

• 研究论文 •

## 低毒锌类催化剂制备聚乳酸的研究

华佳捷 杨建 胡艳飞 韦嘉\* 李速明

(复旦大学材料科学系 上海 200433)

**摘要** 采用低毒锌类催化剂制备了一系列具有高分子量、不同光学纯度及热力学性质的聚乳酸材料. 以金属锌作催化剂制备丙交酯, 研究了不同裂解温度对产物光学纯度的影响. 随后在低毒催化剂乳酸锌的作用下使丙交酯开环聚合, 进一步研究了单体的光学纯度对聚乳酸立体规整性的影响, 以及聚合过程中的结晶对聚合物分子量和热力学行为的影响. 并用旋光仪、核磁共振氢谱( $^1\text{H NMR}$ )、凝胶渗透色谱(GPC)、差示扫描量热分析(DSC)等方法对产物进行表征. 结果表明, 合适的裂解温度有利于合成高光学纯度的丙交酯; 在低毒乳酸锌的催化作用下, 高光学纯度的单体以及聚合过程中的结晶都有利于制备高分子量聚乳酸.

**关键词** 乳酸锌; 光学纯度; 聚乳酸; 开环聚合; 配位-插入聚合

## Synthesis of Polylactide with Low-toxic Zinc Catalysts

HUA, Jia-Jie YANG, Jian HU, Yan-Fei WEI, Jia\* LI, Su-Ming

(Department of Materials Science, Fudan University, Shanghai 200433)

**Abstract** A series of polylactides (PLA) with high molecular weights, various optical purities and thermal properties have been prepared using low-toxic zinc as catalysts. The effects of splitting temperature on optical purity of lactide were discussed. Low-toxic zinc lactate was used as catalyst for bulk ring-opening polymerization of lactide. The effects of optical purity of monomers on the stereo structure of PLA as well as the crystallization on the molecular weight and thermal property were investigated. The resulting monomers and polymers were characterized by polarimetry,  $^1\text{H NMR}$ , DSC and GPC. It was shown that high optical purity lactide and crystallization in polymerization led to higher molecular weight PLA using low-toxic zinc lactate as catalyst.

**Keywords** zinc lactate; optical purity; polylactide; ring-opening polymerization; coordination-insert polymerization

聚乳酸(PLA)是一种近年来研究较多的高分子合成材料, 目前已在医疗植入<sup>[1]</sup>、组织再生<sup>[2]</sup>、手术缝合线<sup>[3]</sup>、药物控制释放体系<sup>[4,5]</sup>、骨折内固定<sup>[6]</sup>等方面得到广泛应用. 聚乳酸的降解产物为乳酸, 能够参与人体新陈代谢, 最终成为水和二氧化碳, 不会在体内聚集, 是一种安全高效的高分子医用材料.

作为医药用材料, 聚乳酸的安全性能至关重要. 聚乳酸可以由丙交酯(Lactide)开环聚合制得, 使用的催化

剂主要有质子酸、有机铝化合物、锡盐类等, 目前应用较多的是得到美国 FDA 认可的辛酸亚锡<sup>[7-9]</sup>, 作为重金属化合物, 辛酸亚锡在材料的降解过程中析出, 逐渐积累, 具有一定程度的细胞毒性<sup>[10,11]</sup>. 法国 Schwach 等<sup>[12]</sup>采用乳酸锌(Zinc lactate)作为催化剂合成聚乳酸, 乳酸锌是常见的营养添加剂, 与辛酸亚锡相比, 更容易从聚合物中除去, 所以更适合于制备安全性能要求较高的医药用聚乳酸材料. 目前国内还没有关于乳酸锌催化丙交

\* E-mail: weijia@fudan.edu.cn

Received April 3, 2008; revised July 25, 2008; accepted September 8, 2008.

上海市浦江人才计划(No. 06PJ14010)资助项目.

酯开环聚合的报道, 而国外的研究往往采用市售的丙交酯制备聚乳酸, 对单体的光学纯度以及聚合物的立体规整性等缺乏深入研究.

