



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIMICHE**

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN CHIMICA INDUSTRIALE

***La sintesi degli acidi polilattico/poliglicolico: dai
processi di policondensazione all'organocatalisi***

Relatore

Prof. Dr. Edmondo M. Benetti

Laureando

Ivan Blagojević

Anno accademico 2022/2023

Indice

Introduzione	1
Acido lattico.....	2
Acido glicolico	3
Acido polilattico (PLA) e acido poliglicolico (PGA)	4
Sintesi di PLA/PGA.....	4
Policondensazione.....	4
Polimerizzazione ad apertura d'anello (ROP).....	8
Catalizzatori.....	9
Considerazioni meccanicistiche	10
Stereocontrollo del PLA nella ROP	13
Polilattidi isotattici	14
Polilattidi sindiotattici	16
Polilattidi eterotattici.....	17
Organocatalizzatori	17
Polimerizzazione nucleofila	19
Considerazioni meccanicistiche	19
Depolimerizzazione.....	20
Conclusioni	21
Bibliografia.....	22

Introduzione

I polimeri biocompatibili sono materiali che dimostrano una notevole affinità e compatibilità con sistemi biologici, come tessuti, cellule e fluidi corporei. Questi polimeri sono progettati per interagire con l'ambiente biologico in modo favorevole, riducendo al minimo possibili reazioni avverse o respingimenti. Ne fanno parte l'acido polilattico (PLA), l'acido poliglicolico (PGA) e il loro copolimero, l'acido polilattico-co-glicolico (PLGA).

I materiali polimerici sono generalmente sostanze solide non metalliche con grandi masse molecolari, composte da un gran numero di unità monomeriche e hanno proprietà basate sulla loro composizione chimica e sulla natura delle unità monomeriche.^{1,2} Le bioplastiche prodotte da fonti rinnovabili sono in crescente domanda rispetto alle controparti generate dalla petrolchimica, in parte perché sono state trovate ad avere una serie di applicazioni nell'ambito del trattamento medico così come nel mercato commerciale, a causa della preferenza dei consumatori verso prodotti eco-friendly e delle politiche governative verso l'approvvigionamento sostenibile.^{3,4}

L'impiego di questi materiali trova sbocchi in:

- Impieghi biomedici
- Materiali per imballaggio
- Polimeri nella stampa 3D

Applicazioni biomediche

Una delle principali ragioni per cui il PLA può trovare impiego come materiale medico risiede nella sua ottima biocompatibilità. Il prodotto intermedio del metabolismo del PLA nell'organismo umano è rappresentato dall'acido lattico (LA), il quale può essere metabolizzato dal corpo senza risultare tossico o pericoloso. Il PLA si presta all'utilizzo in ambito medico per la realizzazione di stent ossei, medicazioni per ferite (cerotti, garze), mascherine, suture mediche (eventualmente copolimerizzando con PGA), sistemi a rilascio prolungato di farmaci, camici chirurgici, valvole cardiache, pannolini, articoli per l'igiene personale e molte altre applicazioni.⁵

Imballaggio

Il PLA ha un grande potenziale nel settore dell'imballaggio. Tuttavia, a causa della sua intrinseca fragilità, deve essere laminato con altri materiali per ottenere un buon composito di eccellenti proprietà. Nell'ambito dell'imballaggio alimentare, le proprietà

antibatteriche sono spesso più importanti, motivo per cui si utilizzano ossidi metallici (ZnO, MgO, TiO₂) per ottenere film antibatterici. In particolare, nanoparticelle di ossido di zinco aggiunte al PLA migliorano gli effetti di conservazione della freschezza.⁶ Questa aggiunta non altera la struttura cristallina del PLA, ma introduce una certa disorganizzazione nelle catene polimeriche, contribuendo al potenziamento delle proprietà meccaniche e antibatteriche.

Polimeri nella stampa 3D

Per la stampa tridimensionale di biomatrici con polimeri biodegradabili, le tecniche più comunemente utilizzate sono l'estrusione di materiale (FDM) e la giunzione con legante (Binder Jetting). I biopolimeri PLGA e PLA hanno basse temperature di fusione e consumano meno energia rispetto ai polimeri sintetici come poliammidi, poliacrilonitrile e Buna-S, considerati materiali interessanti nella stampa 3D.^{7,8} Un'interessante applicazione è stata ideata da Xing et al.⁹, dove è stata sviluppata una membrana porosa in PLA mediante l'utilizzo della tecnologia di stampa 3D FDM, prendendo ispirazione dalle caratteristiche delle foglie di loto. In un secondo momento, sono state impiegate nanosfere di PS come supporto per realizzare una degradazione chimica, al fine di migliorare la rugosità su scala micron e nanometrica della membrana porosa e ottenere una condizione di superidrofobicità. L'efficacia nella separazione tra olio e acqua ha raggiunto un notevole 99,4% quando la dimensione dei pori all'interno della membrana porosa in PLA ha raggiunto i 250 µm. Va sottolineato che queste membrane sono soggette a degradazione e non generano impatti di inquinamento.

Acido lattico

L'acido lattico (LA) è una molecola organica appartenente al gruppo degli idrossiacidi (C₂ o α-idrossiacetico) ed è noto anche con il nome acido 2-idrossipropanoico. Esiste in due forme enantiomeriche, L-LA e D-LA (vedi Figura 1).

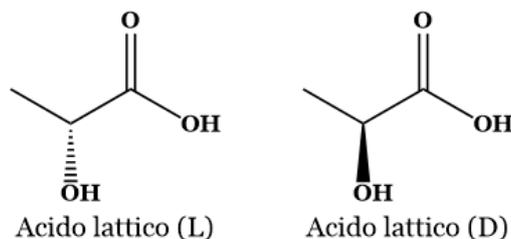


Figura 1: forme enantiomeriche dell'acido lattico

Può essere prodotto per sintesi chimica, ma questa ha molte limitazioni, tra cui la capacità di produzione limitata, l'incapacità di produrre solo l'isomero L-LA desiderato e i costi di produzione elevati.¹⁰ La via di produzione più convenzionale è quella della fermentazione batterica che, a seconda dell'organismo usato, può essere omofermentativo o eterofermentativo. Questo metodo di generazione prevede il metabolismo di zuccheri semplici, come glucosio e maltosio derivanti da mais o patate.¹¹ Il metodo omofermentativo è più frequentemente utilizzato dall'industria grazie ai suoi maggiori rendimenti di produzione e ai minori livelli di sottoprodotti rispetto al metodo eterofermentativo.¹² La produzione biotecnologica di acido lattico mediante fermentazione di carboidrati, che può fornire ciascun enantiomero in alta purezza, prevale sulle vie chimiche. Nei processi convenzionali, l'acido lattico viene isolato mediante precipitazione del sale di calcio con Ca(OH)_2 , seguita da ri-dissoluzione con H_2SO_4 . Per ogni chilogrammo di acido lattico prodotto, si forma circa un chilogrammo di gesso come coprodotto. Processi di separazione a membrana, come l'elettrodialisi, offrono un'alternativa più ecologicamente sostenibile.¹³

Acido glicolico

L'acido glicolico (GA) (Figura 2) è molto simile all'acido lattico: è anch'esso un idrossiacido, ma si differenzia per la mancanza del gruppo metilico, risultando privo di forme enantiomeriche.

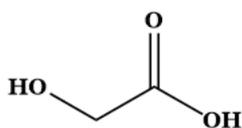


Figura 2: acido glicolico

Attualmente, l'acido idrossiacetico viene sintetizzato attraverso processi chimici che impiegano risorse petrolchimiche e coinvolgono l'uso di formaldeide. Tuttavia, un metodo più sostenibile potrebbe derivare dalla produzione biotecnologica utilizzando biomasse lignocellulosiche. Si è dimostrato che i microorganismi sono in grado di generare acido glicolico mediante ossidazione dall'etilenglicole¹⁴ e attraverso idrolisi dal glicolonitrile.¹⁵ Più recentemente, Koivistoinen et al.¹⁶ hanno dimostrato che è possibile produrre acido glicolico sfruttando il ciclo del glicossilato e ceppi di lievito ingegnerizzati.

Questo idrossiacido viene principalmente usato in cosmetica per trattamenti della cute che coinvolgono la riduzione dell'acne, delle rughe e come esfoliante chimico.¹⁷

Acido polilattico (PLA) e acido poliglicolico (PGA)

Il PLA e il PGA (Figura 3) sono polimeri appartenenti alla famiglia dei poliesteri alifatici. Il PLA è ottenuto dalla polimerizzazione dell'acido lattico, mentre il PGA deriva dall'acido glicolico.

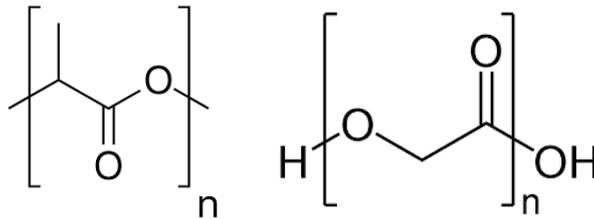


Figura 3: acido polilattico e acido poliglicolico

Le proprietà del PLA dipendono dalla sua forma enantiomerica, e può essere amorfo o semicristallino a seconda del grado di cristallinità. Le temperature di transizione vetrosa T_g e di fusione T_m variano a seconda dell'enantiomero e della struttura.^{18,19} Il PLA ha buone proprietà meccaniche, con resistenza in trazione, modulo elastico e allungamento a rottura influenzati dalla massa molecolare e dal grado di cristallinità.²⁰

Il PGA è insolubile nella maggior parte dei solventi organici e ha un alto grado di cristallinità. Ha una resistenza meccanica significativa, ma la sua degradazione idrolitica è relativamente rapida. I copolimeri di L-lattide e glicolide mostrano variazioni di T_g in base alla composizione e possono formare stereocomplessi che influenzano le proprietà termiche e meccaniche.²¹

Entrambi i polimeri sono soggetti a degradazione termica e idrolitica, che possono variare a seconda della composizione e della morfologia. La stabilità termica è influenzata dalla presenza di impurità e dal processo di purificazione. L'irradiazione può influenzare la struttura dei polimeri e la loro stabilità, mentre la degradazione idrolitica porta alla frammentazione molecolare e alla perdita di proprietà meccaniche.²²

Sintesi di PLA/PGA

Policondensazione

La policondensazione diretta (Figura 4) rappresentò il primo metodo utilizzato per produrre di PLA e PGA a partire, rispettivamente, da acido lattico e acido glicolico, derivati da processi di fermentazione di biomasse. Questo metodo si basa su una reazione a stadi, in cui oltre alla formazione dell'acido polilattico/poliglicolico si libera anche acqua.

