

熔融聚合法合成生物材料聚(乳酸-谷氨酸)*

叶瑞荣, 汪朝阳, 莫阳青, 罗时荷

(华南师范大学化学与环境学院化学系, 广州 510006)

摘要 以外消旋乳酸(*D,L*-LA)为单体,与 *L*-谷氨酸(*L*-Glu)直接熔融聚合,合成了生物降解材料聚(乳酸-谷氨酸)共聚物。用特性粘数 $[\eta]$ 、FTIR、 ^1H NMR、GPC、DSC、XRD 等手段进行系统表征,探讨了催化剂种类和用量、熔融聚合反应时间、反应温度以及不同投料比对聚合物合成的影响。在单体乳酸和谷氨酸投料物质的量比为 98:2、150℃、70Pa、催化剂 SnCl_2 的用量 0.7%(质量分数)的条件下熔融聚合 8h,聚合物重均相对分子质量(M_w)可达 6400。随着谷氨酸投料量的增加,共聚物重均相对分子质量逐渐减小, T_g 均低于直接熔融合成的聚外消旋乳酸,且共聚物均为无定形态。

关键词 谷氨酸 聚乳酸 熔融聚合 生物材料

Study on Synthesis of Biomaterial Poly(lactic acid-co-glutamic acid) by Direct Melt Copolymerization

YE Ruirong, WANG Zhaoyang, MO Yangqing, LUO Shihe

(Department of Chemistry, School of Chemistry & Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006)

Abstract Using *D,L*-lactic acid(*D,L*-LA) and *L*-glutamic acid(*L*-Glu) as monomers, biodegradable material poly(lactic acid-co-glutamic acid) [P(LA-co-Glu)] is synthesized by direct melt copolycondensation. The copolymer is systematically characterized with intrinsic viscosity $[\eta]$, FTIR, ^1H NMR, GPC, DSC and XRD. The influences of different synthetic conditions, including kinds and quantity of catalyst, time, temperature of melt copolycondensation and different molar feed ratio on the polymer are discussed in detail. Under the conditions of molar feed ratio of LA/Glu 98/2, amount of catalyst SnCl_2 0.7%, copolymerization temperature 150℃ and time 8h, pressure 70Pa, the copolymerization give the polymer with maximum M_w 6400. With the increase of the molar feed ratio of Glu, the M_w of the copolymer decreases gradually, all data of T_g are lower than that of homopolymer poly(*D,L*-lactic acid) synthesized by direct melt polycondensation and all copolymers are amorphous.

Key words L-glutamic acid, polylactic acid, melt polycondensation, biomaterials

0 引言

聚乳酸(PLA)是一种具有较好生物相容性和降解性的生物材料,在临床上可用于医用缝合线、骨科固定、药物控制释放、组织修复等方面^[1,2]。但 PLA 存在结晶度高、大分子链中不含可反应活性基团、亲水性差、降解速度慢、不利于细胞在材料表面的粘附和生长等不足^[3]。鉴于此,可将具有反应活性基团的氨基酸引入 PLA,所得的聚(乳酸-氨基酸)(PLAA)不仅具有良好的生物相容性和降解性,而且可以赋予 PLA 一些独特的性能^[3]。目前,这方面的研究报道已有很多,涉及到的氨基酸主要包括赖氨酸^[4]、天冬氨酸^[5]、组氨酸^[6]和半胱氨酸^[7]等。

谷氨酸具有反应性官能团多、来源比较丰富、价格相对低廉等优点。谷氨酸对聚乳酸的改性也有不少报道^[8-10],但是改性方法多为二步法,即先通过谷氨酸(衍生物)、乳酸(衍

生物)等合成环状的吗啉二酮或丙交酯、谷氨酸-N-羧基酐(NCA)等环状中间体,然后环状化合物开环聚合^[8,9]。丙交酯等环状中间体本身存在合成路线冗长、反应时间长、成本高等不足^[2,11]。此外,氨基酸衍生的各种环状中间体(如 NCA)的合成及反应物保护-产物解保护操作过程中要用到大量的有机溶剂,对环境也有不利影响。

