



Estudio preliminar de la síntesis de PLA mediante catálisis ácida

Janet de los Angeles Chinellato Díaz^{1,2}, Cesar G. Gomez^{1,2}, Ramses S. Meleán^{2,3}, Facundo Mattea^{1,2}, Marcelo Ricardo Romero^{1,2}

1. Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, Av. Haya de la Torre y Av. Medina Allende (X5000HUA), Córdoba, Argentina.
2. Instituto de Investigación y Desarrollo en Ingeniería de Procesos y Química Aplicada (IPQA-CONICET), Edificio de Ciencias II. Haya de la Torre y Medina Allende, (X5016GCA), Córdoba, Argentina.
3. Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Departamento de Química Industrial y Aplicada, Av. Vélez Sarsfield 299 (X5000JJC), Córdoba, Argentina.

*E-mail: marceloricardoromero@gmail.com

PALABRAS CLAVES

Poliácido láctico (PLA)
Esterificación de Fischer
Caracterización química
Reología

RESUMEN

El poliácido láctico (PLA), es un poliéster sintético de gran valor comercial debido a su origen renovable y a sus propiedades biocompatibles, biodegradables, biorreabsorbibles y mecánicas. En consecuencia, existe gran interés en el desarrollo de rutas sintéticas alternativas para la obtención de PLA que permitan la sustitución de la reacción catalizada convencionalmente con octanoato de estaño; debido a que este catalizador es citotóxico y queda ocluido en la red macromolecular luego de la polimerización. Por lo tanto, se buscan alternativas sintéticas más amigables con el medio ambiente. Por este motivo, se diseñó una vía de síntesis en dos etapas catalizadas sucesivamente con un ácido y un metal biocompatibles. En este trabajo se realizó la optimización de la primera etapa, la cual consistió en una esterificación de Fischer de ácido láctico utilizando ácido sulfúrico como catalizador. Para determinar las mejores condiciones de reacción, se realizó un barrido de concentración de catalizador ácido en el rango de 0 a 3% v/v. De acuerdo con los resultados obtenidos, se encontraron condiciones óptimas de concentración de catalizador responsables de generar la mayor cantidad de producto de condensación y simultáneamente el tiempo de reacción más corto y la mayor viscosidad. Además, se verificó la composición de los productos de síntesis mediante RMN-¹H y FT-IR, encontrando señales específicas que permitieron identificar entre los productos la formación de moléculas de oligómeros de PLA.

Preliminary studies of PLA synthesis by acid catalysis

KEYWORDS

Poly(lactic acid) PLA
Fischer esterification
Chemical characterization
Reology

ABSTRACT

Poly(lactic acid) (PLA) is a synthetic polyester of great commercial value due to its renewable origin, biocompatible, biodegradable, bioresorbable, and mechanical properties. Consequently, there is a great interest in the development of alternative synthetic routes for obtaining PLA that allow for the substitution of the conventional tin octanoate-catalyzed method. Due to the cytotoxicity of this catalyst and its occlusion in the network after polymerization, more environmentally friendly synthetic alternatives are being sought. For this reason, a two-step synthesis route catalyzed successively with sulfuric acid and biocompatible metals was designed. In this work, the optimization of the first step was performed, which consists in a Fischer esterification of lactic acid using acid as catalyst. To determine the best conditions, a catalyst concentration was carried out in the range of 0 to 3% v/v. According to the obtained results, optimal catalyst concentration conditions were found that generate the highest amount of condensation product while simultaneously achieving the shortest reaction time and the highest viscosity. Furthermore, the composition of the synthesis products was verified using ¹H-NMR and FT-IR, identifying specific signals of PLA oligomer molecules among the products.

1. Introducción

El poliácido láctico (PLA) es un poliéster alifático muy versátil que posee propiedades biodegradables, biocompatibles y biorreabsorbibles con aplicaciones en áreas como la ciencia médica, dispositivos de ingeniería, envasado de alimentos, entre otros (Singhvi y col., 2019; Hazal y Yildirim, 2019; Malek y col., 2021). Si bien es un polímero sintético, sus precursores provienen de fuentes renovables, tal como ácido láctico, generado habitualmente mediante procesos de fermentación de azúcares y carbohidratos (Yun y col., 2003).

