikacją międzycząsteczkową.

Wyznaczona wartość współczynnika bezładności R około 0,70; wskazuje na umiarkowanie multiblokową mikrostrukturę łańcucha otrzymanych kopolimerów. Wartość ta, jest blisko

dwukrotnie niższa niż przedstawiona wcześniej dla takiego samego typu kopolimerów otrzymanych z inicjatorem cyrkonowym [23]. Wszystkie te dane wykazują, iż otrzymane z zastosowaniem inicjatora cynkowego kopolimery TMC/ ϵ -kaprolakton zawierają stosunkowo dużą ilość dłuższych sekwencji węglanowych i kaproilowych.

3.5.1. Kopolimeryzacja węglanu trimetylenu z ϵ -kaprolaktonem metodą reaktywnego wytlaczania

W związku z wysoką aktywnością inicjatora: etyloetoksy cynku, jaką zaobserwowano podczas prowadzenia kopolimeryzacji węglanu trimetylenu z ϵ -kaprolaktonem, podjęto również próby syntezy tego kopolimeru na drodze reaktywnego wytlaczania [25]. Kopolimeryzację TMC (ok. 85 mol.%) z ϵ -kaprolaktonem, przy stosunku molowym M/ I = 1000: 1, prowadzono w temperaturze 120 °C przy użyciu mikrowytlaczarki Haake MiniLab, zgodnie ze schematem przedstawionym poniżej.

Otrzymano wysokocząsteczkowe kopolimery z dobrą wydajnością i składem praktycznie identycznym do wyjściowego składu mieszaniny reakcyjnej, w postaci wyciskanych jednorodnych prętów o średnicy 5 mm. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w tabeli 3.5.1.1.

Tabela 3.5.1.1. Właściwości kopolimerów TMC/ ϵ -CL otrzymanych na drodze reaktywnego wytlaczania, w t=120 °C, M/I=1000:1.

Lp.	TMC:CL kopolimer [mol %]	Czas [min]	Konwersja [%]	M_n [Da]	D
1	87 : 13	5	98	201 100	2,2
2	88 : 12	4	99	195 500	2,2

Czas - czas reakcji cyklu wytlaczania, Konwersja - całkowita konwersja monomerów, M_n - liczbowo średnia masa molowa otrzymanych kopolimerów, D- dyspersja mas molowych

Bardzo ważny jest aspekt praktyczny tak prowadzonej kopolimeryzacji węglanu trimetylenu z kaprolaktonem, gdyż kopolimery otrzymywane w obecności prostego i niskotoksycznego związku cynku jako inicjatora, ze względu na dużą szybkość prowadzonej reakcji i jej wydajność, mogą być jednocześnie syntezowane i przetwarzane przy użyciu konwencjonalnej wytlaczarki do tworzyw sztucznych.

3.5.2. Właściwości termiczne i mechaniczne kopolimerów węglanu trimetylenu z ϵ -kaprolaktonem

W tabeli 3.5.2.1 porównano właściwości termiczne i mechaniczne poli(TMC-ko-CL) o różnej zawartości jednostek węglanowych w kopolimerze, otrzymanych z zastosowaniem etyloetoksy cynku (II) jako inicjatora.

Tabela 3.5.2.1. Właściwości termiczne i mechaniczne kopolimerów węglanu trimetylenu z ϵ -kapolaktonem

Lp.	(TMC : CL) ^N [% mol]	M _n [kDa]	L _{TMC}	L _{CL}	T _g [°C]	T _m [°C]	ΔH_m [J/g]	w _c [%]	E [MPa]	σ_{max} [MPa]	ϵ_{max} [%]	σ_{break} [MPa]
1	19 : 81	78,2	1,6	6,8	-46,6	52,5	42,1	30,2	112,7	12,6	1500	12,6
2	50 : 50	96,8	2,9	3,0	-37,5	-	-	-	12,9	1,5	1500	1,46
3	82 : 18	150,2	6,8	1,5	-15,9	-	-	-	3,2	0,8	105	0,43