近年来,为了缩短 PLAA 的合成路线,降低其合成成本,进一步改善 PLA 的性能,人们开始直接以乳酸和氨基酸为原料,采用步骤简单、成本低廉的直接熔融法合成 PLAA,并已成功利用谷氨酸(与乙醇酸混合)^[10]、丙氨酸^[12,13]、4-羟基脯氨酸^[14]和甘氨酸^[15]等氨基酸直接改性了 PLA。但是,直接用二组分熔融法合成聚(乳酸-谷氨酸)[P(LA-co-Glu)]的研究至今还未见国内外报道。本实验以外消旋乳酸与 *L*-谷氨酸为原料,采用直接熔融法合成 P(LA-co-Glu)(见图 1),探讨了其合成工艺,同时用特性粘数、FTIR、 ^1H NMR、GPC、

* 广东省自然科学基金(5300082);国家自然科学基金(20772035)

叶瑞荣:男,1983年生,硕士生,从事功能高分子方面的研究 汪朝阳:通讯作者,男,1970年生,博士,教授 Tel:020-39310258
E-mail:wangwangzhaoyang@tom.com

DSC、XRD 等手段进行了结构和性能表征,并深入研究了不同投料比的影响。

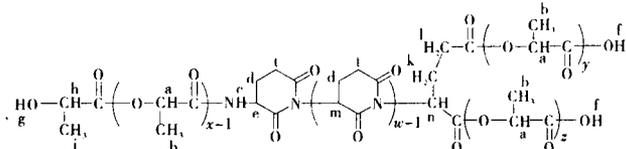


图 1 聚(乳酸-谷氨酸)的结构式

Fig. 1 The structure of P(LA-co-Glu) copolymers

1 实验

1.1 试剂与仪器

外消旋乳酸(D, L-LA), AR, 广州化学试剂厂; 氧化亚锡、氧化锌、氯化亚锡、对甲基苯磺酸(TSA)、氯仿和无水甲醇, AR, 广州化学试剂厂; L-谷氨酸(L-Glu), 生化试剂, 广东光华化学厂有限公司; 实验用水均为二次蒸馏水。

Vector 33 型傅立叶红外光谱仪, 德国 Bruker 公司; Varian system 400 MHz 超导核磁共振谱仪, 美国 Varian 公司; Waters 1515 Breeze 凝胶渗透色谱仪, 美国 Waters 公司; DSC7 热分析仪, 美国 Perkin-Elmer 公司; 2000 型 X 射线衍射仪, 中国丹东 X 射线衍射仪器有限公司。

1.2 共聚物的合成与表征

参考文献[13,15]的方法是将 LA 和 Glu 混合均匀后进行预处理。预聚体加入计量催化剂, 维持一定真空度, 在一定温度下熔融聚合。反应一定时间后停止加热, 解除真空, 粗产物用氯仿溶解, 甲醇/去离子水沉析, 充分干燥, 得到浅黄色粉末固体纯品。用乌氏粘度计测试聚合物的特性粘数 $[\eta]$, 并用 FTIR、¹H NMR、GPC、DSC 和 XRD 等手段对产物进行结构表征和性能测试^[13]。

2 结果与讨论

2.1 共聚物的熔融聚合工艺条件

催化剂对产物分子量的提高具有重要意义。固定 140℃ 预聚 10h, 按 $n(\text{LA}) : n(\text{Glu}) = 9 : 1$ 投料, 催化剂用量为预聚体质量的 0.7%, 在 150℃ 熔融聚合 8h 的情况下, 不同催化剂 SnCl₂、SnO、ZnO、ZnCl₂、TSA 对反应的影响如表 1 所示。由表 1 可知, 使用 SnCl₂ 作催化剂时所得产物的 $[\eta]$ 较使用其它催化剂时大, 这可能与溶解性好且锡类催化剂本身催化乳酸聚合的活性高^[11]有关, 故催化剂选用 SnCl₂。

表 1 催化剂种类对反应的影响

Table 1 The effects of different catalysts on the reaction

种类	溶解性	$[\eta]/(\text{L/g})$	产率/%
SnCl ₂	全溶	0.079	62
SnO	微溶	0.076	64
CaCl ₂	全溶	0.037	57
ZnO	微溶	0.055	45
TSA	全溶	0.057	59