Cabe destacar que el PLA posee propiedades mecánicas adecuadas para la impresión 3D lo cual posiciona a este material como una alternativa viable para la construcción de prótesis (Liu y col., 2016; Wu y col., 2019). Además, el PLA puede ser reabsorbido por los sistemas bioquímicos de las células del cuerpo humano, lo cual convierte a este biopolímero en un recurso prometedor para sus aplicaciones en la ingeniería de tejidos, ya que evita la necesidad de cirugías adicionales en pacientes con implantes o dispositivos de regeneración celular (Gasparotto y col., 2022).

Las vías de síntesis más empleadas para la obtención de PLA son la polimerización por condensación directa del ácido láctico y la polimerización por apertura de anillo de lactida. A nivel comercial, se realiza habitualmente la síntesis de apertura de anillo de lactida en presencia del catalizador organometálico octanoato de estaño (Henton y col., 2005). Sin embargo, aunque este procedimiento tiene un alto rendimiento, el PLA obtenido presenta Sn ocluido entre las cadenas macromoleculares, para el cual se ha demostrado citotoxicidad y capacidad de inhibir el crecimiento celular de forma moderada a severa, según el contenido de metal presente en el material (Tanzi y col., 1994).

Por consiguiente, en la búsqueda de nuevos métodos sintéticos que permitan obtener PLA de baja o nula citotoxicidad; en este trabajo se propone una vía de síntesis en dos etapas catalizadas sucesivamente con un ácido y metales biocompatibles.

En los estudios preliminares presentados en este trabajo se analiza la primera etapa propuesta de polimerización del PLA, que consiste en la reacción de esterificación de Fischer del ácido láctico. Este

proceso de esterificación tiene lugar porque el ácido láctico es un hidroxilácido, el cual puede sufrir una esterificación directa entre los grupos carboxilo e hidroxilo de su estructura, en presencia de un catalizador ácido (Figura 1)

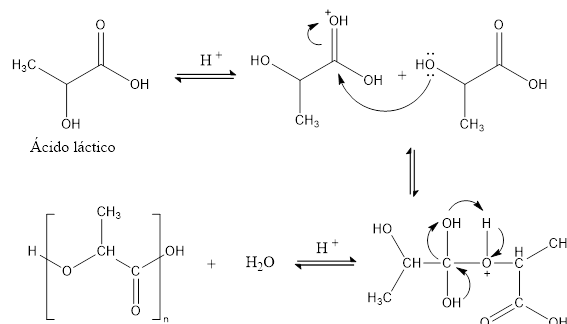


Figura 1. Reacción de esterificación Fischer del ácido láctico.

La reacción de esterificación inicia cuando el oxígeno del grupo carbonilo es protonado por H^+ proveniente del medio de reacción. Después, el carbono de este grupo recibe un ataque nucleofílico de un hidroxilo de otra molécula de ácido láctico, resultando en la formación de una estructura tetraédrica. A continuación, se elimina una molécula de agua y un protón, lo que da lugar a la formación de un enlace éster. Este proceso se repite cíclicamente originando cadenas de PLA.

Las reacciones de poliesterificación se caracterizan por tener una constante de equilibrio muy pequeña entre 1 y 10 (O dian, G., 2004). Por lo tanto, para favorecer el desplazamiento del equilibrio hacia la formación de PLA, se perturba el equilibrio de acuerdo al principio de Le Chatelier mediante la remoción de agua del sistema de reacción (Maharana, y col., 2009).

En este trabajo se presenta la optimización de la reacción de síntesis de PLA en base al estudio de la cinética de deshidratación y a la concentración de catalizador ácido. Posteriormente, los productos obtenidos fueron purificados y caracterizados mediante estudios reológicos y espectroscópicos.

2. Materiales y métodos

Materiales.