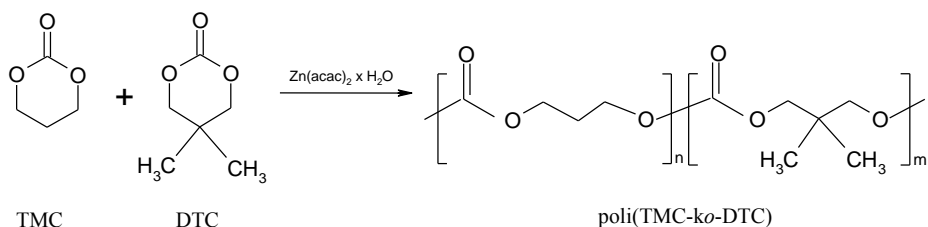
M_n - liczbowo średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, L_{TMC}, L_{CL} - średnia długość mikrobloków węglanowego i kaproilowego, wyznaczona na podstawie NMR, T_g - temperatura zeszklenia, T_m - temperatura topnienia, ΔH_m - ciepło topnienia, E - moduł Young'a, $\sigma_{max, break}$ - maksymalne naprężenie, naprężenie przy zerwaniu, ϵ_{max} - maksymalne wydłużenie, w_c - stopień krystaliczności wyznaczony na podstawie równania: $w_c = \Delta H_m / \Delta H_m^0$, ΔH_m^0 - wartość z literatury dla 100% krystalicznego PCL -139,4 [J/g]

Kopolimery węglanu trimetylenu z ϵ -kapolaktonem zawierające powyżej 70% jednostek kaproilowych są semikrystaliczne. Pozostałe kopolimery o zawartości kapolaktonu około 50% są amorficzne, ze względu na ograniczone możliwości tworzenia uporządkowanej fazy krystalicznej, gdy średnia długość mikrobloków kaproilowych jest niższa niż 5-6 jednostek. Wszystkie otrzymane kopolimery posiadały temperatury zeszklenia T_g o wartości poniżej 0 °C, w zakresie od -15,9 do -46,6 °C.

Przeprowadzone badania wykazały, że właściwości mechaniczne kopolimerów podobnie jak właściwości termiczne są silnie zależne od składu komonomerów. Wraz z obniżeniem średniej długości mikrobloków kaproilowych zaobserwowano znaczne pogorszenie wytrzymałości mechanicznej kopolimerów: wartość Modułu Young'a obniżyła się ze 112,7 do 3,2, a maksymalne wydłużenie z 1500 do 105%. Kopolimery te charakteryzowały się jednak znacznie lepszymi właściwościami wytrzymałościowymi niż kopolimery otrzymywane dotychczas w obecności inicjatorów cynowych czy cyrkonowych [26], [23]. Szczególnie wyraźne różnice zaobserwowano w przypadku kopolimerów zawierających przewagę komonomeru kaproilowego. Materiały takie prezentują stosunkowo wysoki moduł sztywności przy jednocześnie bardzo wysokim współczynniku maksymalnego wydłużenia, co czyni te materiały bardzo obiecującymi w wielu zastosowaniach biomedycznych.

3.6. Kopolimeryzacja węglanu 1,3-trimetylenu z węglanem 2,2-dimetylotrimetylenu inicjowana jednowodnym acetyloacetonianem cynku (II)

Kopolimeryzację sześcioczłonowych, cyklicznych węglanów: 1,3-trimetylenu i 2,2-dimetylotrimetylenu prowadziłam z zastosowaniem jednowodnego acetyloacetonianu cynku, który okazał się bardzo efektywnym inicjatorem tej kopolimeryzacji. Wyniki przeprowadzonych badań przedstawiono w tabeli 3.6.1.



Schemat 3.6.1. Reakcja otrzymywania kopolimeru węglanu 1,3-trimetyleny z węglanem 2,2-dimetylotrimetyleny

Tabela 3.6.1. Wyniki kopolimeryzacji TMC-DTC, prowadzonej w stopie przy różnym składzie komonomerów, ($t=130$ °C, stosunek molowy M/I=800:1)

Lp.	(TMC : DTC) ⁰ [% mol.]	Czas [min]	Konw. [%]	(TMC : DTC) ^N [% mol.]	M_n [kDa]	D	L_{TMC}	L_{DTC}	¹ L_{TMC}	¹ L_{DTC}	^R L_{TMC}	^R L_{DTC}	R
1	100 : 0	6	~100	100 : 0	102	2,0	-	-	-	-	-	-	-
2	80 : 20	40	~100	80 : 20	63,7	2,0	5,3	1,3	5,4	1,4	5,0	1,25	0,95
3	50 : 50	40	97	51 : 49	48,4	1,9	2,1	2,1	2,3	2,2	2,0	2,0	0,95
4	20 : 80	40	~100	20 : 80	67,5	1,9	1,3	5,2	1,4	5,4	1,25	5,0	0,96
5	0 : 100	240	99	0 : 100	34,7	2,3	-	-	-	-	-	-	-