用于制备聚乳酸的丙交酯有三种异构体: *L* 型 (*L*-LA)、*D* 型 (*D*-LA) 和内消旋型 (*meso*-LA), 而 *L* 型与 *D* 型丙交酯的等量混合物称为外消旋丙交酯. 不同异构体组成的丙交酯开环聚合可以得到左旋聚乳酸 (PLLA)、右旋聚乳酸 (PDLA)、外消旋聚乳酸 (PDLLA) 以及不同左旋/右旋比例的聚乳酸. 聚合物的立体规整性将在很大程度上决定其生物降解的速度, 同时也是决定材料物理和化学性质的主要因素, 而单体的光学纯度直接决定聚合物的立体规整性, 影响聚合过程中的结晶行为, 因此对单体光学纯度的研究具有重要的意义.

本文首先采用金属锌作为催化剂, 以乳酸为原料制备了不同光学纯度的丙交酯单体, 探讨了不同的裂解温度对丙交酯的光学纯度的影响. 然后采用低毒性乳酸锌作催化剂, 制备一系列重均分子量在 194000~287000 之间高分子量、不同光学纯度和热力学性质的聚乳酸材料. 采用旋光仪、氢核磁共振 ( $^1\text{H NMR}$ )、凝胶渗透色谱 (GPC)、差示扫描量热仪 (DSC) 等测试方法对产物进行了表征.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

乳酸 (85%, 比旋光度  $-9.278$ ); 金属锌粉, 国药集团化学试剂有限公司; 乳酸锌 [ $\text{Zn}(\text{Lac})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ], Sigma Chemical Co.; 乙酸乙酯、二氯甲烷, 上海试剂一厂; 无水乙醚、无水乙醇, 上海振兴化工一厂. 所有试剂均为 AR 级.

WZZ-2SS 数字式自动旋光仪, 上海精密仪器有限公司; 德国 Bruker AVAVCE-DMX500 液体核磁共振波谱仪, 以  $\text{CDCl}_3$  为溶剂; Waters 410 型凝胶渗透色谱仪, 以四氢呋喃为流动相, 流速 1.0 mL/min, 每次注射量为 20  $\mu\text{L}$ , 聚合物浓度为 1.0%, 聚苯乙烯为标准样品; 差示扫描量热仪, Dupont, DSC910.

### 1.2 单体的制备

将一定量的乳酸和催化剂金属锌加入 1 L 圆底烧瓶中, 系统减压, 缓慢升温至 80~100  $^{\circ}\text{C}$  缩聚脱水, 反应 2 h, 逐步升温至 160~180  $^{\circ}\text{C}$  浓缩脱水, 直至接受瓶中有白色腊状馏出物, 分别接收 180~200  $^{\circ}\text{C}$ , 200~220  $^{\circ}\text{C}$  和 220~250  $^{\circ}\text{C}$  三个裂解温度段的馏分. 所得产物用乙酸乙酯进行纯化, 重结晶 4 次后常温下真空干燥至恒重. 三个温度段的丙交酯产率分别约为 22%, 16% 和 7%, 总产率约为 45%.

### 1.3 聚合物的合成

乳酸锌与丙交酯按一定比例加入聚合管中, 氮气保护下加热融化, 催化剂与单体形成均相, 通氮去氧, 反复多次后高真空封管, 置于 140  $^{\circ}\text{C}$  反应箱中. 反应 7 d 后, 产物用二氯甲烷溶解, 无水乙醇沉淀后过滤, 反复洗涤数次后置于 40  $^{\circ}\text{C}$  下真空干燥, 产率约为 95%.