Para la síntesis de PLA se utilizó ácido L-láctico 85% ($C_3H_6O_3$) (Pura Química, Argentina), tolueno grado H.P.L.C. (Sintorgan, Argentina), ácido sulfúrico

(H₂SO₄) 98% (Anedra, Argentina) y carbonato de sodio anhidro (Na₂CO₃) 99,7% (Anedra, Argentina). Para las técnicas de caracterización se emplearon bromuro de potasio (KBr) 99% (Aldrich, Alemania) y cloroformo deuterado (CDCl₃) 99,8 % D (Sigma-Aldrich, Alemania).

Síntesis y purificación.

Las reacciones de síntesis se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, utilizando como reactor un balón de vidrio de tres bocas de 100 mL sobre una manta de calentamiento y agitación magnética. En este recipiente se colocaron 30 mL de ácido L-láctico, 30 mL de tolueno y posteriormente se adicionó como catalizador ácido sulfúrico, en diferentes concentraciones: 3,00; 1,00; 0,30; 0,10; 0,03, 0,00% v/v. El reactor se conectó a un refrigerante para constituir un sistema de reflujo (~110 °C), intercalando entre ambos un dispositivo Dean Stark. Mediante este último se separó el agua condensada para cada sistema de reacción y se registró el volumen producido en función del tiempo, con

intervalos de recolección de 5 min. Se consideró como punto final de cada reacción cuando cesó la generación de agua. Todos los productos de síntesis se neutralizaron con Na₂CO₃ en exceso. Posteriormente, el tolueno se extrajo utilizando un rotavapor a 90°C y 100 mm Hg durante 30 min. Todas las síntesis se realizaron por duplicado.

3. Resultados y Discusión

Síntesis de PLA.

La síntesis de PLA se llevó a cabo mediante la reacción de esterificación de Fischer en diferentes concentraciones de ácido sulfúrico en el rango de 0 a 3% v/v. La reacción entre los grupos carboxilo e hidroxilo del monómero genera agua como producto de la condensación, pero como la constante de equilibrio de estos sistemas es pequeña se debió eliminar esta molécula del medio de reacción para favorecer el desplazamiento del equilibrio hacia la formación de los oligómeros de PLA, de acuerdo al principio de Le Chatelier.

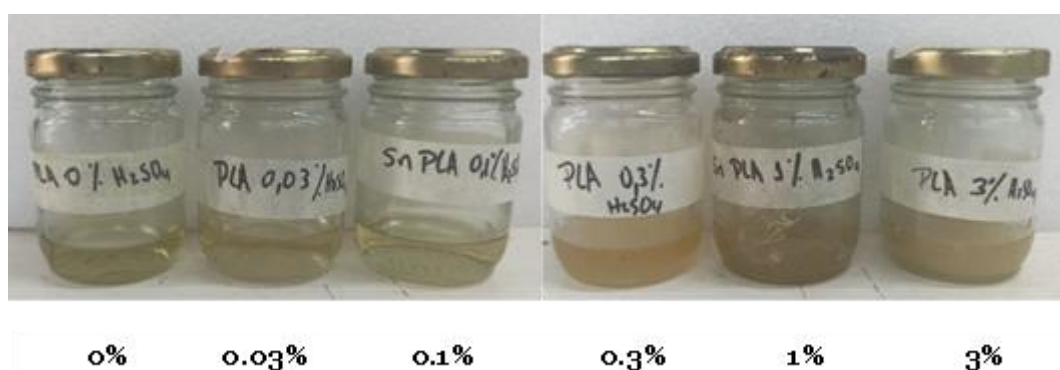


Figura 1. Productos de síntesis a distintas concentraciones ácidas de 0,0 % a 3,0 % v/v.

En la Figura 2 se observan fotografías de los productos obtenidos al ensayar las diferentes concentraciones de catalizador. Las muestras presentan aspecto de soluciones más viscosas que los reactivos iniciales y su color cambia de transparente a amarillo pálido. Además, se puede observar que a partir de la concentración de 0,3 % de ácido, se tiene un cambio notable en la apariencia, mostrando un punto de inflexión en el comportamiento de las muestras.