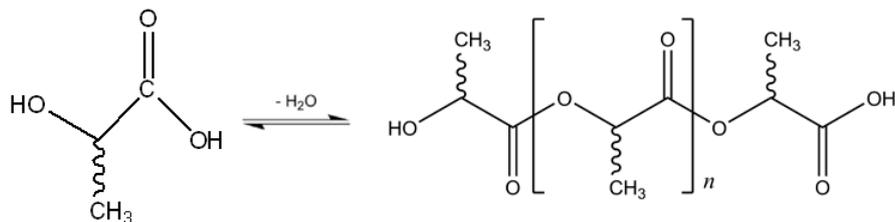


Figura 4: Policondensazione diretta del PLA

Il meccanismo di questa reazione è quello dell'esterificazione di Fisher (Figura 5).

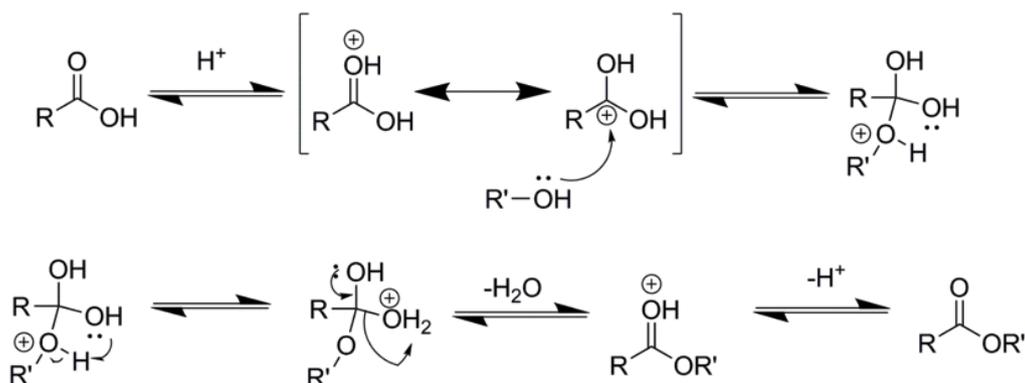


Figura 5: Esterificazione di Fischer

Nella prima fase, avviene la protonazione del gruppo carbossilico attraverso l'interazione con un catalizzatore acido, che potrebbe essere l'acido lattico/glicolico stesso; in questa situazione, si verrebbe a configurare un processo di autocatalisi. Successivamente, l'atomo di ossigeno appartenente al gruppo alcolico di LA/GA attacca l'atomo di carbonio carbonilico. La formazione di questo legame è seguita dall'espulsione di una molecola d'acqua, mentre il catalizzatore si rigenera con la liberazione di un protone.

Achmad et al.²³ nel 2009 hanno sintetizzato PLA tramite policondensazione diretta di L-LA sottovuoto senza catalizzatore, solventi e iniziatori, col fine di ridurre i costi di produzione dell'acido polilattico.

Il processo affrontato viene schematizzato nella Figura 6.

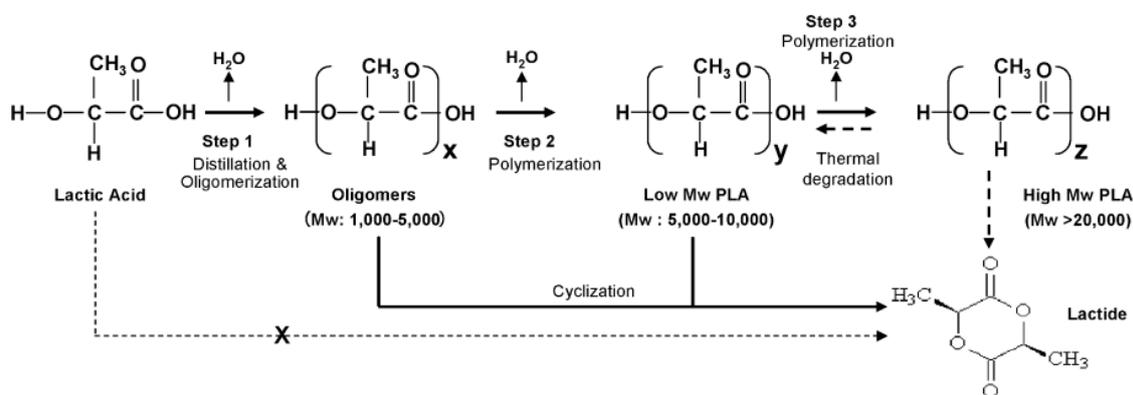


Figura 6: Meccanismo di reazione per la polimerizzazione del PLA e degradazione termica per scissione specifica²³

Nella prima fase, l'L-LA è stato riscaldato alla temperatura di distillazione (T_d) di 150 °C, dopodiché la temperatura è stata mantenuta costante per 150 minuti a pressione atmosferica. Segue il periodo di oligomerizzazione, che è durato tra 150 e 300 minuti. In questo stadio si formano oligomeri di PLA di Mw compresa tra 1000 e 5000 Da. Successivamente, la temperatura e la pressione sono state portate alla temperatura di polimerizzazione (T_p) e al vuoto, rispettivamente tra 150°C e 250°C a 10mmHg per 96 ore. Si ottiene un polimero con un peso molecolare massimo di 90 kDa (Figura 7).

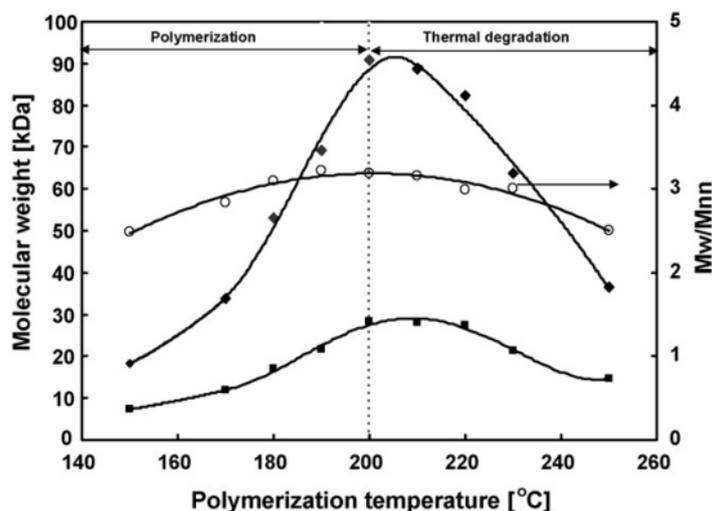


Figura 7: Effetto della temperatura di polimerizzazione sul peso molecolare del PLA e Mw/Mn. I simboli sono: Mw (◇), Mn (*) e Mw/Mn (○)²³

La Figura 7 mostra l'effetto della temperatura di polimerizzazione sulla Mw: per $T_p < 200^\circ\text{C}$, i pesi molecolari Mw e Mn corrispondono ai pesi molecolari a $t = 89$ h, ovvero al momento in cui il PLA ha raggiunto il suo peso molecolare massimo (90 kDa).

Come evidenziato, a temperature superiori a 200°C in condizioni di pressione ridotta, si verifica la termodegradazione del PLA in lactide. Le rese di polimerizzazione diminuiscono

con l'aumentare della temperatura, mentre si osserva un incremento nella quantità di lattide prodotta. Questo è il limite per la policondensazione diretta del PLA in assenza di catalizzatori, solventi e iniziatori.

In un altro studio, Harshe et al.²⁴ hanno cercato quale sia il miglior catalizzatore per quanto riguarda questo metodo. In questo esperimento sono state condotte varie reazioni con diversi catalizzatori nelle stesse condizioni operative (tempo di reazione, temperatura, pressione, quantità di catalizzatore, ecc.). Tutte le reazioni sono state effettuate nell'intervallo di temperatura compreso tra 100 °C e 200 °C affinché l'acqua possa evaporare e venga evitata la degradazione del polimero. Per identificare il miglior catalizzatore, le reazioni sono state eseguite a 180 °C in condizioni di sistema aperto, cioè sotto flusso di azoto. L'efficacia del sistema dopo 24 ore di tempo di reazione con diversi catalizzatori e senza catalizzatore, basata sulle proprietà del polimero (pesi molecolari medi numerici e ponderati), è riportata nella Tabella 1. È evidente che SnCl₂ è il catalizzatore più efficace, portando ai più alti pesi molecolari medi ponderati nelle date condizioni operative, seguito da Ti(BuO)₄.