(TMC:DTC)⁰ - początkowy skład mieszaniny reakcyjnej, (TMC:DTC)^N - skład kopolimeru, M_n - liczbowo średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, $D=M_w/M_n$ - dyspersja mas molowych, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, L_{TMC} , L_{DTC} - średnia długość mikrobloków węglanowych TMC i DTC, wyznaczona na podstawie NMR, ¹ L_{TMC} , ¹ L_{DTC} - średnia długość mikrobloków węglanowych TMC i DTC, wyznaczona z uwzględnieniem współczynników reaktywności, ^R L_{TMC} , ^R L_{DTC} - średnia długość mikrobloków węglanowych TMC i DTC, wyznaczona teoretycznie zgodnie z rozkładem Bernoulliego, $R=^R L / L$ - współczynnik randomizacji łańcucha kopolimeru

W obecności $Zn(acac)_2 \times H_2O$, w stosunkowo krótkim czasie otrzymano kopolimery z wysoką konwersją monomerów powyżej 97% (tabela 3.6.1. poz. 2, 3, 4).

W literaturze brak jest jak dotąd doniesień dotyczących analogicznej kopolimeryzacji inicjowanej oktanianem cyny - $Sn(oct)_2$. Kopolimery tego typu otrzymano jedynie prowadząc kopolimeryzację węglanu trimetyleny z 2,2-dimetylotrimetylenem w obecności kompleksów metali ziem rzadkich [27-28]. Otrzymane na tej drodze kopolimery miały jednak stosunkowo bardzo niskie masy cząsteczkowe (ich średnia wagowa masa molowa nie przekraczała 15 kDa), co powodowało ich odmienne właściwości.

Otrzymane przeze mnie kopolimery, poli(TMC-ko-DTC) charakteryzowały się wysokimi masami cząsteczkowymi oraz monomodalnym, wąskim rozrzutem mas molowych.

Ze względu na podobną budowę chemiczną obu cyklicznych węglanów oraz zdolność do wzajemnej kopolimeryzacji, mechanizm inicjowania i dalszej polimeryzacji DTC przebiegał analogicznie jak w przypadku opisywanej wcześniej homopolimeryzacji TMC.

Mikrostrukturę otrzymanych kopolimerów TMC/ DTC o różnej zawartości jednostek węglanowych TMC (80/ 20, 51/ 49 i 20/ 80 mol. %) zbadano na podstawie analizy widm ¹H i ¹³C NMR. Dokonano odpowiedniego przyporządkowania sygnałów poszczególnym sekwencjom łańcucha i sformułowano odpowiednie wzory pomocne w obliczeniach średnich długości poszczególnych mikrobloków węglanowych. Przyporządkowania, jakie były zamieszczone

dotychczas w literaturze [28] były bardzo uproszczone i nie pozwalały na wyznaczenie mikrostruktury łańcucha tego kopolimeru. W tabeli 3.6.1 zostały przedstawione wyniki badań. Obserwujemy, że średnie długości mikrobloków węglanowych TMC i DTC wyznaczone na podstawie NMR są zbliżone do tych, wyznaczonych teoretycznie zarówno zgodnie ze statystyką Bernoulliego jak i z uwzględnieniem współczynników reaktywności komonomerów. Wartość współczynnika bezładności R około 0,95; wskazuje na statystyczną mikrostrukturę łańcucha tych kopolimerów. Spowodowane jest to z jednej strony stosunkowo niewielką różnicą w reaktywnościach obu komonomerów oraz brakiem towarzyszącej tej kopolimeryzacji reakcji transestryfikacji międzycząsteczkowej.

3.6.1. Właściwości termiczne i mechaniczne kopolimerów węglanu trimetylenu z węglanem 2,2-dimetylotrimetylenu

Wykorzystując metodę różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) zbadano właściwości termiczne otrzymanych kopolimerów węglanu trimetylenu z węglanem 2,2-dimetylotrimetylenu o różnych składach komonomerów (tabela 3.6.1.1).