按 $n(\text{LA}) : n(\text{Glu}) = 9 : 1$ 投料, 在 150℃ 熔融聚合 8h

的情况下, 催化剂 SnCl₂ 用量对反应的影响如表 2 所示。当催化剂用量少时, 聚合反应活性低, 导致产物 $[\eta]$ 偏小; 当催化剂用量增加至 0.7% (质量分数) 时, $[\eta]$ 和产率均达到最大, 催化效果最佳; 但是当催化剂用量超过 0.7% (质量分数) 时, 反应可能过于剧烈, 以致产物易发生断链, $[\eta]$ 反而减小。

表 2 催化剂用量对反应的影响

Table 2 The effects of catalyst dosage on the reaction

催化剂用量/%	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
$[\eta]/(\text{L/g})$	0.056	0.060	0.065	0.079	0.073
产率/%	45	59	58	62	57

按 $n(\text{LA}) : n(\text{Glu}) = 9 : 1$ 投料, 在催化剂 SnCl₂ 用量为 0.7%、预聚 10h 和熔融聚合 8h 的情况下, 熔融聚合温度对产物特性粘数和产率的影响如表 3 所示。由表 3 可知, 随着熔融聚合温度的升高, $[\eta]$ 增大, 温度为 150℃ 时达到最大, 之后 $[\eta]$ 明显减小; 当温度达到 180℃ 时产物已轻微碳化, 得到棕黑色粉末, 说明温度太高会使产物发生降解, 导致 $[\eta]$ 减小^[11], 因此, 在固定其它条件下, 熔融聚合的最佳温度为 150℃。

表 3 熔融聚合温度对反应的影响

Table 3 The effects of polymerization temperature on the reaction

熔融温度/℃	140	150	160	170	180
$[\eta]/(\text{L/g})$	0.052	0.079	0.068	0.063	0.058
产率/%	54	62	65	52	58

按 $n(\text{LA}) : n(\text{Glu}) = 9 : 1$ 投料, 在催化剂 SnCl₂ 用量为 0.7%、预聚 10h 和熔融聚合温度为 150℃ 的情况下, 不同熔融聚合时间对反应的影响如表 4 所示。由表 4 可知, 适当延长 8h 后, 产物的特性粘数和产率呈下降趋势。这是因为长时间处于高温下, 反应物的氧化和热降解加剧, 最终导致产物碳化, $[\eta]$ 和产率降低。

表 4 熔融聚合时间对反应的影响

Table 4 The effects of polymerization time on the reaction

熔融时间/h	4	6	8	10	12
$[\eta]/(\text{L/g})$	0.060	0.065	0.079	0.077	0.072
产率/%	46	54	62	58	60

2.2 产物的结构表征

以 $n(\text{LA}) : n(\text{Glu}) = 9 : 1$ 时的共聚物为例, 红外光谱 (KBr, ν , cm^{-1}) 在 3641 cm^{-1} 、3371 cm^{-1} 、1753 cm^{-1} 和 1544 cm^{-1} 分别出现了强的 O-H 伸缩振动峰、N-H 伸缩振动峰、C=O 伸缩振动吸收峰和酰胺 II 带吸收峰 (见图 2)。然而, 在 1670 cm^{-1} 处附近的酰胺 I 带吸收峰不明显, 原因可能是被强的酯羰基吸收峰覆盖所致。因此, 聚合物中含有酯基并已引入酰胺键。

¹H NMR 数据 (溶剂 DMSO-d₆, 内标 TMS), δ , ppm: 1.38(d, H_i, 末端乳酸单元的 CH₃), 1.47(d, H_b, 乳酸单元中的 CH₃), 2.09~2.16(m, H_k 和 H_d, 分别为谷氨酸和戊二酰

亚胺单元中的-CH₂-), 2.28~2.50(*m*, H_l和H_l,分别为谷氨酸和戊二酰亚胺单元中的-CH₂-), 4.19~4.29(*m*, H_n,末端乳酸单元中的-CH-), 4.95~5.02(*m*, H_c,与NH相连的-CH-), 5.14~5.20(*m*, H_a,H_n和H_m,分别为乳酸、谷氨酸和戊二酰亚胺单元中的-CH-), 5.93(*s*, H_g,末端乳酸单元中的-OH), 7.91~8.53(*m*, H_c,酰胺键中-NH), 13.11(*s*, H_f,末端乳酸中的-COOH)(见图3)。所测得的数据与文献[10]相符合,因此,由FTIR和¹H NMR分析可知,聚合产物的结构与预期的(见图1)相符。