Tabella 1: Pesi molecolari medi dei polimeri sintetizzati con diversi catalizzatori (tempo di reazione: 24h; temperatura di reazione: 180°C)²⁴

Catalyst	\bar{M}_n	\bar{M}_w
	Da	Da
AlCl ₃	2 340	3 828
SnCl ₄	3 219	5 033
FeCl ₃	3 179	5 226
H ₃ PO ₄	2 845	4 518
SnCl ₂	3 842	7 013
Ti(BuO) ₄	2 664	5 247
–	1 440	2 350

È interessante notare che nella reazione condotta senza l'uso di un catalizzatore⁹ per un periodo di 24 ore a una temperatura di 180°C, è stato ottenuto un peso molecolare numerico di 1440 Da. Tuttavia, nell'esperimento condotto da Achmad et al.⁸ alle stesse condizioni di temperatura ma per un periodo di 6 ore, si sono formati oligomeri con pesi molecolari compresi tra 1000 e 5000 Da. Questo confronto mette in evidenza l'importanza della rimozione dell'acqua durante la reazione. Infatti, la policondensazione eseguita senza l'uso di catalizzatori, solventi e iniziatori ha portato a un risultato eccellente grazie a un reattore in grado di eliminare il sottoprodotto. Lo studio che ha analizzato i diversi

catalizzatori non si è focalizzato sulla resa e l'ottimizzazione del processo, bensì sulla selezione ottimale del catalizzatore.

Il meccanismo di reazione con SnCl_2 viene proposto da Yamaoka et al.²⁵ (Figura 8) Il meccanismo prevede la reazione della funzione carbonilica col centro metallico stannoso formando l'intermedio **2**. Segue l'aggiunta del gruppo alcolico con liberazione di legante per ottenere il complesso **3**. Lo step successivo vede transesterificazione tra i gruppi alcolico ed estereo coordinati al centro metallico con produzione del polimero **4** e rigenerazione del catalizzatore **1**.

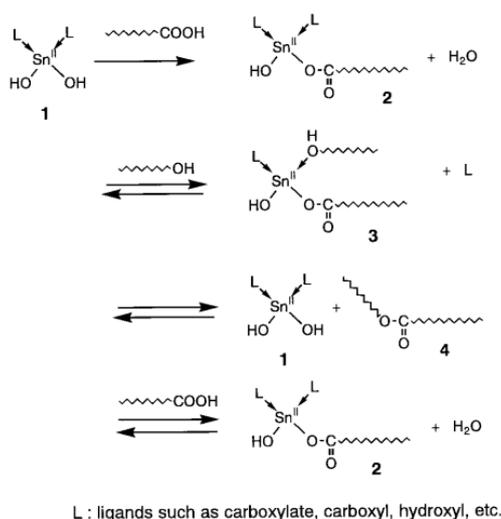


Figura 8: Meccanismo di policondensazione con Stagno (II) come catalizzatore²⁵

La policondensazione diretta è un equilibrio che presenta alcune limitazioni significative. La difficoltà principale è la necessità di rimuovere l'acqua durante il processo. La presenza di acqua ostacola la formazione di un prodotto con un peso molecolare elevato. Inoltre, questo metodo è suscettibile a reazioni di backbiting, che comportano la formazione di lattidi e glicolidi come sottoprodotti. Queste reazioni di backbiting tendono a ridurre ulteriormente l'estensione della policondensazione, influenzando negativamente il raggiungimento di un alto peso molecolare. Pertanto, gestire efficacemente l'umidità e prevenire le reazioni di backbiting sono le limitazioni nella policondensazione diretta.

Polimerizzazione ad apertura d'anello (ROP)

Le sfide legate alla policondensazione diretta possono essere superate utilizzando il processo di polimerizzazione ad apertura d'anello e partendo da dimeri ciclici. La ROP (acronimo di "ring-opening polymerization") del lattide e del glicolide, offre un notevole grado di controllo durante la polimerizzazione, e per questo motivo rimane il metodo maggiormente adottato per la sintesi di materiali con alto peso molecolare. Mediante

condizioni di polimerizzazione adeguate, è possibile ottenere una ROP controllata e il grado medio di polimerizzazione (DP) nei polimeri risultanti solitamente corrisponde, o almeno è proporzionale, alla conversione dei monomeri moltiplicata per il rapporto molare tra monomero e iniziatore. In alcune circostanze, le reazioni di terminazione e trasferimento possono essere talmente limitate da far sì che la polimerizzazione possa essere considerata vivente. In confronto al processo di policondensazione, la ROP risulta anche molto più adatta per il controllo della sequenza dei monomeri (come nella sintesi di copolimeri a blocchi) e delle estremità della catena polimerica.²⁶

Catalizzatori

Il complesso più ampiamente utilizzato per la preparazione industriale di PLA e PLGA è senza dubbio il bis(2-etilesanato) di stagno(II) (Figura 9), detto anche ottanoato di Stagno, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, cosa che è in gran parte legata all'accettazione della sostanza come additivo alimentare da parte del FDA. Lo $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ è disponibile commercialmente, facile da maneggiare, e solubile in solventi organici comuni e nei monomeri fusi. È altamente attivo (i tempi di reazione tipici sono nell'intervallo di 140-180 °C vanno da pochi minuti a poche ore) e consente la preparazione di polimeri ad alto peso molecolare (fino a 10^5 o addirittura 10^6 Da in presenza di un alcol).²⁷

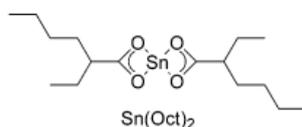


Figura 9: Bis(2-etilesanato) di stagno(II)²⁶

Un diverso composto da considerare è un alcossido di alluminio come $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ (Figura 10), ma la sua limitata attività e la sua tossicità lo rendono utilizzabile principalmente per studi meccanicistici.²⁶ Di conseguenza, si è manifestato un notevole interesse nei confronti dei derivati dello zinco come potenziali catalizzatori privi di tossicità. Uno di questi è il lattato di zinco(II) (Figura 10), $\text{Zn}(\text{Lact})_2$, che offre un migliore controllo dei pesi molecolari e della conversione del monomero.²⁸

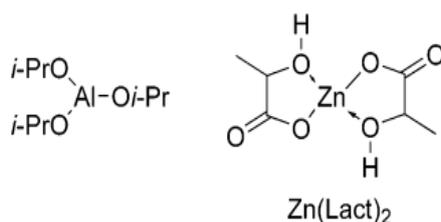


Figura 10: Isopropossido di Alluminio (III) e lattato di Zinco (II)²⁶

Considerazioni meccanicistiche

Il primo stadio del meccanismo di coordinazione-inserzione (i) consiste nella coordinazione del monomero al centro metallico acido di Lewis (Figura 11).

Successivamente, il monomero si inserisce in uno dei legami alluminio-alcossido tramite l'addizione nucleofila del gruppo alcossido sul carbonio del carbonile (ii), seguita dall'apertura dell'anello attraverso la rottura acile-ossi del legame (iii).²⁹ L'idrolisi del legame metallo-acido attivo porta alla formazione di un gruppo terminale idrossilico, mentre l'estremità della seconda catena è tappata con un estere isopropilico, come indicato dalla caratterizzazione NMR ¹H dei polimeri risultanti.²⁶

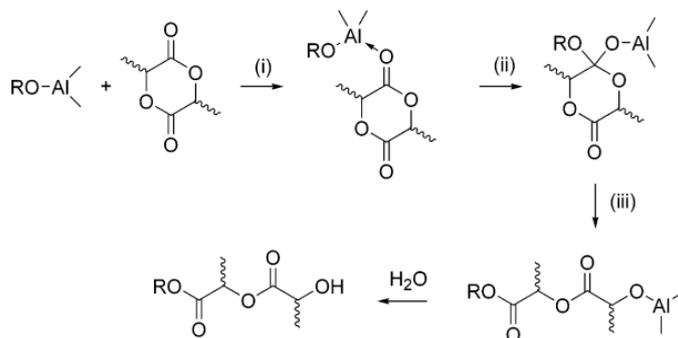


Figura 11: Meccanismo di coordinazione-inserzione per la ROP del lattide catalizzata da Al(Oi-Pr)₃²⁶

I calcoli hanno rivelato l'influenza critica dei sostituenti dell'alluminio. Sono state previste barriere di attivazione significativamente più basse per i trialcossidi rispetto ai corrispondenti monoalcossidi.³⁰ La sensibilità degli iniziatori alluminio nei confronti del rigonfiamento sterico è stata anche notata e attribuita alla lunghezza più corta dei legami alluminio-ossigeno.³¹ Di conseguenza, è stato trovato che la barriera di attivazione per il passaggio di inserzione è di circa il 40% più alta per il lattide rispetto al glicolide per il complesso modello AlMe₂(OMe). Questi dati riflettono in modo coerente la maggiore polimerizzabilità del glicolide rispetto al lattide, con un rapporto di attività r_G/r_L di circa 10.³²

Lo Sn(Oct)₂ è intrinsecamente più attivo rispetto ad Al(Oi-Pr)₃, ma la polimerizzazione si è rivelata ancora più veloce e meglio controllata quando lo Sn(Oct)₂ è stato combinato con un reagente protico come un alcol. Il meccanismo per la ROP catalizzata da ottanoato di Stagno è caratterizzato da diversi complessi intermedi dello Stagno, supportando fortemente un meccanismo di coordinazione-inserzione.³³ Benché sia comunemente accettato che i reattivi protici come gli alcoli reagiscano con Sn(Oct)₂ per formare alcossidi di stagno(II) covalenti,³⁴ questa fase di coordinazione può avvenire mantenendo i leganti ottanoato (eq.1) o rilasciando acido ottanoico (eq.2). Le condizioni di reazione come