### 1.4 比旋光度测定

配制浓度为 9.0 mg/mL 丙交酯的乙酸乙酯溶液, 25  $^{\circ}\text{C}$  下采用旋光仪测定比旋光度, 以 Purac 公司 *L*-丙交酯的比旋光度 ( $-283$ ) 为标准, 计算不同裂解温度下得到的丙交酯产物中 *L*-丙交酯的含量:

$$L\text{-LA}/\% = \frac{[\alpha] + ([\alpha_0] - [\alpha])/2}{[\alpha_0]}$$

式中 *L*-LA (%) 为 *L*-丙交酯含量,  $[\alpha_0]$  为 Purac 公司的 *L*-丙交酯标准比旋光度,  $[\alpha]$  为合成的丙交酯比旋光度.

配制 9.0 mg/mL 聚乳酸的氯仿溶液, 25  $^{\circ}\text{C}$  下测定聚合物比旋光度, 并与含量为 100% *L*-乳酸单元的全规立构型聚 *L*-乳酸的比旋光度 ( $-160$ )<sup>[13]</sup> 进行比较.

## 2 结果与讨论

### 2.1 裂解温度对单体纯度的影响

丙交酯的制备过程首先是乳酸脱水生成低聚物, 再在催化剂金属锌的作用下高温裂解得丙交酯. 图 1(a) 为产物丙交酯的氢核磁谱图, 手性碳上  $\text{CH}_3$  基团氢原子的化学位移  $\delta$  在 1.68, 双重峰;  $\delta$  为 5.03 处的四重峰为次甲基基团氢原子的特征峰. 表 1 为在不同裂解温度下经多次重复实验制得的丙交酯. 该表显示了不同产物的比旋光度和 *L*-丙交酯的含量范围. 如表所示, 在裂解温度 180~200  $^{\circ}\text{C}$  间制得的丙交酯中, *L*-丙交酯含量达到 94.5%~98.1%, 比旋光度为  $-252$ ~ $-272$ , 最接近纯 *L*-丙交酯 ( $-283$ ) 的比旋光度, 这一阶段最适用于制备高结晶度的聚 *L*-乳酸 (PLLA). 随裂解温度的升高 (200~220  $^{\circ}\text{C}$ ), 丙交酯的比旋光度下降 ( $-200$ ~ $-220$ ), *L*-丙交酯的含量也随之降低 (85.3%~88.9%), 可以得到一定左旋/右旋比例的丙交酯, 用于制备与其组成相对应的聚乳酸. 当温度升至 220~250  $^{\circ}\text{C}$  之间, *L*-丙交酯含量仅有 50% 左右, 比旋光度在 0 度附近, 说明裂解温度较高时, 体系发生明显的消旋化反应得到外消旋的 *DL*-丙交酯, 这一阶段则可用于制备无定形态的聚 *DL*-乳酸 (PDLLA). 因此, 根据对制备工艺中裂解温度的探讨, 可以得出结论: 裂解温度在 180~200  $^{\circ}\text{C}$  之间可以得到最高光学纯度的 *L*-丙交酯, 其他温度段可以分别得到不

同光学异构体含量的丙交酯,从而制备与其对应的聚乳酸,这也在一定程度上提高了原料利用率,简化了制备工艺.

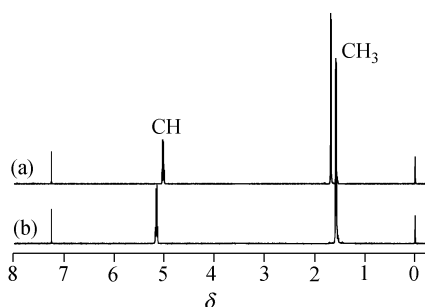


图1 丙交酯和聚乳酸的<sup>1</sup>H NMR谱图

Figure 1 <sup>1</sup>H NMR spectra of lactide (a) and polylactide (b)

表1 不同裂解温度段所得的L-丙交酯的比旋光度和含量范围

Table 1 Specific optical rotation and L-LA content of lactides obtained in different temperature ranges

<i>T</i> /°C	$[\alpha]_D^{25}$	L-LA/%
180~200	-252~-272	94.5~98.1
200~220	-200~-220	85.3~88.9
220~250	-10~10	48.2~51.8
L-lactide (Purac)	-283	100