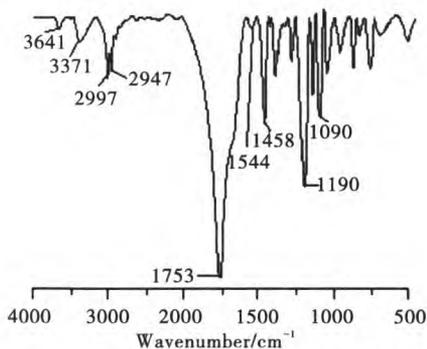


图2 聚(乳酸-谷氨酸)的红外光谱图

Fig.2 FTIR spectrum of P(LA-co-Glu) copolymer synthesized

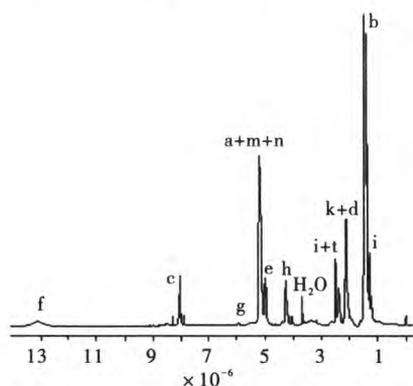


图3 聚(乳酸-谷氨酸)的核磁谱图

Fig.3 ¹H NMR spectrum of P(LA-co-Glu) copolymer synthesized

2.3 不同投料比对产物结构与性能的影响

不同投料比(*n*(LA) : *n*(Glu))所得产物的红外光谱基本相似(见图4)。但是,随着Glu比例的增加,约1540cm⁻¹处酰胺Ⅱ带的吸收峰强度明显增强,表明酰胺键引入越多,对吸收峰的影响越大。N-H峰的强度也有所增强。1670cm⁻¹处的酰胺Ⅰ带基也随着Glu投料量的增加而略有凸显,但不明显,这可能是由于酯键的强度高,酰胺Ⅰ吸收峰被酯羰基吸收峰覆盖所致。

不同投料比所得P(LA-co-Glu)的[η]和GPC测试结果见表5。从表5可以看出,随着Glu投料量的增加,聚合物的M_n和M_w逐渐减小,分散度(M_w/M_n)也有所减小,这与[η]的变化规律大致相符。同时,不同投料比所得聚合物的GPC流出曲线上都只出现了1个单峰,且M_w/M_n都小于2,因此LA与Glu熔融共聚所得的是共聚物,而不是各自的均聚物,

也没有均聚物混杂^[16]。

表5 不同投料比所得聚乳酸-谷氨酸的GPC、DSC测试结果
Table 5 The influences of molar feed ratio on the results of GPC and DSC

<i>n</i> (LA) : <i>n</i> (Glu)	M _n	M _w	M _w /M _n	[η] L/g	产率 %	T _g °C	T _m °C
98 : 2	3800	6400	1.68	0.104	36	38.9	—
95 : 5	2900	4000	1.38	0.091	42	37.8	—
90 : 10	2400	3000	1.25	0.079	62	26.7	—
80 : 20	2000	2300	1.15	0.068	52	17.8	154.5
70 : 30	1900	2100	1.11	0.060	57	33.7	—
60 : 40	1900	2000	1.05	0.057	41	42.0	—
50 : 50	1700	1800	1.05	0.045	36	47.5	—