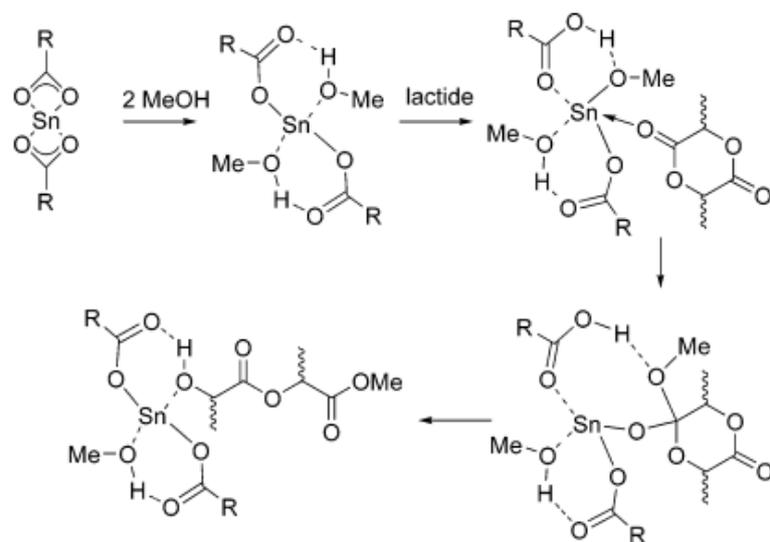
temperatura, rapporto alcol/stagno, solvente e altri fattori, influenzano in modo significativo questi processi. Inoltre, è ampiamente riconosciuto che le impurezze presenti nel monomero (alcoli, acido lattico, acqua, ecc.) possano agire come co-iniziatori, soprattutto quando lo $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ è utilizzato senza additivi protici. Inoltre, i reattivi protici possono essere coinvolti in un trasferimento di catena reversibile con la catena in crescita (eq.3). Per tale motivo, diventa fondamentale ottimizzare attentamente il rapporto tra ROH e $\text{Sn}(\text{Oct})_2$.²⁶

Equazione 1,2 e 3²⁶



Il supporto del meccanismo di coordinazione-inserzione è ottenuto teoricamente ed è riportato nella Figura 12.³⁵ Due molecole di metanolo vengono coordinate sul centro metallico stannoso. Entrambe le coordinazioni sono favorite da circa 61 kJ/mol e avvengono in modo associativo, cioè mantenendo l'ottanoato che forma legami idrogeno con l'alcol. È stata quindi prevista una debole complessazione del lattide ($\Delta H_{\text{coordinazione}}$ di 16 kJ/mol). In particolare, il secondo passaggio di coordinazione induce una migrazione del protone dal metanolo al legante ottanoato vicino, in modo che l'alcol si trasformi in un alcossido. Successivamente, l'inserzione avviene in due passaggi, ovvero l'attacco nucleofilo di questo alcossido sul lattide coordinato seguito dall'apertura dell'anello, che formalmente porta all'inserzione di una porzione di lattide nel legame O-H di un metanolo coordinato. Le simulazioni suggeriscono che l'acido ottanoico rimane coordinato allo stagno durante la propagazione, ma tenendo conto sia del termine entropico che della temperatura di reazione, gli autori hanno concluso che potrebbe anche essere possibile che l'acido ottanoico si dissocia dal complesso di stagno durante la ROP.²⁶

In confronto, il meccanismo della ROP catalizzata da $\text{Zn}(\text{Lact})_2$ è stato molto meno studiato. Tuttavia, è stato dimostrato che la combinazione di $\text{Zn}(\text{Lact})_2$ con un alcol primario aumenta la sua attività e permette un migliore controllo della polimerizzazione, come nel caso di $\text{Sn}(\text{Oct})_2$.³⁶ Pertanto, sembra piuttosto probabile che la polimerizzazione proceda con $\text{Zn}(\text{Lact})_2$ in modo simile a quanto discusso sopra per $\text{Sn}(\text{Oct})_2$.



^a Calculations carried out with R = Me.

Figura 12: Possibile meccanismo per la ROP del lattide catalizzata da $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ in presenza di metanolo²⁶

In queste polimerizzazioni di coordinazione-inserzione, l'efficienza del controllo del peso molecolare dipende dal rapporto $k_{\text{propagation}}/k_{\text{initiation}}$, ma anche dall'estensione delle reazioni di transesterificazione laterale. Queste reazioni di transesterificazione possono avvenire sia intramolecolarmente (backbiting che porta a strutture macrocicliche e catene più corte) sia intermolecolarmente (ridistribuzione delle catene) (Figura 13).³⁷

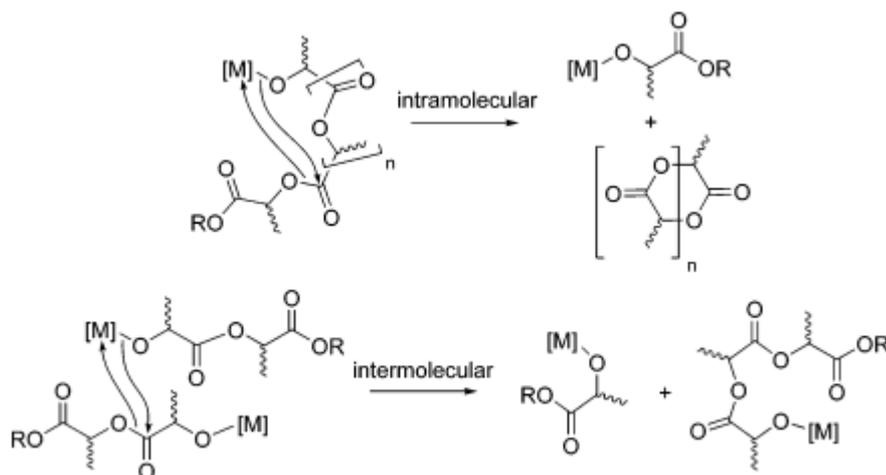


Figura 13: Rappresentazione schematica di reazioni secondarie di transesterificazione intra- e intermolecolare²⁶

L'equilibrio di polimerizzazione/depimerizzazione dovrebbe essere preso in considerazione come un caso particolare di reazione di transesterificazione intramolecolare. Tutte queste reazioni secondarie portano a distribuzioni di peso molecolare più ampie. L'entità di queste reazioni indesiderate di transesterificazione è stata dimostrata dipendere fortemente dal tipo di iniziatore metallico.^{37,38} Le reazioni secondarie si verificano fin dall'inizio della polimerizzazione con $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, portando a distribuzioni di peso molecolare relativamente ampie ($\text{PDI} \approx 2$), mentre per $\text{Al}(\text{Oi-Pr})_3$,

queste reazioni si verificano principalmente a conversioni elevate o complete, risultando in indici PDI più bassi ($PDI < 1,5$).^{27,39}

Stereocontrollo del PLA nella ROP

Dato che il lattide proviene dall'acido lattico, può esistere in due forme diastereoisomeriche: meso-lattide, D- e L-lattide, noto anche come rac-lattide (Figura 14).

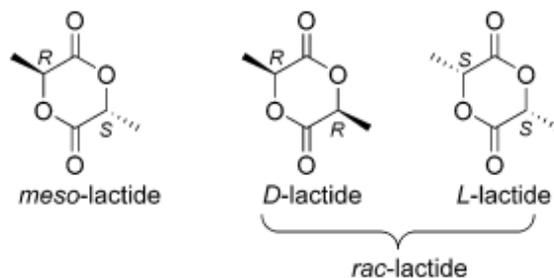


Figura 14: Stereoisomeri del lattide²⁶

I polilattidi presentano varie microstrutture a seconda sia del monomero coinvolto che del corso della reazione di polimerizzazione (Figura 15).⁴⁰

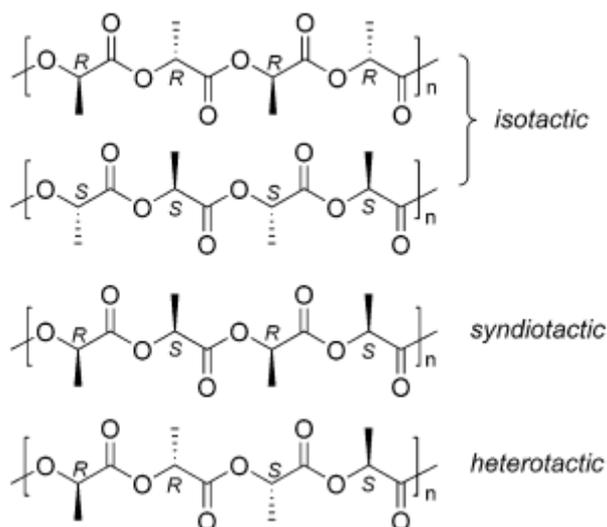


Figura 15: Strutture del PLA²⁶

I polilattidi isotattici, sia il poli(L-lattide) (PLLA) che il poli(D-lattide) (PDLA), contengono stereocentri sequenziali della stessa configurazione relativa, mentre i polilattidi sindiotattici, ovvero il poli(meso-lattide), contengono stereocentri sequenziali con configurazione relativa opposta. I polilattidi eterotattici (o disindiotattici) sono un'altra struttura ordinata caratterizzata dall'alternanza regolare delle unità di L-Lattide e D-Lattide. Infine, i polilattidi atattici si formano quando la polimerizzazione avviene senza alcuna regolarità. La disposizione della sequenza stereo nei campioni di polilattide è comunemente determinata attraverso spettroscopia NMR, analizzando le regioni del metino e/o del carbonile (NMR a ^{13}C e NMR a 1H omonuclearmente disaccoppiato).⁴¹ Le

proprietà fisiche dei polilattidi sono fortemente influenzate dalla loro configurazione; infatti, le temperature di fusione e transizione vetrosa sono indici di stereoregolarità dei polilattidi. Ad esempio, quando il PLLA isotattico puro è contaminato con 15% di meso-lattide, da altamente cristallino con $T_m \approx 180^\circ\text{C}$ si forma un polimero amorfo con $T_m \approx 130^\circ\text{C}$.⁴² I polilattidi stereoregolari cristallini mantengono le loro proprietà meccaniche vicino ai punti di fusione, avendo così temperature di utilizzo superiori rispetto ai polimeri amorfi e atattici. Di conseguenza, i polilattidi ad alto punto di fusione diventano obiettivi interessanti per una varietà di nuove applicazioni, a condizione che la loro preparazione sia realizzabile attraverso processi efficienti ed economici.