## 2.2 聚合物的合成

乳酸锌安全无毒,可用于食品中作为营养强化剂,其锌离子与氨基酸形成配位键结构,与羧基构成离子键,形成稳定的五元环或六元环,分子内电荷趋于中性,与其它物质结合不易形成不溶性化合物,具有良好的化学稳定性.乳酸锌作为催化剂制备聚乳酸类生物医用材料,对生物体来说没有副作用,安全可靠.丙交酯在乳酸锌的催化作用下通过配位-插入机理<sup>[14]</sup>发生聚合反应,痕量的水与丙交酯发生反应使丙交酯水解,生成乳酸和乳酸,之后乳酸锌与丙交酯的酰-氧键配位插入,引发丙交酯在140 °C进行熔融-固相开环聚合.反应初期,反应物为透明流体.随着反应进入链增长控制阶段,反应物逐渐变粘稠.一定时间后,反应进入传质

控制阶段,反应物成为凝胶状.反应后期,聚合物结晶,成为不透明的白色或淡黄色固体.图1(b)为聚乳酸的氢核磁谱图,与丙交酯相比,CH<sub>3</sub>基团氢原子的化学位移移到δ为1.57处,δ为5.16处为次甲基基团氢原子的特征峰.

反应过程中的各实验条件,诸如体系中的痕量水分<sup>[15]</sup>、反应温度、单体纯度等对聚合反应有重要影响.痕量的水分是该反应中的实质引发剂,促进了质子氢的生成.实验中通过抽高真空的方法尽量除去体系中杂质水分,而对于催化剂本身所含有的结合水则保留在体系中,对丙交酯的开环聚合起作用.

乳酸锌催化丙交酯开环聚合得到聚乳酸,表2显示五种不同反应条件下生成的聚乳酸(PLA1~PLA5).由表可知,当单体中L-丙交酯含量从98.1%(PLA1)逐渐降低到85.0%(PLA5)时,聚合物的比旋光度随之下降,从-158(PLA1)逐渐下降到-136(PLA5),与全规立构的聚L-乳酸的比旋光度(-160)相比,其差值逐渐变大,聚合物中L-乳酸单元的含量由单体中的L-丙交酯的含量所决定,随着单体中L-丙交酯含量的降低而降低.由此可见,单体丙交酯的光学纯度将直接影响聚合物中L-乳酸的含量,从而影响聚合物的立体规整性.

PLA1~PLA5的聚合物重均分子量在22万左右,分布指数在1.6~1.8之间.其中PLA2的重均分子量达到24.7万,分布指数为1.6.由于聚合物样品的凝胶渗透色谱图(GPC)的峰形比较相近,这里给出了PLA2的代表性谱图(图2),在表2中给出了其它样品的重均分子量和分子量分布.对比聚合物PLA1和PLA2,两者单体中L-丙交酯含量相同,均为98.1%,但是PLA1的分子量为19.4万,明显低于PLA2的分子量(24.7万).这可能是由于PLA1使用的催化剂乳酸锌含量(1/800)高于PLA2(1/1000),而乳酸锌本身含有一定量的结合水,较多的结合水影响了PLA1分子量的提高.其次,PLA4和PLA5的乳酸锌含量更低,但其分子量却低于PLA2和PLA3,这说明催化剂用量太低也不利于聚合物分子量的提高.另外,单体的光学纯度对聚合物分子量也有较大的影响,PLA4和PLA5的单体光学纯度较低,所以造

表2 乳酸锌催化丙交酯开环聚合的实验参数

Table 2 Ring-opening polymerization of lactide in the presence of zinc lactate

Polymer	PLA1	PLA2	PLA3	PLA4	PLA5
L-LA% in Monomer	98.1	98.1	97.3	93.8	85.0
Zinc lactate : Lactide (w : w)	1 : 800	1 : 1000	1 : 1000	1 : 2200	1 : 2000
Specific optical rotation	-158	-157	-155	-149	-136
$M_w (\times 10^{-4})^a$	19.4	24.7	24.3	22.1	22.8
$M_w/M_n^a$	1.6	1.6	1.6	1.7	1.8

<sup>a</sup> Determined by GPC with respect to polystyrene standards.