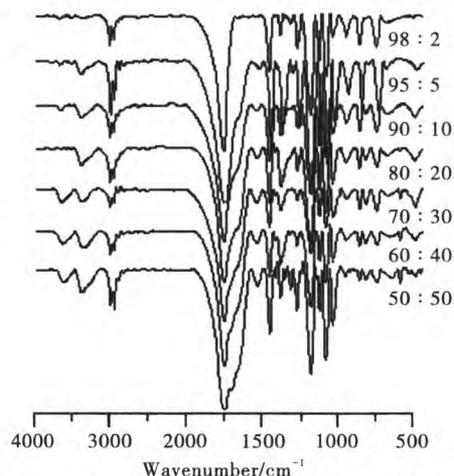


图4 不同投料比所得聚(乳酸-谷氨酸)的红外谱图

Fig.4 The infrared spectra of P(LA-co-Glu) copolymers

另外,不同投料比所得共聚物的M_w在1800~6400之间(见表5)。一般应用于药物缓释的PLA类材料的分子量在数千到3万之间^[1,17]。文献[18]报道分子量为1800的PLA类生物降解材料可应用于药物缓释,文献[19,20]报道了分子量仅为900的PLA类药物缓释材料的应用。本实验所得共聚物的M_w在1800~6400之间,故能满足药物缓释对聚乳酸类高分子材料分子量的要求。

表5还列出了不同投料比时DSC测定的P(LA-co-Glu)的玻璃化转变温度(T_g)。由表5可知,各比例共聚物的T_g为17~48°C,均低于直接熔融法所得聚外消旋乳酸(PDL-LA, T_g=54.6°C^[1])的转变温度。T_g的变化具体表现为:转变温度随着Glu投料量的增加,新引入的环状戊二酰亚胺链段和支链谷氨酸链段降低了聚乳酸的规整性而有利于分子链段活动,导致T_g逐渐下降,当*n*(LA) : *n*(Glu)=70 : 30时,T_g达到最小;当*n*(LA) : *n*(Glu)=60 : 40之后,随着Glu投料量的增加,共聚物T_g呈升高趋势,这是因为分子链中新引入的酰胺键显示出明显的氢键作用,其对T_g的增强作用强于分子链段活动对T_g的削弱作用。

目前,关于Glu改性PLA的文献^[8-10]中,热性能的报道仅限于个别文献^[10],且只有T_g而无T_m的报道。当Glu与

乳酸、乙醇酸一起进行三组分直接熔融共聚时,随着 Glu 投料量的增加,基本规律是 T_g 下降^[10]。而二组分直接熔融共聚的测试结果表明, T_g 随 Glu 投料量的变化规律与三组分基本类似。同样,从表 5 中 T_m 的测试结果也可以看出,氢键作用以及环状戊二酰亚胺链段和支链谷氨酸链段的引入共同引起聚乳酸规整性下降,使得聚乳酸的结晶性能发生了改变,以至于未能测出大部分共聚物样品的 T_m 。这些 T_m 测试结果所得出的结论,也可以从 XRD 的测试结果中得到验证。

XRD 测试表明,不同投料比所得的共聚物都为无定形,故表 5 中未列出,原因是引入的环状戊二酰亚胺链段和支链谷氨酸链段都降低了聚乳酸的规整性,影响了聚乳酸的结晶性能。尽管如此,PLA 类材料的低结晶性仍有利于其在药物缓释等领域应用时减少体内炎症发生的可能性^[1,11]。

3 结论

(1)直接以 D,L-LA、L-Glu 为原料,采用步骤少、操作简便、成本低廉的熔融聚合法合成新型生物材料 P(LA-co-Glu),最佳聚合工艺是催化剂 SnCl_2 用量为预聚体质量的 0.7%、熔融聚合温度为 150°C 、聚合时间为 8h。

(2)用特性粘度 $[\eta]$ 、FTIR、 ^1H NMR、GPC、DSC 和 XRD 等对其结构和性能进行了系统表征,指出其结构正确。

(3)系统探讨了不同投料比对 Glu 改性 PLA 的影响,发现随着投料比中 Glu 比例的增大, M_w 逐渐减小。所得共聚物的 M_w 在 1800~6400 之间,共聚物均呈无定形态,使该生物材料有望应用于药物缓释等领域。