Polilattidi isotattici

Il modo più diretto per ottenere polilattidi isotattici, come il PLLA o il PDLA, implica l'utilizzo di monomeri enantiopurificati, a condizione che non si verifichi l'epimerizzazione durante la loro polimerizzazione. Fino ad ora, la maggior parte dei sistemi catalitici testati per questa polimerizzazione stereocontrollata procede mantenendo la configurazione. Tuttavia, questa strategia è notevolmente limitata dalla necessità di monomeri enantiopuri, ed è stata proposta la risoluzione cinetica del rac-lattide come via alternativa per ottenere polilattidi isotattici.²⁶

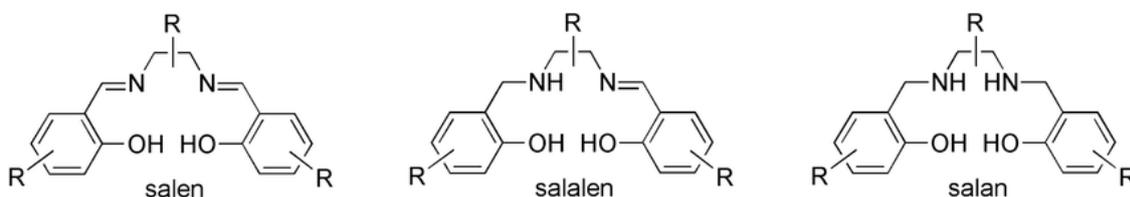


Figura 16: Famiglia dei leganti SALEN, SALALEN e SALAN⁷⁰

Questo approccio è stato studiato inizialmente con complessi di alluminio contenenti il ligando SALEN (Figura 16) derivato da (R,R)-binaphthyldiamina.^{43,44} I complessi enantiopurificati, mostrati nella Figura 17, **47b,c** sono in grado di polimerizzare preferenzialmente il D-lattide, producendo principalmente il PDLA isotattico a partire dal rac-lattide. Un complesso correlato, **46a**, basato sulla (R,R)-cicloesandiammina, ha dimostrato un stereocontrollo efficace e inverso, preferenzialmente polimerizzando il L-lattide.^{45,46} In entrambi i casi, la polimerizzazione stereocontrollata avviene attraverso un meccanismo di controllo del sito. La polimerizzazione preferenziale dell'enantiomero corretto porta alla formazione di polimeri isotattici arricchiti enantiomericamente a basse conversioni del monomero. A conversioni più elevate, l'arricchimento del pool di monomeri dell'enantiomero "sbagliato" porta alla formazione di polilattidi con rapporti graduali di L-lattide/D-lattide all'interno delle catene polimeriche.⁴⁷

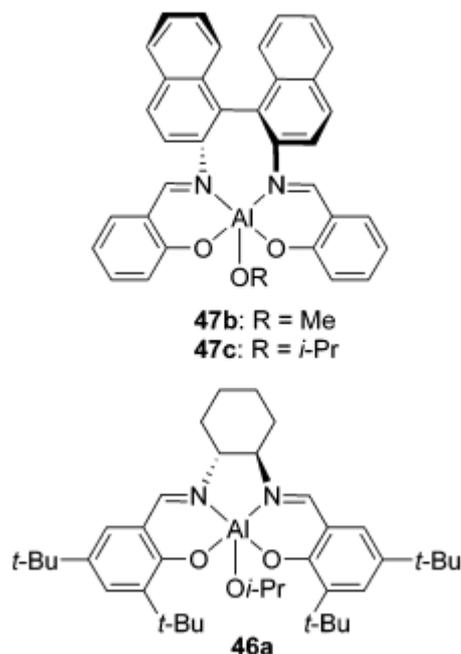


Figura 17: Catalizzatori chirali usati per la risoluzione cinetica del rac-lattide²⁶

Da notare che temperature di fusione elevate non sono limitate solo a PLLA e PDLA enantiopurificati (T_m 170-180 °C), ma vengono superate (T_m fino a 230 °C) dagli stereocomplessi del PLA e dagli stereoblocchi del PLA (Figura 18).⁴⁸ La struttura degli stereocomplessi e degli stereoblocchi forma regioni cristalline di ordine microscopico, in cui le unità monomeriche di diversa configurazione stereochimica si organizzano in modo regolare. Queste regioni ordinate richiedono più energia per rompere i legami intermolecolari durante il processo di fusione, contribuendo così a un punto di fusione più alto.

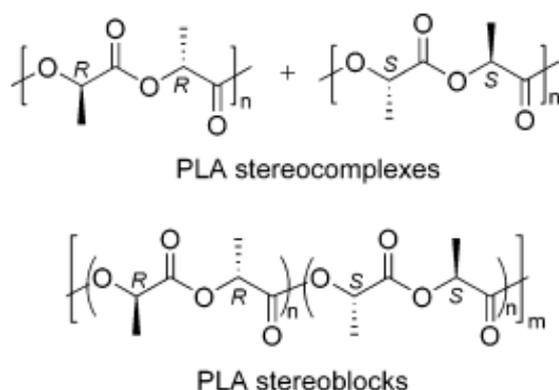


Figura 18: Stereocomplessi e stereoblocchi di PLA²⁶

Da un punto di vista concettuale, il metodo più semplice per ottenere campioni di PLA con elevate temperature di fusione coinvolge la polimerizzazione stereocontrollata a chain-end del rac-lattide con un catalizzatore achirale. Questa strategia è stata recentemente

dimostrata sperimentalmente con complessi di alluminio basati su SALEN, come **43a-e** e **45a-f** (Figura 19).⁴⁹⁻⁵¹

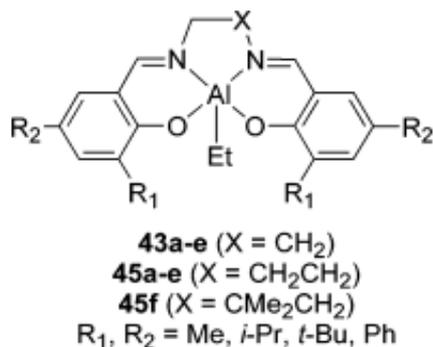


Figura 19: Catalizzatori achirali per la polimerizzazione a chain-end stereocontrollata del rac-lattide²⁶

Inoltre, catalizzatori di alluminio racemici basati su binaptil- e cicloesandiammine sono stati utilizzati con successo per la sintesi stereocontrollata del PDLA e del PLLA isotattici a partire dal rac-lattide (ciascun enantiomero del catalizzatore polimerizza preferenzialmente un enantiomero del lattide). A differenza della risoluzione cinetica del rac-lattide con catalizzatori omochirali, si ottengono elevate enantioselettività indipendentemente dalla conversione del monomero poiché il rapporto D/L nel pool di monomeri rimane costante durante la polimerizzazione.²⁶

Polilattidi sindiotattici

I polilattidi sindiotattici sono ottenuti attraverso la polimerizzazione stereocontrollata del meso-lattide. Lo stereocontrollo alla chain-end è stato studiato da Coates et al. utilizzando il complesso β -diimmina **29c** (Figura 21).⁵² Analisi NMR hanno rivelato la formazione di polilattidi sindiotattici con il 76% di legami racemici tra le unità monomeriche. Questa strategia si basa sulla preferenza cinetica dei catalizzatori chirali nell'aprire il meso-lattide

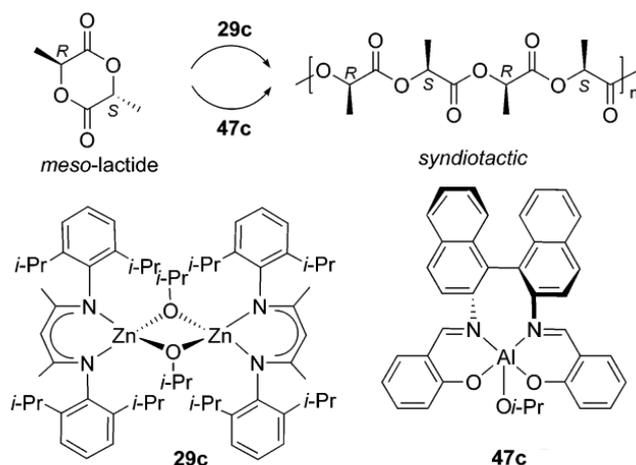


Figura 21: Catalizzatori per la preparazione di polilattide sindiotattico da meso-lattide²⁶

su uno dei due legami O-acile enantiotopici. Migliori risultati sono stati ottenuti col complesso di alluminio basato su SALEN chirale **47c**,^{53,54} che ha prodotto polilattidi più sindiotattici (fino al 96% di legami racemici).

Polilattidi eterotattici

I polilattidi eterotattici sono sintetizzati tramite ROP del rac-lattide, coinvolgendo l'alternanza di L-lattide e D-lattide. Questo processo richiede il controllo a estremità di catena, studiato da Coates et al.⁵⁵ Utilizzando complessi di β -diimina, come il complesso binucleare **29c**, è possibile ottenere microstrutture altamente eterotattiche. Gli isopropilici ai gruppi sostituenti arilici sono la chiave per il controllo dell'estremità di catena, con maggiore eterotatticità a basse temperature (90% a temperatura ambiente e 94% a 0 °C). Questo metodo si estende a complessi SALAN (Figura 16), con massime selettività usando leganti clorurati.⁵⁵

Organocatalizzatori

Per tutti gli organocatalizzatori (ammine, fosfine, carbeni N-eterociclici), è stato stabilito il carattere vivente della polimerizzazione nucleofila attraverso la correlazione lineare tra il peso molecolare e la conversione. Di conseguenza, il grado di polimerizzazione segue il rapporto iniziale monomero-iniziatore e si ottengono polimeri con pesi molecolari controllati e bassi indici di polidispersione. Sia alcoli primari che secondari si sono dimostrati efficaci iniziatori, risultando in funzionalità esterea all'estremità α della catena del PLA.²⁶