En la Figura 3 se representa la cinética de deshidratación del ácido láctico en función de la concentración de catalizador. El eje izquierdo representa el tiempo en el que cesa la generación de

agua del sistema de reacción (plateau). Mientras que el eje derecho indica la cantidad máxima de agua generada en cada síntesis en función de la concentración de catalizador. Por su parte, en el gráfico inserto en la figura, se detalla la cinética de la producción de agua para los distintos sistemas ensayados. Como se puede observar, la generación de agua no es proporcional a la concentración de ácido, sino que presenta una curva creciente que pasa por un máximo en 1,0 %, para luego volver a decrecer al alcanzar el 3,0 %. En cuanto al tiempo de reacción, se observa que con 1,0 % de catalizador se obtiene el tiempo más corto, mientras que con 0,1 % el tiempo más prolongado.

Tomando en consideración los resultados de esta cinética de deshidratación, la reacción catalizada con 1,0 % de ácido, muestra el mejor comportamiento.

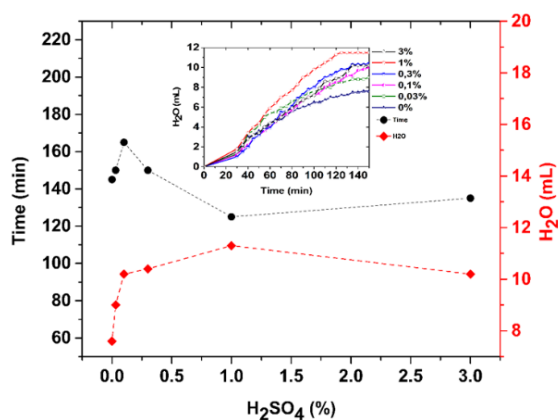


Figura 3. Volumen de agua y tiempo de reacción versus concentración de ácido sulfúrico. El gráfico inserto muestra la cinética de deshidratación.

Caracterización reológica.

Posteriormente, las muestras fueron estudiadas mediante ensayos reológicos de corte rotacional, los cuales se resumen en la Figura 4. Mientras que la línea vertical de puntos se ha trazado con fines comparativos a un valor arbitrario de velocidad de corte.

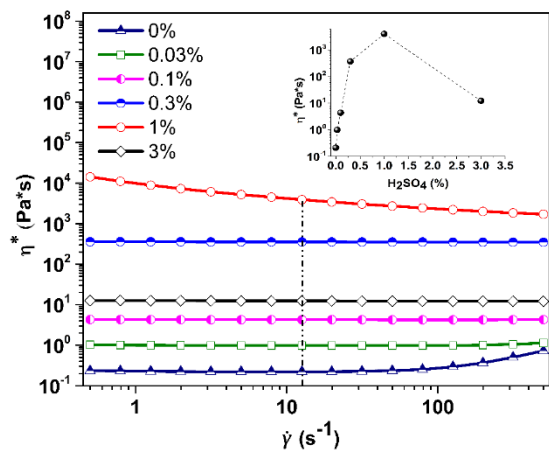


Figura 4. Viscosidad versus frecuencia de corte rotacional para PLA obtenido con diferentes concentraciones de catalizador. *Gráfico Inserto:* viscosidad compleja en función de la concentración de ácido sulfúrico.

El gráfico inserto representa la viscosidad correspondiente a la línea vertical de puntos, en la cual se observa el comportamiento viscoelástico en función de la concentración de catalizador. En general, las muestras presentan la viscosidad de un fluido newtoniano ideal en un amplio rango de

velocidades de corte. Aunque se observan ligeras variaciones en las muestras que exhiben mayor y menor viscosidad.

En particular, la muestra correspondiente al 1,0 % presenta una transición hacia fluido pseudoplástico. En el gráfico inserto se observa de manera simplificada la respuesta reológica de las diferentes muestras, y destaca claramente que la muestra obtenida con 1,0 % de catalizador presenta una viscosidad 10 veces o más que los valores obtenidos para el resto de las reacciones ensayadas. Esto podría estar asociado a que presumiblemente el producto obtenido posee un mayor peso molecular.