Tabela 3.6.1.1. Termiczne właściwości kopolimerów węglanu trimetylenu z węglanem 2,2-dimetylotrimetylenu

Lp.	(TMC : DTC) ^N [% mol.]	M_n [kDa]	L_{TMC}	L_{DTC}	T_g [°C]	$T_{m1,2}$ [°C]	ΔH_{C1} [J/g]	T_{m2} [°C]	ΔH_{C2} [J/g]
1	20 : 80	63,7	5,3	1,3	6,47	51,2; 73,8	29,5	97,8	0,26
2	51 : 49	48,4	2,1	2,1	-2,97	-	-	-	-
3	80 : 20	67,5	1,3	5,2	-8,62	-	-	-	-

M_n - liczbowa średnia masa molowa, wyznaczona metodą GPC w oparciu o wzorce polistyrenowe, L_{TMC} , L_{DTC} - średnia długość mikrobloków węglanowych, wyznaczona na podstawie NMR, T_g - temperatura zeszklenia, T_{m1} - temperatura topnienia (I przebieg), ΔH_{m1} - ciepło topnienia (I przebieg), T_{m2} - temperatura topnienia (II przebieg), ΔH_{C2} - ciepło topnienia (II przebieg)

Pomimo podobnej struktury, poliwęglan trimetylenu (PTMC) i poliwęglan 2,2-dimetylotrimetylenu (PDTC), posiadają jednak bardzo odmienne właściwości termiczne. PTMC jest polimerem amorficznym o temperaturze zeszklenia $T_g = -17^\circ\text{C}$, natomiast PDTC jest polimerem semikrystalicznym. Potwierdziły się wcześniejsze obserwacje [29], podczas I przebiegu występują dwie temperatury topnienia 86 i 121,5 °C, a podczas II przebiegu już tylko jedna w 123,5 °C i temperatura zeszklenia 27°C.

Na termogramie poli(TMC-ko-DTC) o zawartości 80% DTC, obserwuje się wyraźny obszar topnienia świadczący o jego semikrystaliczności i podobnie jak w przypadku homopolimeru DTC obserwuje się dwie temperatury topnienia. W przypadku kopolimerów TMC/ DTC otrzymanych w obecności kompleksu neodymowego, praktycznie wszystkie opisane kopolimery były amorficzne [28]. Spowodowane to było najprawdopodobniej zbyt niskimi masami molowymi kopolimerów

otrzymanych przez tych autorów. Oczywiście takie kopolimery prezentowały bardzo słabe własności mechaniczne.

Tabela 3.6.1.2. Właściwości mechaniczne i stabilność termiczna kopolimerów TMC/ DTC

Lp.	(TMC : DTC) ^N [% mol.]	M_n [kDa]	E [MPa]	σ_{max} [MPa]	ϵ_{max} [%]	σ_{break} [MPa]	$T_{10\%}$ [°C]	T_{max} [°C]
1	20 : 80	67,5	141	12	390	8	280	310
2	51 : 49	48,4	2,6	0,4	93	0,22	260	320
3	80 : 20	63,7	2,5	0,3	92	0,15	280	340

E - moduł Young'a, $\sigma_{max, break}$ - maksymalne naprężenie, naprężenie przy zerwaniu, ϵ_{max} - maksymalne wydłużenie, $T_{10\%}$ - temperatura, przy której ulega rozkładowi 10% badanej próbki, T_{max} - temperatura rozkładu próbki

W tabeli 3.6.1.2 przedstawiono właściwości mechaniczne i stabilność termiczną kopolimerów TMC/ DTC otrzymanych z udziałem inicjatora cynkowego. Wraz z obniżaniem się zawartości jednostek węglanowych DTC w kopolimerze, zaobserwowano znaczne pogorszenie się wytrzymałości mechanicznej: wartość naprężenia na zerwanie z 12 MPa obniżyła się do 0,3 MPa, a maksymalne wydłużenie przy zerwaniu z 390 do 92%.

Z przeprowadzonych badań termogravimetrycznych wynika, że kopolimery poli(TMC-ko-DTC) charakteryzują się dosyć wysoką stabilnością termiczną, co znacznie ułatwia ich przetwórstwo.

3.7. Wstępne próby aplikacyjne otrzymanych materiałów

W ramach prezentowanej pracy zamieściłam również część badań, które prowadzone były w celu wstępnej oceny przydatności otrzymywanych materiałów do zastosowań biomedycznych. Szczególnie interesujące ze względu na wysoką elastyczność i dobrą wytrzymałość mechaniczną, wydawały się kopolimery ϵ -kaprolaktanu z węglanem trimetylenu (o bardzo wysokiej masie molowej) i kopolimery węglanu 2,2-dimetylotrimetylenu (DTC) z węglanem trimetylenu (TMC). Dotychczas, właściwości takich materiałów nie były opisane w szeroko dostępnej literaturze.