La polimerizzazione organocatalitica è stata riportata per la prima volta con piridine come catalizzatori nucleofili. Le 4-ammino-piridine, come DMAP e PPY (Figura 22), si sono rivelate molto attive per la ROP del lactide.⁵⁶ A condizione che la concentrazione del catalizzatore sia almeno uguale a quella dell'iniziatore, sono state ottenute alte conversioni del monomero sia in soluzione di diclorometano a 35 °C in pochi giorni, sia in bulk a 135 °C in pochi minuti per rapporti monomero:iniziatore fino a 140:1.²⁶

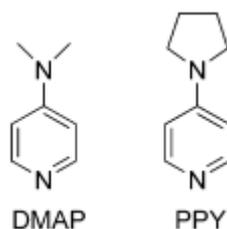


Figura 22: Struttura di 4-(dimetilammina)piridina (DMAP) e 4-pirrolidinopiridina (PPY)

Rispetto ai complessi metallici, tempi di reazione prolungati non inducono cambiamenti rilevabili nel peso molecolare con le piridine, indicando che le reazioni di

transesterificazione indesiderate e l'equilibrio di polimerizzazione/depolimerizzazione sono meno efficaci.²⁶

Nell'arco degli ultimi 10 anni, i carbeni N-eterociclici hanno consentito ottimi risultati sia nella catalisi organometallica che nella sintesi organica.⁵⁷⁻⁵⁹ La loro recente ricerca per la ROP del lattide è stata stimolata dai risultati promettenti ottenuti con piridine.^{60,61} Il carbene imidazol-2-ilidene IMes (Figura 23) si è dimostrato essere molto più attivo delle ammine. Per concentrazioni iniziali di monomero intorno a 1 mol L⁻¹ e rapporti monomero-iniziatore compresi tra 50 e 200, sono state ottenute conversioni quantitative in meno di 1 ora a temperatura ambiente in THF. Il rapporto catalizzatore-iniziatore ha una forte influenza sul controllo della polimerizzazione. Rapporti da 0,25 a 1,5 consentono la preparazione di polilattidi con elevati pesi molecolari (DP > 100) e bassa PDI, mentre rapporti molto più bassi dell'ordine di 0,0125 sono necessari per ottenere oligomeri (DP ≈ 15) con bassa PDI. L'ambito e la generalità di queste polimerizzazioni nucleofili sono stati quindi investigati variando la struttura e i sostituenti del catalizzatore carbene **63**.

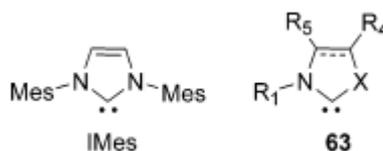


Figura 23: Formula generale per carbeni N-eterociclici **63** ($X = N-R_3$ o S) e struttura dell'esempio IMes ($Mes = 2,4,6-Me_3C_6H_2$)

Gli imidazol/tiazol/imidazolin-2-ilideni con vari sostituenti sia agli atomi di azoto che al telaio carbonioso sono stati testati rivelando che i diamminocarbeni si sono dimostrati i catalizzatori più attivi, mentre i sostituenti stericamente ingombranti ed elettron-attrattori risultano meno favorevoli come previsto.²⁶

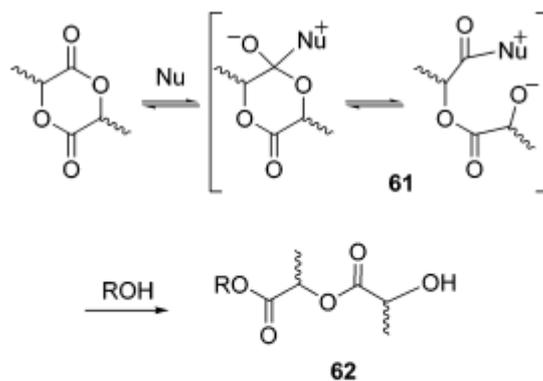
È interessante notare che l'elevata sensibilità all'aria e all'umidità dei carbeni N-eterociclici può essere facilmente evitata mediante la loro generazione in situ dalla loro forma protonata. Buoni risultati sono stati ottenuti per la catalisi bifasica THF/liquido ionico. La deprotonazione in situ di un liquido ionico a base di imidazolo genera l'imidazol-2-ilidene corrispondente, che quindi migra alla fase organica e inizia la ROP del lattide. Sono state raggiunte polimerizzazioni rapide e riproducibili dato che il precatalizzatore imidazolio è facilmente rigenerato mediante l'aggiunta di un sale di ammonio terziario. Nel complesso, questi risultati suggeriscono chiaramente che i carbeni N-eterociclici sono catalizzatori nucleofili molto promettenti per la ROP del lactide.⁶²

Polimerizzazione nucleofila

I catalizzatori privi di metalli stanno attirando un interesse crescente come alternative più economiche ed ecologicamente sostenibili per le tradizionali trasformazioni organiche. A questo fine, enzimi (come le lipasi) così come catalizzatori organici (ammine, fosfine e carbeni N-eterociclici) sono stati investigati per reazioni di transesterificazione, incluse la ROP del lattide.^{60,63-67} Questi catalizzatori nucleofili privi di metalli sono particolarmente utili per le applicazioni biomediche dei polimeri risultanti, poiché non c'è preoccupazione per la contaminazione, lo smaltimento dei rifiuti e la rimozione dei metalli.

Considerazioni meccanicistiche

In questo approccio privo di metalli alla ROP del lattide, gli enzimi, le ammine, le fosfine e i carbeni agiscono tutti come catalizzatori nucleofili di transesterificazione, richiedendo la presenza di un agente protico (tipicamente acqua per le lipasi e alcoli per gli organocatalizzatori) come iniziatore. Sembrerebbe probabile che la polimerizzazione avvenga attraverso un meccanismo attivato dal monomero^{67,68} coinvolgendo un complesso transitorio lattide-catalizzatore **61** (Figura 24). L'iniziatore protico ROH reagirebbe con questo complesso lattide-nucleofilo per aprire l'anello formando **62** con liberazione del catalizzatore nucleofilo. La propagazione della catena procederebbe in modo analogo mediante la reazione del gruppo ω -idrossile (l'ultimo -OH) di **62** col monomero attivato **61**. Questo meccanismo è in accordo con la natura dell'estremità della catena R del polilattide risultante, ossia una funzionalità acida o esterea a seconda dell'agente protico iniziatore. Questa via di polimerizzazione differisce fundamentally da quella coinvolta nei complessi metallici. Infatti, il catalizzatore nucleofilo attiva solo il monomero verso l'apertura dell'anello, mentre il complesso metallico prima attiva il monomero, poi inizia la polimerizzazione rimanendo legato alla catena in crescita.



^a Nu denotes the catalyst (enzyme, amine, phosphine, or N-heterocyclic carbene). ROH refers either to the initiating protic agent or to the secondary alcohol function of the growing polymer chain.

Figura 24: Percorso plausibile per la ROP dei lattidi con catalizzatore nucleofilo

Depolimerizzazione

Catalizzatori a base di piridina come DMAP e PPY (Figura 22) sono stati utilizzati anche per la rottura della catena dei polilattidi.⁶⁹ I polimeri risultanti hanno DP coerenti con il rapporto alcol-polimero e indici di polidispersione nello stesso intervallo del polimero iniziale (Figura 25). Pertanto, questo approccio di transesterificazione consente la preparazione di polilattidi controllati per il peso molecolare e funzionalizzati alle estremità. Sono stati ottenuti polimeri a forma di stella e copolimeri a blocchi, rispettivamente, quando gli oligomeri di pentaeritritolo e di polietileneossido monoidrossi-funzionalizzati sono stati utilizzati come iniziatori per la depolimerizzazione del PLA.

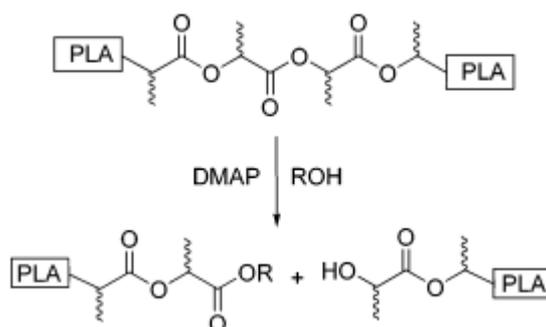


Figura 25: Rappresentazione schematica della depolimerizzazione del PLA catalizzata da DMAP

Queste nuove applicazioni dei catalizzatori nucleofili amminici si basano sull'influenza dell'alcol iniziatore sulla selettività di transesterificazione. Gli alcoli primari reagiscono non solo con il lattide, ma anche con gli anelli aperti esterei, mentre gli alcoli secondari reagiscono solo con il lattide e sono inerti nei confronti degli anelli aperti. Questa marcata differenza è stata chiaramente dimostrata dalla formazione di mono- e diaddotti **64** e **65** nella reazione di apertura dell'anello del lattide catalizzata da DMAP con eccesso di alcol benzilico e alcol R-metilbenzilico (Figura 26).⁶⁹

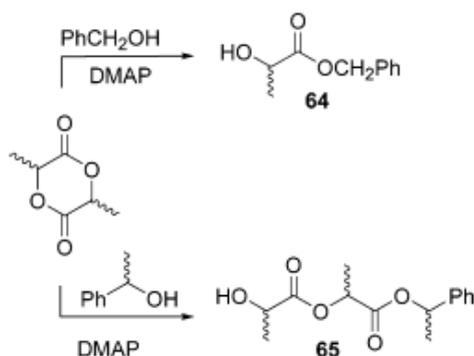


Figura 26: ROP del lattide catalizzata da DMAP con alcoli primari e secondari

In generale, sembrerebbe che la funzionalità dell'alcol secondario sia il miglior compromesso per la propagazione della ROP del lattide senza indurre una

transesterificazione indesiderata. Questa selettività è responsabile del carattere vivente della polimerizzazione del lattide catalizzata da nucleofili. Tuttavia, questa caratteristica intrinseca potrebbe interferire in modo significativo nella copolimerizzazione del lactide e del glicolide. Infatti, l'incorporazione del glicolide porta a chain-end alcoliche primarie, per le quali le reazioni di transesterificazione laterale sono più probabili.²⁶

Conclusioni

In questa tesi, ho affrontato i principali metodi e meccanismi per la produzione di PLA (acido polilattico) e PGA (acido poliglicolico). Questi due polimeri possono essere ottenuti attraverso due principali approcci: la policondensazione diretta e la polimerizzazione ad apertura d'anello (ROP). Al confronto dei due procedimenti, la polimerizzazione ad apertura d'anello offre un maggior controllo, mentre la policondensazione è soggetta a limitazioni.

