

# 原子转移自由基聚合法制备 聚乳酸三嵌段共聚物的研究

石淑先, 夏宇正, 刘健, 陈晓农, 焦书科, 李效玉

(北京化工大学材料科学与工程学院新型高分子材料的制备与加工北京市重点实验室, 北京 100029)

**摘要:**以自制的双端羟基聚乳酸与  $\alpha$ -溴代丙酰溴反应而制得的含溴端基的聚乳酸为大分子引发剂, 溴化亚铜/2, 2'-联吡啶为催化体系, 研究了 *N*-乙烯基吡咯烷酮的原子转移自由基聚合行为, 制得了具有两亲性聚乳酸嵌段共聚物。随单体/引发剂摩尔比的增大、聚合温度的升高, 共聚物溶液的特性黏度增大, 共聚物薄膜的吸水率增加; 共聚物在不同降解介质中的降解规律相似, 均随降解时间的延长, 共聚物薄膜的失重增加, 且在不同介质中呈现的降解速率表现为碱液 > 酸液 > 水 > 缓冲液。对聚合物进行了结构表征。

**关键词:**两亲共聚物; 原子转移自由基聚合; 聚乳酸大分子引发剂; *N*-乙烯基吡咯烷酮

中图分类号: O631

文献标识码: A

文章编号: 0253-4320(2007)06-0035-04

## Synthesis of polylactide block copolymer by atom transfer radical polymerization

SHI Shu-xian, XIA Yu-zheng, LIU Jian, CHEN Xiao-nong, JIAO Shu-ke, LI Xiao-yu

(Key Laboratory of Beijing Municipality for Preparation and Processing of Novel Polymer Materials, College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** An amphiphilic block copolymer of poly(*N*-vinylpyrrolidone) and polylactide was synthesized by the atom transfer radical polymerization (ATRP) using *N*-vinylpyrrolidone as the monomer and polylactide containing  $\alpha$ -bromoester group as the macromolecular initiator with CuBr/2, 2'-bipyridine as the catalyst system. The viscosity and the water uptake of polylactide copolymer increased with raising reaction temperature and increasing mole ratio of monomer to macromolecular initiator. Their degradation behaviors in phosphate buffer solution (pH 7.4), water, NaOH or HCl solution at 37°C were investigated in detail by monitoring the changes in mass during the degradation. The target copolymers degraded rapidly; and the higher of PVP content, the faster the copolymer degraded; degradation of copolymer in NaOH solution was more rapid than others. The characterization of the copolymer was also made.

**Key words:** amphiphilic copolymer; atom transfer radical polymerization; polylactide macromolecular initiator; *N*-vinylpyrrolidone

聚乳酸是一种公认的可用于药物控释载体、医用缝合线、注射用微胶囊、微球及埋植剂等材料且可完全生物降解的生物材料<sup>[1-2]</sup>。聚乳酸均聚物的亲水性差, 对聚乳酸进行亲水改性一直是重要的课题, 目前改善聚乳酸亲水性的方法主要是对聚乳酸进行共聚, 以合成具有特定结构(如二嵌段、三嵌段、星形共聚物等)和含功能侧基的共聚物, 通过改变聚乳酸的组成来改善其结晶性、柔韧性、亲水性及体内降解速度等。聚乳酸共聚改性成分主要有乙交酯、己内酯、聚乙二醇、聚氨基酸、多糖、聚碳酸酯等, 但由于参与共聚成分的亲水性不大, 故提高聚乳酸的亲水性有限<sup>[3-10]</sup>。聚 *N*-乙烯基吡咯烷酮(PVP)具有优异的溶解性能和生物相容性, 亲水性也比上述共聚

改性效果好, 尤其是存在氮原子, 可与多种药物如蛋白及多肽药物形成配位键, 达到承载药物的目的。已有研究<sup>[11]</sup>进行了聚乳酸接枝 *N*-乙烯基吡咯烷酮(NVP)的实验, 但接枝率低(摩尔接枝率为 1.0% ~ 1.6%), 共聚物亲水性的改善不明显; 也有利用聚乳酸大分子引发剂, 通过原子转移自由基聚合(ATRP)合成了聚乳酸/聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物的研究<sup>[12]</sup>, 但是用 NVP 经 ATRP 聚合对聚乳酸进行改性的报道甚少<sup>[13]</sup>。笔者以含溴端基的聚乳酸为大分子引发剂, 在溴化亚铜(CuBr)、2, 2'-联吡啶存在下, 引发 NVP 进行 ATRP 反应。由于聚乳酸的链段长度已知, 而 PVP 的链段长度可通过原子转移自由基聚合来控制, 因此可完全控制嵌段共聚物的结构组成,