Przeprowadzone badania dotyczące biokompatybilności kopolimerów TMC/ ϵ -CL otrzymanych w obecności etyloetoksy cynku (II) wykazały, iż chondrocyty zachowały zdolność do proliferacji w obecności tych kopolimerów, dlatego materiały te można uznać za biogodne. Wykazano szczególną przydatność tych materiałów do formowania matryc stosowanych w procesach kontrolowanego uwalniania leków i porowatych elastycznych rusztowań wykorzystywanych w inżynierii tkankowej.

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Przedmiotem niniejszej pracy były badania nad syntezą oraz charakterystyka bioresorbowalnych poliwęglanów i poli(estro-węglanów) z zastosowaniem niskotoksycznych związków, jako inicjatorów. Otrzymane, szczególnie interesujące pod względem ewentualnych zastosowań biomedycznych, materiały zostały poddane wstępnej ocenie ich przydatności.

Najważniejsze wnioski można sformułować następująco:

- Niskotoksyczne związki cynku: jednowodny acetyloacetonian cynku (II) i etyloetoksy cynk (II), okazały się bardzo efektywnymi inicjatorami polimeryzacji cyklicznych węglanów i ich kopolimerów z cyklicznymi estrami. Pozwoliły one na uzyskanie w stosunkowo krótkim czasie poliwęglanów i poli(estro-węglanów) o wysokich masach molowych.
- Przeprowadzone badania wykazały, że mechanizmy inicjowania i przebiegu polimeryzacji laktydu i cyklicznego węglanu trimetylenu, pomimo udziału w tym procesie tego samego kompleksu, jakim był jednowodny acetyloacetonian cynku (II), okazały się diametralnie różne.
- W obecności inicjatorów cynkowych, ze względu na mniejszy wpływ transestryfikacji międzycząsteczkowej w porównaniu z kopolimerami otrzymanymi w obecności cyrkonu i cyny, uzyskano kopolimery o multiblokowej mikrostrukturze, o znacznie lepszej wytrzymałości mechanicznej.
- Przy zastosowaniu metody reaktywnego wytłaczania otrzymano w bardzo krótkim czasie wysokocząsteczkowy poli(TMC-*ko*-CL), w formie wyciskanego pręta.
- Poliwęglany i poli(estro-węglany) otrzymane przy zastosowaniu inicjatorów cynkowych są szczególnie cennymi i poszukiwanymi biomateriałami, ze względu na wysoką elastyczność i dobrą wytrzymałość mechaniczną. Z tego powodu mogą znaleźć zastosowanie w medycynie i farmacji, jako materiały na nośniki leków, podłoża do hodowli komórek czy elastyczne implanty chirurgiczne.