Nel caso della ROP, ho menzionato la possibilità di utilizzare catalizzatori a base metallica e organocatalizzatori, controllando l'estremità di catena. Inoltre, è possibile ottenere PLA con diverse conformazioni, tra cui l'isotattico, il sindiotattico e l'eterotattico, ma anche stereoblocchi.

Indubbiamente, nonostante i loro costi, questi polimeri biodegradabili e biocompatibili rappresentano un contributo fondamentale per la transizione verso un'economia più sostenibile.

Bibliografia

- (1) Emadian, S. M.; Onay, T. T.; Demirel, B. Biodegradation of Bioplastics in Natural Environments. *Waste Management* **2017**, *59*, 526–536.
- (2) Iwata, T. Biodegradable and Bio-Based Polymers: Future Prospects of Eco-Friendly Plastics. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (11), 3210–3215.
- (3) Li, Z.; Yang, J.; Loh, X. J. Polyhydroxyalkanoates: Opening Doors for a Sustainable Future. *NPG Asia Mater* **2016**, *8* (4), e265–e265.
- (4) Santoro, M.; Shah, S. R.; Walker, J. L.; Mikos, A. G. Poly(Lactic Acid) Nanofibrous Scaffolds for Tissue Engineering. *Adv Drug Deliv Rev* **2016**, *107*, 206–212.
- (5) Li, X.; Lin, Y.; Liu, M.; Meng, L.; Li, C. A Review of Research and Application of Polylactic Acid Composites. *Journal of Applied Polymer Science*. John Wiley and Sons Inc February 15, 2023.
- (6) Ghozali, M.; Fahmiati, S.; Triwulandari, E.; Restu, W. K.; Farhan, D.; Wulansari, M.; Fatriasari, W. PLA/Metal Oxide Biocomposites for Antimicrobial Packaging Application. *Polymer-Plastics Technology and Materials* **2020**, *59* (12), 1332–1342.
- (7) Lanzotti, A.; Martorelli, M.; Maietta, S.; Gerbino, S.; Penta, F.; Gloria, A. A Comparison between Mechanical Properties of Specimens 3D Printed with Virgin and Recycled PLA. *Procedia CIRP* **2019**, *79*, 143–146.
- (8) Benwood, C.; Anstey, A.; Andrzejewski, J.; Misra, M.; Mohanty, A. K. Improving the Impact Strength and Heat Resistance of 3D Printed Models: Structure, Property, and Processing Correlations during Fused Deposition Modeling (FDM) of Poly(Lactic Acid). *ACS Omega* **2018**, *3* (4), 4400–4411.
- (9) Xing, R.; Yang, B.; Huang, R.; Qi, W.; Su, R.; Binks, B. P.; He, Z. Three-Dimensionally Printed Bioinspired Superhydrophobic Packings for Oil-in-Water Emulsion Separation. *Langmuir* **2019**, *35* (39), 12799–12806.
- (10) Datta, R.; Henry, M. Lactic Acid: Recent Advances in Products, Processes and Technologies – a Review. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2006**, *81* (7), 1119–1129.
- (11) Castro-Aguirre, E.; Iñiguez-Franco, F.; Samsudin, H.; Fang, X.; Auras, R. Poly(Lactic Acid)—Mass Production, Processing, Industrial Applications, and End of Life. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier B.V. December 15, 2016, pp 333–366.
- (12) Kharas, G. B.; Sanchez-Riera, F.; Severson, D. K. Polymers of Lactic Acid. *Plastics from microbes* **1994**, 93–258.
- (13) Hongo, M.; Nomura, Y.; Iwahara, M. Novel Method of Lactic Acid Production by Electrolysis Fermentation. *Appl Environ Microbiol* **1986**, *52* (2), 314–319.
- (14) KATAOKA, M.; SASAKI, M.; HIDALGO, A.-R. G. D.; NAKANO, M.; SHIMIZU, S. Glycolic Acid Production Using Ethylene Glycol-Oxidizing Microorganisms. *Biosci Biotechnol Biochem* **2001**, *65* (10), 2265–2270.
- (15) He, Y.-C.; Xu, J.-H.; Su, J.-H.; Zhou, L. Bioproduction of Glycolic Acid from Glycolonitrile with a New Bacterial Isolate of *Alcaligenes* Sp. ECU0401. *Appl Biochem Biotechnol* **2010**, *160* (5), 1428–1440.
- (16) Koivistoinen, O. M.; Kuivanen, J.; Barth, D.; Turkia, H.; Pitkänen, J. P.; Penttilä, M.; Richard, P. Glycolic Acid Production in the Engineered Yeasts *Saccharomyces Cerevisiae* and *Kluyveromyces Lactis*. *Microb Cell Fact* **2013**, *12* (1).

- (17) Natural Medicines Comprehensive Database Consumer Version. *Glycolic Acid - Uses, Side Effects, and More*. Therapeutic Research Faculty.
- (18) Jamshidi, K.; Hyon, S.-H.; Ikada, Y. Thermal Characterization of Polylactides. *Polymer (Guildf)* **1988**, *29* (12), 2229–2234.
- (19) Migliaresi, C.; De Lollis, A.; Fambri, L.; Cohn, D. The Effect of Thermal History on the Crystallinity of Different Molecular Weight PLLA Biodegradable Polymers. *Clin Mater* **1991**, *8* (1–2), 111–118.
- (20) Tsuji, H.; Ikada, Y. Stereocomplex Formation between Enantiomeric Poly(Lactic Acid)s. XI. Mechanical Properties and Morphology of Solution-Cast Films. *Polymer (Guildf)* **1999**, *40* (24), 6699–6708.
- (21) Södergård, A.; Stolt, M. Properties of Lactic Acid Based Polymers and Their Correlation with Composition. *Prog Polym Sci* **2002**, *27* (6), 1123–1163.
- (22) Letchford, K.; Södergard, A.; Plackett, D.; Gilchrist, S. E.; Burt, H. M. Lactide and Glycolide Polymers. In *Biodegradable Polymers in Clinical Use and Clinical Development*; John Wiley and Sons, 2011; pp 317–365.
- (23) Achmad, F.; Yamane, K.; Quan, S.; Kokugan, T. Synthesis of Polylactic Acid by Direct Polycondensation under Vacuum without Catalysts, Solvents and Initiators. *Chemical Engineering Journal* **2009**, *151* (1–3), 342–350.
- (24) Harshe, Y. M.; Storti, G.; Morbidelli, M.; Gelosa, S.; Moscatelli, D. Polycondensation Kinetics of Lactic Acid. *Macromol React Eng* **2007**, *1* (6), 611–621.
- (25) Yamaoka, T.; Takahashi, Y.; Ohta, T.; Miyamoto, M.; Murakami, A.; Kimura, Y. Synthesis and Properties of Multiblock Copolymers Consisting of Poly(L-Lactic Acid) and Poly(Oxypropylene-Co-Oxyethylene) Prepared by Direct Polycondensation. *J Polym Sci A Polym Chem* **1999**, *37* (10), 1513–1521.
- (26) Dechy-Cabaret, O.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactide and Glycolide. *Chem Rev* **2004**, *104* (12), 6147–6176.
- (27) Degée, P.; Dubois, P.; Jérôme, R.; Jacobsen, S.; Fritz, H.-G. New Catalysis for Fast Bulk Ring-Opening Polymerization of Lactide Monomers. *Macromol Symp* **1999**, *144* (1), 289–302.
- (28) Kreiser-Saunders, I.; Kricheldorf, H. R. Polylactones, 39. Zn Lactate-Catalyzed Copolymerization of L-Lactide with Glycolide and ϵ -Caprolactone. *Macromol Chem Phys* **1998**, *199* (6), 1081–1087.
- (29) Dittrich, V. W.; Schulz, R. C. Kinetik Und Mechanismus Der Ringöffnenden Polymerisation von L(–)-Lactid. *Angewandte Makromolekulare Chemie* **1971**, *15* (1), 109–126.
- (30) Eguiburu, J. L.; Fernandez-Berridi, M. J.; Cossío, F. P.; Román, J. S. Ring-Opening Polymerization of l-Lactide Initiated by (2-Methacryloxy)Ethoxy–Aluminum Trialkoxides. 1. Kinetics. *Macromolecules* **1999**, *32*, 8252–8258.
- (31) von Schenck, H.; Ryner, M.; Albertsson, A.-C.; Svensson, M. Ring-Opening Polymerization of Lactones and Lactides with Sn (IV) and Al (III) Initiators. *Macromolecules* **2002**, *35* (5), 1556–1562.
- (32) Gilding, D. K.; Reed, A. M. Biodegradable Polymers for Use in Surgery—Polyglycolic/Poly(Lactic Acid) Homo- and Copolymers: 1. *Polymer (Guildf)* **1979**, *20* (12), 1459–1464.