成聚合物分子量偏低. 事实上, 在反应后期, 丙交酯开环得到的聚乳酸分子链有序折叠, 进行结晶, 催化剂和未反应的单体被排斥到无定型区, 处于无定型区的单体会继续反应, 提高丙交酯的转化率, 反应后增长的分子链达到足够长度之后, 再次折叠进入晶区, 聚合物的结晶度增加. 所以, 结晶有利于提高单体转化率和聚乳酸分子量<sup>[16]</sup>. 由于聚乳酸的单体的光学纯度越高, 得到的聚乳酸分子链越容易结晶, 因此单体的光学纯度越高, 越有利于制备高分子量的聚乳酸. 总而言之, 适量的引发剂、高光学纯度的单体以及结晶等因素都有利于得到高分子量的聚乳酸.

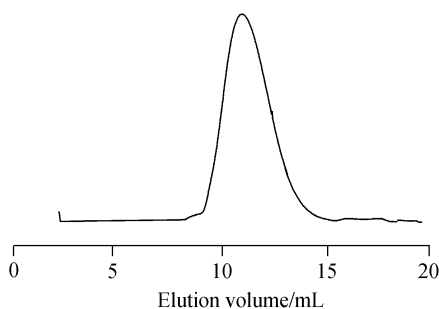


图2 PLA2的GPC谱图  
Figure 2 GPC trace of PLA2

### 2.3 聚合物热力学性质

将聚合物 PLA1~PLA5 进行热力学性质测试, 在 DuPont DSC910 仪器上进行: 称取测试样品约 10 mg, 在 30 mL/min 的氮气保护下, 以 10 °C/min 的速率第一次升温至 200 °C, 恒温 2 min; 液氮淬冷后, 以同样速度第二次升温, 测得玻璃化转变温度( $T_g$ )、熔点( $T_m$ )、熔融焓( $H_m$ ). 表 3 显示了 PLA1~PLA5 的各项热力学性质的具体数据. 不同 *L*-乳酸单元含量的聚乳酸表现出不同的热力学性质<sup>[17]</sup>, 由于立体异构会破坏聚合物链的规整度, PLA1~PLA5 呈现不同的结晶形态. PLA5 为无定形态, 玻璃化转变温度 55.6 °C. PLA4 玻璃化转变温度 59.6 °C, 熔点 159.4 °C, 熔融焓只有 1.9 J/g, 结晶度也较低, 仅为 2.1%. 聚合物 PLA1~PLA3, 由于它们的单体 *L*-丙交酯含量均高于 95%, 易于结晶, 熔点较高, 结晶度也较高, 其中, PLA1 由于单体 *L*-丙交酯含量最高(98.1%), 其熔融焓为 28.9 J/g, 结晶度可达到 31.7%.

表3 不同 PLA 材料的热力学性质

Table 3 Thermal properties of PLA<sup>a</sup>

Polymer	PLA1	PLA2	PLA3	PLA4	PLA5
$T_g/^\circ\text{C}$	60.2	60.4	60.4	59.6	55.6
$T_m/^\circ\text{C}$	171.3	171.3	171.3	159.4	—
$H_m/(\text{J}\cdot\text{g}^{-1})$	28.9	21.6	24.4	1.9	—
$X_c/\%$	31.7	23.7	26.7	2.1	—

<sup>a</sup> Determined by DSC at the second run after quenching.