5. LITERATURA CYTOWANA

1. Pêgo A. P., Poot A. A., Grijpma D. W., Feijen J., In Vitro Degradation of Trimethylene Carbonate Based (Co)polymers, *Macromol. Biosci.*, **2002**, 2, 411–419.
2. Günter R., Henry M. C., *Inorg Chem*, **1964**, 3, 1317–1318.
3. Hübner A., Stroybusch D., Lerner H. W., Bolte M. The Twinned Crystal Structure of Zinc(II) Acetylacetonate Trimer, *J Chem Crystallogr*, **2008**, 38, 953–957.
4. Takegoshi K., Schenk K. J., McDowell C. A., *Inorg Chem*, **1987**, 26, 2552–2554.
5. Ling, J., Shen, Z., Huang Q., *Macromolecules*, **2001**, 34, 7613.
6. Dobrzyński P., Pastusiak M., Bero M., Less Toxic Acetylacetonates as Initiators of Trimethylene Carbonate and 2,2-Dimethyltrimethylene Carbonate Ring Opening Polymerization, *J. Polymer. Sci. Part A: Polym Chem*, **2005**, 43, 1913-1922.
7. Holou M., Miserque O., Brusson J. M., Carpentier J. F., Guillaume S. M., Metal Triflates as Highly Stable and Active Catalysts for the „Immortal” Ring-Opening Polymerization of Trimethylene Carbonate, *Chem.Cat.Chem.*, **2010**, 2, 306-313.
8. Endo T., Shibasaki Y., Sanda F., *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2002, 40, 2190–2198.
9. Rio I., Gossage R.A., The first oxazoline adduct of Zn(acac)₂:bis(acetylacetonato-*j*2O,OO)(2-phenyl-2-oxazoline-*j*N)zinc(II), *Acta Cryst.*, **2009**, E65, m103–m104.
10. Hamid M., Mazhar M., Ali A., Zellerb M., Hunter A. D., The first oxazoline adduct of Zn(acac)₂: bis(acetylacetonato-*k*2O,O')(2-phenyl-2-oxazoline-*k*N)zinc(II), *Acta Cryst.*, **2005**, E61, m1539–m1541.
11. Ren P., Liu T., Qin J., Chen Ch., A new approach to suppress nonlinearity-transparency trade-off through coordination chemistry: syntheses and spectroscopic study on second-order nonlinear optical properties of a series of square-pyramidal zinc(II) complexes, *Spectrochim. Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, **2003**, 59, 1095-1101.
12. Dobrzyński P., Kasperczyk J., Synthesis of Biodegradable Copolymers with Low-Toxicity Zirconium Compounds. V. Multiblock and Random Copolymers of L-lactide with Trimethylene Carbonate Obtained in Copolymerizations Initiated with Zirconium(IV) Acetylacetonate, *J. Polym Sci. Part A: Polym. Chem.*, **2006**, 44, 3184-3201.
13. Pêgo A. P., Zhong Z., Dijkstra P. J., Grijpma D. W., Feijen J., Influence of Catalyst and Polymerization Conditions on the Properties of 1,3-Trimethylene Carbonate and ϵ -Caprolactone Copolymers, *Macromol. Chem. Phys.*, **2003**, 204, 747-754.
14. Ruckenstein E., Yuan Y., Molten Ring-Open Copolymerization of L-Lactide and Cyclic Trimethylene Carbonate, *J. App. Polym. Sci.*, **1998**, 69, 1429–1434.
15. Zhang Z., Grijpma D. W., Feijen J., Triblock Copolymers Based on 1,3-trimethylene Carbonate and Lactide as biodegradable Thermoplastic Elastomers, *Macromol. Chem. Phys.*, **2004**, 205, 867–875.
16. Tsuji H., Sugiura Y., Sakamoto Y., Bouapao L., Itsuno S., Crystallization behavior of linear 1-arm and 2-arm poly(L-lactide)s: Effects of coiniciators, *Polymer*, **2008**, 49, 1385-1397.
17. Xu J., Guo B. H., Zhou J. J., Li L., Wu J., Kowalczyk M., Observation of banded spherulites in pure poly(L-lactide) and its miscible blends with amorphous polymers, *Polymer*, **2005**, 46, 9176–9185.
18. Zhu G., Ling J., Shen Z., Isothermal crystallization of random copolymers of ϵ -caprolactone with 2,2-dimethyltrimethylene carbonate, *Polymer*, **2003**, 44, 5827–5832.
19. Rabek J. F., Współczesna wiedza o polimerach, PWN, Warszawa **2008**.
20. Dobrzyński P., *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, **2004**, 42, 1886–1900.
21. Połowiński S., *Chemia fizyczna polimerów*, Łódź **2001**.
22. Ariand T., Kishi A., *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2006**, 83, 253–260.
23. Dobrzyński P., *Polymer*, **2007**, 48, 2263-2279.
24. Lemmouchi Y., Schacht E., Kageruka P., De Deken R., Diarra B., Diall O., Geerts S., Biodegradable polyesters for controlled release of trypanocidal drugs: in vitro and in vivo studies, *Biomaterials*, **1998**, 19, 1827-1837.
25. Jacobsen S., Fritz H.G., Degee P., Dubois P., Jerome R., New developments on the ring opening polymerization of polylactide, *Ind. Crop. Pr.*, **2000**, 11, 265-275.
26. Yang L. Q., Yang D., Guan Y. M., Li J. X., Li M., Random Copolymers Based on Trimethylene Carbonate and Caprolactone for Implant Applications: Synthesis and Properties, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2012**, 124, 3714–3720.
27. Ling J., Shen Z. Q., Lanthanum Tris(2,6-di-tert-butyl-4-methylphenolate) as a Novel, Versatile Initiator for Homo- and Copolymerization of Cyclic Carbonates and Lactones, *Macromol Chem Phys*, **2002**, 203, 735.
28. Zhu W., Ling J., Xu H., Shen Z., *Polymer*, **2005**, 46, 8379-8385
29. Keül H., Höcker H., Leitz E., Ott K.-H., Morbitzer, L., *Makromol. Chem.*, **1988**, 189, 2303.