- (33) Nijenhuis, A. J.; Grijpma, D. W.; Pennings, A. J. Lewis Acid Catalyzed Polymerization of L-Lactide. Kinetics and Mechanism of the Bulk Polymerization. *Macromolecules* **1992**, *25* (24), 6419–6424.
- (34) Kowalski, A.; Duda, A.; Penczek, S. Kinetics and Mechanism of Cyclic Esters Polymerization Initiated with Tin (II) Octoate. 3. Polymerization of L, L-Dilactide. *Macromolecules* **2000**, *33* (20), 7359–7370.
- (35) Ryner, M.; Stridsberg, K.; Albertsson, A.-C.; von Schenck, H.; Svensson, M. Mechanism of Ring-Opening Polymerization of 1, 5-Dioxepan-2-One and L-Lactide with Stannous 2-Ethylhexanoate. A Theoretical Study. *Macromolecules* **2001**, *34* (12), 3877–3881.
- (36) Kricheldorf, H. R.; Kreiser-Saunders, I.; Damrau, D. Resorbable Initiators for Polymerizations of Lactones. In *Macromolecular Symposia*; Wiley Online Library, 2000; Vol. 159, pp 247–258.
- (37) Baran, J.; Duda, A.; Kowalski, A.; Szymanski, R.; Penczek, S. Quantitative Comparison of Selectivities in the Polymerization of Cyclic Esters. In *Macromolecular Symposia*; Wiley Online Library, 1997; Vol. 123, pp 93–101.
- (38) Kricheldorf, H. R.; Berl, M.; Scharnagl, N. Poly (Lactones). 9. Polymerization Mechanism of Metal Alkoxide Initiated Polymerizations of Lactide and Various Lactones. *Macromolecules* **1988**, *21* (2), 286–293.
- (39) Degée, P.; Dubois, P.; Jérôme, R. Bulk Polymerization of Lactides Initiated by Aluminum Isopropoxide. I. Mechanism and Kinetics. In *Macromolecular symposia*; Wiley Online Library, 1997; Vol. 123, pp 67–84.
- (40) Coates, G. W. Polymerization Catalysis at the Millennium: Frontiers in Stereoselective, Metal-Catalyzed Polymerization. *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions* **2002**, No. 4, 467–475.
- (41) Thakur, K. A. M.; Kean, R. T.; Hall, E. S.; Kolstad, J. J.; Lindgren, T. A.; Doscotch, M. A.; Siepmann, J. I.; Munson, E. J. High-Resolution ¹³C and ¹H Solution NMR Study of Poly (Lactide). *Macromolecules* **1997**, *30* (8), 2422–2428.
- (42) Drumright, R. E.; Gruber, P. R.; Henton, D. E. Polylactic Acid Technology. *Advanced materials* **2000**, *12* (23), 1841–1846.
- (43) Spassky, N.; Wisniewski, M.; Pluta, C.; Le Borgne, A. Highly Stereoelective Polymerization of Rac-(D, L)-lactide with a Chiral Schiff's Base/Aluminium Alkoxide Initiator. *Macromol Chem Phys* **1996**, *197* (9), 2627–2637.
- (44) Ovitt, T. M.; Coates, G. W. *Stereoselective Ring-Opening Polymerization of Rac-Lactide with a Single-Site, Racemic Aluminum Alkoxide Catalyst: Synthesis of Stereoblock Poly(Lactic Acid)*; 2000; Vol. 38.
- (45) Zhong, Z.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. [(Salen) Al]-Mediated, Controlled and Stereoselective Ring-Opening Polymerization of Lactide in Solution and without Solvent: Synthesis of Highly Isotactic Polylactide Stereocopolymers from Racemic d, L-Lactide. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (23), 4510–4513.
- (46) Zhong, Z.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. Controlled and Stereoselective Polymerization of Lactide: Kinetics, Selectivity, and Microstructures. *J Am Chem Soc* **2003**, *125* (37), 11291–11298.
- (47) Chisholm, M. H.; Eilerts, N. W.; Huffman, J. C.; Iyer, S. S.; Pacold, M.; Phomphrai, K. Molecular Design of Single-Site Metal Alkoxide Catalyst Precursors for Ring-Opening Polymerization Reactions Leading to Polyoxigenates. 1. Polylactide Formation by Achiral

and Chiral Magnesium and Zinc Alkoxides, (H₃-L) MOR, Where L= Trispyrazolyl- and Trisindazolylborate Ligands. *J Am Chem Soc* **2000**, *122* (48), 11845–11854.

- (48) Ikada, Y.; Jamshidi, K.; Tsuji, H.; Hyon, S. H. Stereocomplex Formation between Enantiomeric Poly (Lactides). *Macromolecules* **1987**, *20* (4), 904–906.
- (49) Tang, Z.; Chen, X.; Pang, X.; Yang, Y.; Zhang, X.; Jing, X. Stereoselective Polymerization of Rac-Lactide Using a Monoethylaluminum Schiff Base Complex. *Biomacromolecules* **2004**, *5* (3), 965–970.
- (50) Nomura, N.; Ishii, R.; Akakura, M.; Aoi, K. Stereoselective Ring-Opening Polymerization of Racemic Lactide Using Aluminum-Achiral Ligand Complexes: Exploration of a Chain-End Control Mechanism. *J Am Chem Soc* **2002**, *124* (21), 5938–5939.
- (51) Hormnirun, P.; Marshall, E. L.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Remarkable Stereocontrol in the Polymerization of Racemic Lactide Using Aluminum Initiators Supported by Tetradentate Aminophenoxide Ligands. *J Am Chem Soc* **2004**, *126* (9), 2688–2689.
- (52) Chamberlain, B. M.; Cheng, M.; Moore, D. R.; Ovitt, T. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. Polymerization of Lactide with Zinc and Magnesium β -Diiminate Complexes: Stereocontrol and Mechanism. *J Am Chem Soc* **2001**, *123* (14), 3229–3238.
- (53) Ovitt, T. M.; Coates, G. W. Stereoselective Ring-Opening Polymerization of *Meso*-Lactide: Synthesis of Syndiotactic Poly(Lactic Acid). *J Am Chem Soc* **1999**, *121* (16), 4072–4073.
- (54) Ovitt, T. M.; Coates, G. W. Stereochemistry of Lactide Polymerization with Chiral Catalysts: New Opportunities for Stereocontrol Using Polymer Exchange Mechanisms. *J Am Chem Soc* **2002**, *124* (7), 1316–1326.
- (55) Chamberlain, B. M.; Cheng, M.; Moore, D. R.; Ovitt, T. M.; Lobkovsky, E. B.; Coates, G. W. Polymerization of Lactide with Zinc and Magnesium β -Diiminate Complexes: Stereocontrol and Mechanism. *J Am Chem Soc* **2001**, *123* (14), 3229–3238.
- (56) Nederberg, F.; Connor, E. F.; Möller, M.; Glauser, T.; Hedrick, J. L. New Paradigms for Organic Catalysts: The First Organocatalytic Living Polymerization. *Angewandte Chemie* **2001**, *113* (14), 2784–2787.
- (57) Herrmann, W. A. N-heterocyclic Carbenes: A New Concept in Organometallic Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41* (8), 1290–1309.
- (58) Arduengo, A. J. Looking for Stable Carbenes: The Difficulty in Starting Anew. *Acc Chem Res* **1999**, *32* (11), 913–921.
- (59) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chem Rev* **2000**, *100* (1), 39–92.
- (60) Connor, E. F.; Nyce, G. W.; Myers, M.; Möck, A.; Hedrick, J. L. First Example of N-Heterocyclic Carbenes as Catalysts for Living Polymerization: Organocatalytic Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters. *J Am Chem Soc* **2002**, *124* (6), 914–915.
- (61) Nyce, G. W.; Glauser, T.; Connor, E. F.; Möck, A.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. In Situ Generation of Carbenes: A General and Versatile Platform for Organocatalytic Living Polymerization. *J Am Chem Soc* **2003**, *125* (10), 3046–3056.
- (62) Nyce, G. W.; Lamboy, J. A.; Connor, E. F.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. Expanding the Catalytic Activity of Nucleophilic N-Heterocyclic Carbenes for Transesterification Reactions. *Org Lett* **2002**, *4* (21), 3587–3590. <https://doi.org/10.1021/ol0267228>.

- (63) Myers, M.; Connor, E. F.; Glauser, T.; Möck, A.; Nyce, G.; Hedrick, J. L. Phosphines: Nucleophilic Organic Catalysts for the Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactides. *J Polym Sci A Polym Chem* **2002**, *40* (7), 844–851.
- (64) Matsumura, S.; Mabuchi, K.; Toshima, K. Lipase-catalyzed Ring-opening Polymerization of Lactide. *Macromol Rapid Commun* **1997**, *18* (6), 477–482.
- (65) Matsumura, S.; Tsukada, K.; Toshima, K. Novel Lipase-Catalyzed Ring-Opening Copolymerization of Lactide and Trimethylene Carbonate Forming Poly (Ester Carbonate) s. *Int J Biol Macromol* **1999**, *25* (1–3), 161–167.
- (66) Matsumura, S.; Mabuchi, K.; Toshima, K. Novel Ring-opening Polymerization of Lactide by Lipase. In *Macromolecular Symposia*; Wiley Online Library, 1998; Vol. 130, pp 285–304.
- (67) Nederberg, F.; Connor, E. F.; Möller, M.; Glauser, T.; Hedrick, J. L. New Paradigms for Organic Catalysts: The First Organocatalytic Living Polymerization. *Angewandte Chemie* **2001**, *113* (14), 2784–2787.
- (68) Gross, R. A.; Kumar, A.; Kalra, B. Polymer Synthesis by in Vitro Enzyme Catalysis. *Chem Rev* **2001**, *101* (7), 2097–2124.
- (69) Nederberg, F.; Connor, E. F.; Glauser, T.; Hedrick, J. L. Organocatalytic Chain Scission of Poly (Lactides): A General Route to Controlled Molecular Weight, Functionality and Macromolecular Architecture. *Chemical Communications* **2001**, No. 20, 2066–2067.
- (70) Hopff, S.; Wang, Q.; Frias, C.; Ahrweiler, M.; Wilke, N.; Wilke, N.; Berkessel, A.; Prokop, A. A Metal-Free Salalen Ligand with Anti-Tumor and Synergistic Activity in Resistant Leukemia and Solid Tumor Cells via Mitochondrial Pathway. *J Cancer Res Clin Oncol* **2021**, *147*, 1–17.