Caracterización espectroscópica.

Con el objetivo de identificar los grupos funcionales presentes y corroborar la formación del éster, los productos fueron analizados por Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR, Figura 5a).

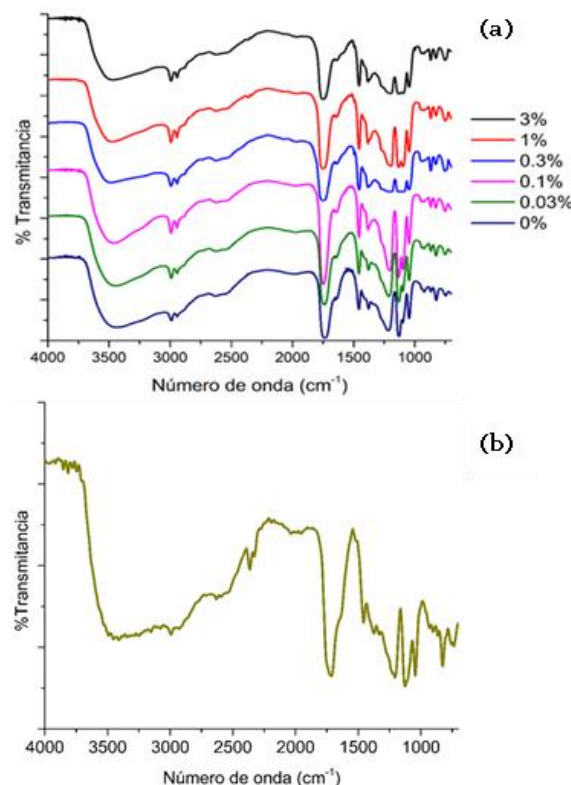


Figura 5. (a) FT-IR de los productos de síntesis a distintas concentraciones de catalizador (b) FT-IR del ácido láctico.

Los resultados arrojaron para todas las muestras una banda ancha entre los 3500 cm^{-1} y 3550 cm^{-1} que se ha asignado al estiramiento de los -OH del ácido carboxílico.

A 2990 cm^{-1} se observa la banda del grupo metilo presente en los polímeros y a 2986 cm^{-1} la señal del ácido láctico, mientras que a 2943 cm^{-1} se observa la señal de metileno. Seguidamente, se observan las bandas de estiramiento de C=O (carbonilo) de éster entre 1735 cm^{-1} y 1750 cm^{-1} que están ligeramente desplazadas a la izquierda respecto al carbonilo del ácido que absorbe a 1715 cm^{-1} (Figura 5b). Luego, a 1210 cm^{-1} se observan los estiramientos de C-O del ácido y a 1045 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} los estiramientos C-O del éster.

Los espectros analizados permiten concluir que los productos obtenidos presentan señales características que sugieren la formación del polímero PLA.

Adicionalmente, se llevaron a cabo estudios espectroscópicos de RMN^{-1}H para los productos de síntesis a distintas concentraciones de catalizador

(Figura 6). Las señales principales que se pueden asignar a los protones de PLA entre los productos de reacción, se identifican entre $\delta = 1,62 - 1,68\text{ ppm}$ y corresponden a la señal del metilo de la cadena repetitiva, representada con la letra (a), y entre $\delta = 1,52 - 1,58$ al metilo terminal de cadena, representado con la letra (d). Es importante destacar que, cuando se maximiza el cociente entre la señal del metilo de la cadena repetitiva y el metilo de la cadena terminal aumenta la longitud de cadena.

En la Figura 6 se observa que existe una mayor elongación de cadenas a concentraciones de ácido iguales a 0,3 %. También, es posible observar las señales del hidrógeno del carbono de la cadena repetitiva, representado con la letra (b), entre $\delta = 5,18 - 5,33\text{ ppm}$ y las señales del hidrógeno del extremo de cadena, representado por la letra (c), entre $\delta = 4,39 - 4,49\text{ ppm}$.