WYKAZ DOROBKU NAUKOWEGO ZWIĄZANEGO Z ROZPRAWĄ

Prezentowane w niniejszej pracy wyniki badań zostały opisane w następujących publikacjach:

1. Pastusiak M., Bero M., Dobrzyński P., Less Toxic Acetylacetonates as Initiators of Carbonate's Polymerization, *Eng. Biomat.*, **2004**, 38-43, 33-35.
2. Dobrzyński P., Pastusiak M., Bero M., Less Toxic Acetylacetonates as Initiators of Trimethylene Carbonate and 2,2-Dimethyltrimethylene Carbonate Ring Opening Polymerization, *J. Polymer Sci. Part A: Polym Chem*, **2005**, 43, 1913-1922.
3. Pastusiak M., Bero M., Dobrzyński P., Copolymerization of L-lactide with Trimethylene Carbonate Initiated with Friendly Zinc Complexes (II), *Eng. Biomat.*, **2007**, 69-72, 33-35.
4. Orchel A., Jelonek K., Pastusiak M., Mizera D., Kasperczyk J., Dzierżewicz Z., Cytocompatibility testing of ϵ -caprolactone and TMC copolymers: study, on cultured human chondrocytes, *Eng. Biomat.*, **2010**, 96-98, 58-61.
5. Pastusiak M., Dobrzyński P., Kaczmarczyk B., Kasperczyk J., Polymerization mechanism of trimethylene carbonate carried out with zinc(II) acetylacetonate monohydrate, *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, **2011**, 49, 2504–2512.
6. Pastusiak M., Dobrzyński P., Kaczmarczyk B., Kasperczyk J., Smola A., The polymerization mechanism of lactide initiated with zinc (II) acetylacetonate Monohydrate, *Polymer*, **2011**, 52, 5255-5261.
7. Pastusiak M., Dobrzyński P., Smola A., Sobota M., Synthesis and properties of bioresorbable and highly flexible 1,3-trimethylene carbonate/ ϵ -caprolactone copolymers, *Eng. Biomat.*, **2012**, 113, 9-12.

Komunikaty zjazdowe:

1. Pastusiak M., Dobrzyński P., Kasperczyk J., Bero M., $Zr(acac)_4$ as initiator of TMC and DMC copolymerization with glycolide or lactide, VI International Polymer Seminar, Gliwice **2005**.
2. Pastusiak M., Bero M., Dobrzyński P., Copolymers of L,L-Lactide with trimethylene carbonate obtained in ROP initiated with zinc complexes, VII International Polymer Seminar, Gliwice **2008**.
3. Pastusiak M., Dobrzyński P., Ethyl Etoxy Zinc (II) as Effective Initiator for Trimethylene Carbonate/ ϵ -Caprolactone Copolymerization, 19th International Symposium on Ionic Polymerization, 26-31 July, **2009**, Kraków, Poland.
4. Pastusiak M., Dobrzyński P., Smola A., Kaczmarczyk B., Mechanizmy inicjowania polimeryzacji ROP L-laktydu i TMC prowadzonej w obecności $Zn(acac)_2 \times H_2O$, 53 Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego”, 14-18 września **2010** r., Gliwice.
5. Orchel A., Jelonek K., Pastusiak M., Mizera D., Kasperczyk J., Dzierżewicz Z., Assessment of the cytotoxicity of ϵ -caprolactone and TMC copolymers, XX Conference „Biomaterials in

Medicine and Veterinary Medicine” October 14th-17th **2010** r., Rytro, Poland.

6. Pastusiak M., Dobrzynski P., The course of trimethylene carbonate (TMC) polymerization and copolymerization with 2,2-dimethyltrimethylene carbonate (DTC) catalyzed with $Zn(acac)_2 \times H_2O$, "Polymers on the Odra River", 06-07.07.**2011**r., Opole, Poland.
7. Pastusiak M., Dobrzyński P., Smola A., Sobota M., Synthesis and properties of bioresorbable and highly flexible 1,3-trimethylene carbonate/ ϵ -caprolactone copolymers, France - Poland Seminar on Polymeric Biomaterials for Therapeutic Applications, November 17-18 **2011**r., Montpellier, France.