参考文献

- Zhao Y M, Wang Z Y, Yang F. Characterization of poly(D, L-lactic acid) synthesized via direct melt polymerization and its application in Chinese traditional medicine compound prescription microsphere[J]. J Appl Polym Sci, 2005, 97(1): 195
- Kricheldorf H R. Syntheses and application of polylactides [J]. Chemosphere, 2001, 43(1): 49
- Feng Y K, Guo J T. Biodegradable polydepsipeptides[J]. Int J Mol Sci, 2009, 10(2): 589
- Fan Y J, Chen G P, Tanaka J, et al. L-Phe end-capped poly(L-lactide) as macroinitiator for the synthesis of poly(L-lactide)-b-poly(L-lysine) block copolymer [J]. Biomacromolecules, 2005, 6(6): 3051
- Yao Junyan(姚军燕), et al. Preparation and structural analysis of poly(aspartic acid-co-lactic acid)(聚(天冬氨酸-co-乳酸)的合成与性能)[J]. Polym Mater Sci Eng(高分子材料科学与工程), 2009, 25(3): 35
- Lee E S, et al. Tumor pH-responsive flower-like micelles of poly(L-lactic acid)-b-poly(ethylene glycol)-b-poly(L-histidine)[J]. J Controlled Release, 2007, 123(1): 19
- Sun J, Chen X S, Lu T C, et al. Formation of reversible shell cross-linked micelles from the biodegradable amphiphilic diblock copolymer poly(L-cysteine)-block-poly(L-lactide) [J]. Langmuir, 2008, 24(18): 10099
- Deng C, Tian H Y, Zhang P B, et al. Synthesis and characterization of RGD peptide grafted poly(ethylene glycol)-b-poly(L-lactide)-b-poly(L-glutamic acid) triblock copolymer [J]. Biomacromolecules, 2006, 7(2): 590
- Zhang G D, et al. Micelles based on biodegradable poly(L-glutamic acid)-b-poly(lactide) with paramagnetic Gd ions chelated to the shell layer as a potential nanoscale MRI-visible delivery system[J]. Biomacromolecules, 2008, 9(1): 36
- Lu D D, Ren Z L, Zhou T H, et al. Synthesis and characterization of amphiphilic biodegradable poly(glutamic acid-co-lactic acid-co-glycolic acid) by direct polycondensation [J]. J Appl Polym Sci, 2008, 107(6): 3638
- Wang Zhaoyang(汪朝阳), Zhao Haijun(赵海军), Hou Xiaona(侯晓娜), et al. Progress on the synthesis research of poly(lactic acid)(聚乳酸合成研究进展)[J]. Polym Mater Sci Eng(高分子材料科学与工程), 2009, 25(3): 162
- Abe H, Tetsuka H, Doi Y. Synthesis and characterization of periodic copolymers from L-lactic acid and L-alanine [J]. Polym Prepr Japan, 2005, 5(2): 5243
- Hou Xiaona(侯晓娜), et al. Influences of feed ratio on the biodegradable material polylactic acid modified by L-alanine via direct melt copolymerization(不同投料比对丙氨酸直接熔融聚合法改性聚乳酸的影响)[J]. Mater Rev: Res(材料导报:研究篇), 2009, 23(6): 36
- Duan J F, Du J, Zheng Y B. Synthesis and characterization of a novel biodegradable polymer poly(lactic acid-glycolic acid-4-hydroxyproline)[J]. J Appl Polym Sci, 2007, 103(6): 3585
- Wang Z Y, et al. Synthesis and characterization of biodegradable poly(lactic acid-co-glycine) via direct melt copolymerization[J]. Iran Polym J, 2008, 17(10): 791
- Xiong Chengdong(熊成东), et al. Studies on the copolymerization of D, L-lactide with poly(tetramethylene ether glycol)(丙交酯与聚四亚甲基醚二醇共聚的研究)[J]. J Funct Polym(功能高分子学报), 1991, 4(2): 133
- Zhou S B, Deng X M, Li X H, et al. Synthesis and characterization of biodegradable low molecular weight aliphatic polyesters and their use in protein-delivery systems[J]. J Appl Polym Sci, 2004, 91(3): 1848
- Li Xiongwei(李雄伟), Xiao Jin(肖锦), Deng Xianmo(邓先模), et al. Preparation and protein encapsulation of ether-ester block copolymer microspheres with micron size(微米级聚酯嵌段共聚物微球的制备及其蛋白包裹研究)[J]. Acta Polym Sinica(高分子学报), 1997(5): 543
- Wang N, et al. Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic glycolic acid oligomers. I. Synthesis and characterization[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 1997, 8(12): 905
- Wang N, Wu X S. Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic/glycolic acid oligomers. Part II. Biodegradation and drug delivery application[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 1998, 9(1): 75

(责任编辑 张 竞)