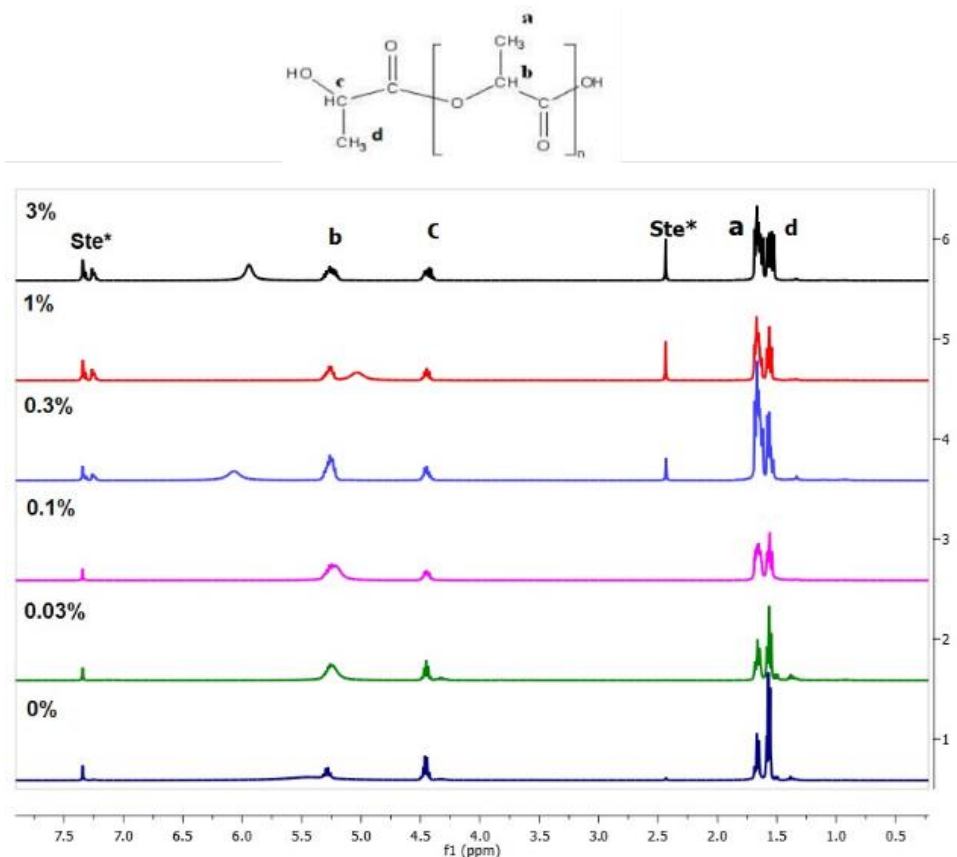


Figura 6. RMN^{-1}H de los productos de síntesis a distintas concentraciones de catalizador.

También, es posible observar las señales del hidrógeno del carbono de la cadena repetitiva, representado con la letra (b), entre $\delta = 5,18 - 5,33\text{ ppm}$ y las señales del hidrógeno del

extremo de cadena, representado por la letra (c), entre $\delta = 4,39 - 4,49\text{ ppm}$.

Además, se esperaría que las señales (a) y (d) fueran dobletes, ya que son metilos influenciados por un solo átomo de hidrógeno del enlace C-H y de igual forma, que las señales (c) y (b) fuesen cuadrupletes, ya que el hidrógeno del enlace C-H se ve influenciado por los tres hidrógenos de los metilos. Sin embargo, se observan señales bastante variadas, con muchos picos, lo cual indicaría la presencia de oligómeros de diferentes tamaños de cadena.

Por otra parte, entre $\delta = 7,26 - 7,34$ ppm y $\delta = 2,44$ ppm se observan señales correspondientes a tolueno residual, lo cual indica la presencia de material remanente del proceso de purificación.

En general, a través de estos resultados se puede corroborar la formación del polímero en sus primeras etapas de condensación, ya que las señales se manifiestan en las posiciones del espectro esperadas.