### 3 结论

本文首先在金属锌的催化作用下以 *L*-乳酸为原料制备了丙交酯, 探讨了不同的裂解温度对丙交酯的光学纯度的影响, 180~200 °C 的范围可以制得高光学纯度的 *L*-丙交酯单体, 而随裂解温度的提高, 得到的产物中 *L*-丙交酯的含量下降, 在 220~250 °C 之间, 产生外消旋丙交酯单体, 由此我们可以通过调节裂解温度实现对单体光学纯度的控制, 同时也提高了原料的利用率. 而单体的光学性质直接影响聚乳酸链段的微结构, 有利于调节和剪裁不同性能的聚乳酸产品, 以适应不同的使用条件.

随后我们以自己合成的丙交酯为单体, 采用低毒性的乳酸锌作为催化剂, 以配位-插入开环聚合机理制备了一系列高分子量、不同光学纯度及热力学性质的聚乳酸材料. 研究表明, 乳酸锌作为一种新型低毒催化剂, 其催化性能优异, 单体的光学纯度对聚合物的立体规整性有较大的影响, 反应过程中的结晶行为也影响了聚合物分子量以及热力学性质. 总之, 适量的催化剂含量、高光学纯度的单体以及聚合过程的结晶都利于分子量的增长, 得到高分子量聚乳酸. 这些研究为聚乳酸作为可降解及环保材料的应用提供了理论依据.

### References

- Middleton, J. C.; Tipton, A. J. *Biomaterials* **2000**, *21*, 2335.
- Zhu, Y.-B.; Gao, C.-Y.; Liu, Y.-X.; Gong, Y.-H.; Shen, J.-C. *Chem. J. Chin. Univ.* **2004**, *25*, 47 (in Chinese). (竺亚斌, 高长有, 刘云肖, 龚逸鸿, 沈家骢, 高等学校化学学报, **2004**, *25*, 47.)
- Agrawal, A. K.; Bhalla, R. J. *Macromol. Sci.: Part C* **2003**, *C43*, 4, 479.
- Li, S.-M. *Macromol. Biosci.* **2003**, *3*, 657.
- Jeong, B.; Bae, Y. H.; Lee, D. S.; Kim, S. W. *Nature* **1997**, *388*, 860.
- Schwach, G.; Vert, M. *Int. J. Biol. Macromol.* **1999**, *25*, 283.
- Kricheldorf, H. R.; Kreiser-Saunders, I.; Boettcher, C. *Polymer* **1995**, *36*, 1253.
- Kricheldorf, H. R. *Chemosphere* **2001**, *43*, 49.
- Gruber, P. R.; Hall, E. S.; Kolstad, J. J. *US 5142023*, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, *118*, 22835].
- Tanzi, M. C.; Verderio, P.; Lampugmani, M. G.; Resnati, M.; Dejana, E.; Sturani, E. J. *J. Mater. Sci.-Mater. Med.* **1994**, *5*, 393.
- Schwach, G.; Coudane, J.; Engel, R.; Vert, M. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 3431.
- Schwach, G.; Coudane, J.; Engel, R.; Vert, M. *Polym. Bull.* **1996**, *37*, 771.
- Perego, G.; Domenico, G.; Bastioli, C. *J. Appl. Polym. Sci.*

- 1996**, 59, 37.
- 14 Schwach, G.; Coudane, J.; Engel, R.; Vert, M. *Poly. Int.* **1998**, 46, 177.
- 15 Li, W.-B.; Wu, W.-P.; Lou, S.; Zhang, P.-Y. *Acta Chim. Sinica* **2006**, 64, 1011 (in Chinese).  
(李文斌, 吴文鹏, 娄帅, 张普玉, 化学学报, **2006**, 64, 1011.)
- 16 Shinno, K.; Miyamoto, M.; Kimura, Y. *Macromolecules* **1997**, 30, 6438.
- 17 He, Y.; Gao, Z.-F.; Xin, Y.; Yu, Y.; Li, S.-M.; Fan, Z.-Y. *Chem. J. Chin. Univ.* **2006**, 27, 745 (in Chinese).  
(何勇, 高兆芬, 辛燕, 于瀛, 李速明, 范仲勇, 高等学校化学学报, **2006**, 27, 745.)

(A0804032 LU, Y. J.; LING, J.)