4. Conclusiones

En este trabajo se presentan los resultados preliminares correspondientes a la primera etapa de síntesis catalítica secuencial para obtener PLA. Mediante estudios espectroscópicos se evidenció la formación de oligómeros de PLA como producto de la esterificación de Fischer catalizada con H_2SO_4 , evidenciándose señales de desplazamientos químicos que podrían ser asignadas a hidrógenos característicos de la estructura de PLA y absorciones de grupos funcionales esperables para este tipo de polímero. Además, se encontraron evidencias que indican la presencia de cadenas de mayor tamaño cuando se utilizaron concentraciones de ácido superiores a 0,3 %.

Adicionalmente, junto al estudio de cinética de deshidratación del ácido láctico se pudo determinar que 1,0 % de catalizador ácido fue la concentración más adecuada, tomando como criterios: tiempo de reacción, volumen de producto de condensación y viscosidad. Por tanto, este trabajo permitió reducir el problema a un intervalo estrecho de concentración óptima de 0,3 a 1,0 % de catalizador para poder avanzar en la próxima etapa de síntesis de PLA utilizando metales biocompatibles, con el fin de incrementar el peso molecular de los productos y consecuentemente las propiedades mecánicas del biopolímero.

5. Agradecimientos

Janet Chinellato agradece a CONICET la beca de doctorado recibida. También se agradece a SECYT-UNC, a PRIMAR TP: 32520170100384CB y al proyecto PICT 2021-GRFT1-00728 por el aporte de fondos para el desarrollo de esta investigación.

6. Referencias

- Gasparotto, M.; Bellet, P.; Scapin, G.; Busetto, R.; Rampazzo, C.; Vitiello, L.; Indravadan, D.; Filippini, F. (2022). 3D Printed Graphene-PLA Scaffolds Promote Cell Alignment and Differentiation, *International Journal of Molecular Sciences* 23, 1736.
- Hazal, E.; Yildirim, H. (2019). Surface Modification of 3D Printed PLA Objects by Fused Deposition Modeling: A Review, *colloids and interfaces* 3 (43), 1-25.
- Henton, D. E.; Gruber, P.; Lunt, J.; Randall, J. (2005). Polylactic Acid Technology, Natural Fibers, Biopolymers, and Biocomposites 16, 527-577.
- Liu, A.; Xue, G.H.; Sun, M.; Shao, H.F.; Ma, C.Y.; Gao, Q.; Gou, Z.R.; Yan, S.G.; Liu, Y.M.; He, Y. (2016). 3D Printing Surgical Implants at the clinic: A Experimental Study on Anterior Cruciate Ligament Reconstruction, *Scientific Reports* 21704 (6), 1-13.
- Maharana, T.; Mohanty, B.; Negi, Y.S. (2009). Melt-solid polycondensation of lactic acid and its biodegradability, *Progress in Polymer Science* 34 (1), 99-124.
- Malek, N.S.A.; Faizuman, M.; Khusaimi, Z.; Bonnia, N. N.; Rusop, M.; Asli, N.A. (2021). Preparation and Characterization of Biodegradable Polylactic Acid (PLA) Film for Food Packaging Application: A Review, *Journal of Physics: Conference Series*, (1892), 1-7.
- Odian, George (2004). Principles of polymerization. 4° ed. New Jersey. Jhon Wiley & Sons, Inc.
- Singhvi, M.S.; Zinjarde, S.S.; Gokhale, D.V. (2019). Polylactic acid: synthesis and biomedical applications, *Journal of Applied Microbiology* 6 (127), 1612-1626.
- Tanzi, M. C, Verderio, P., Lampugnani, M. G., Resnati, M., Dejana, E., Sturani, E. (1994). Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 5, 393-396.
- Wu, D.; Spanou, A.; Diez, A.; Persson, C. (2020). 3D-printed PLA/HA composite structures as synthetic trabecular bone: A feasibility study using fused deposition modeling, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 103, 1-10.
- Yun, J.S.; Wee, Y.J.; Ryu, H.W. (2003). Production of optically pure l(+)-lactic acid from various carbohydrates by batch fermentation of *Enterococcus faecalis* RKY1, *Enzyme and Microbial Technology* 33 (4), 416-423.