收稿日期: 2007-03-15

作者简介: 石淑先(1971-), 女, 博士, 副研究员, 主要从事高分子材料合成与应用方面的研究, 010-64442634, shisx@mail.buct.edu.cn; 夏宇正(1971-), 男, 博士, 副研究员, 主要从事高分子材料合成与应用方面的研究, 通讯联系人, 010-64444904, xyz62@263.net。

从而控制共聚物的亲水性和调节降解速度。

## 1 实验部分

### 1.1 主要原料和试剂

*D, L*-乳酸, 分析纯, 纯度  $\geq 80\%$ , 天津市化学试剂一厂; 1,4-丁二醇(1,4-BD), 化学纯, 上海凌峰化学试剂有限公司; 氯化亚锡( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), 分析纯, 江苏先烈化工厂;  $\alpha$ -溴代丙酰溴, 北京创奇试剂公司, 工业级, 纯度  $\geq 98\%$ , 使用前经两次减压蒸馏, 收集 45 ~ 47 °C (2.6 kPa) 馏分; 溴化亚铜(CuBr), 分析纯, 上海振欣试剂厂, 使用前用稀醋酸反复浸泡, 直到上层清液无色, 过滤除去稀醋酸, 再用丙酮反复洗涤、抽滤, 室温真空干燥, 避光保存; 2,2'-联吡啶, 分析纯, 北京石鹰化工厂; NVP, 分析纯, 南开大学精细化学实验厂, 使用前经减压蒸馏。

### 1.2 双官能团聚乳酸大分子引发剂的制备

在 250 mL 三口瓶中加入一定量双端羟基聚乳酸(HO-PDLLA-OH, 按文献[14]制备)及二氯甲烷、吡啶, 搅拌使聚乳酸溶解。于室温下缓慢滴加用一定量二氯甲烷稀释的  $\alpha$ -溴代丙酰溴, 氮气保护下反应 24 h。聚乳酸的羟基与吡啶、 $\alpha$ -溴代丙酰溴的摩尔比为 1:2:5。产物经过滤后倒入大量甲醇中沉淀, 再经去离子水洗涤数次后置于真空烘箱中干燥。每摩尔双官能团聚乳酸大分子引发剂(Br-PDLLA-Br)中的溴含量为 1.91 mol, 收率 93.1%。

### 1.3 聚乳酸嵌段共聚物的制备

将摩尔比为 1:2:4 的 Br-PDLLA-Br、CuBr、2,2'-联吡啶置于 100 mL 反应瓶内, 加入适量的环己酮, 封口, 充氮抽排 3 次, 用注射器加入单体 NVP, 将反应瓶置于 100 °C 的油浴中反应 24 h。产物在大量乙醚中沉淀、洗涤, 最后置于真空烘箱中干燥。

### 1.4 共聚物薄膜的制备

聚乳酸共聚物薄膜的制备采用浇铸法。将聚乳酸共聚物用三氯甲烷溶解, 然后缓慢倾倒在表面干净的玻璃板上, 在通风柜中室温干燥 24 h, 再放入 50 °C 的真空烘箱干燥 24 h, 待溶剂挥发完全后, 从模板上缓慢揭下, 密封保存备用。

### 1.5 测试与表征

共聚物溶液特性黏度的测定: 以三氯甲烷为溶剂配制聚乳酸共聚物的溶液, 在  $(37 \pm 0.1)$  °C 的恒温槽中用乌氏黏度计测定聚乳酸共聚物溶液的特性黏度。

共聚物薄膜吸水率的测定: 将聚合物薄膜置于去离子水中浸泡 1 天后取出, 用滤纸吸干试样表面

的水后, 称量, 计算吸水率。

共聚物的降解采用失重法测定: 将质量约 0.40 g 左右的聚合物薄膜投进分别装有 30 mL 去离子水、0.01 mol/L 盐酸溶液、0.01 mol/L NaOH 溶液、pH = 7.4 的磷酸盐缓冲溶液 PBS(每升去离子水中加入 8.00 g NaCl、0.20 g KCl、3.63 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、0.24 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) 的试管中, 并将其置于 37 °C 恒温槽中进行降解实验。每 3 天取样 1 次, 计算失重率。

共聚物表征: 采用溴化钾压片法测定聚合物的红外光谱(Nicolet-210, 美国)。以聚苯乙烯(PSt)为基准、四氢呋喃为流动相测定聚合物的分子量(Waters 150C, GPC, 美国)。

## 2 结果与讨论

### 2.1 聚乳酸嵌段共聚物的合成

*N*-乙烯基吡咯烷酮具有与乙烯基吡啶类似的结构, 可进行 ATRP 反应, 但丙炔酯不能进行自由基聚合, 不能通过该方法直接制得聚乳酸与聚乙烯基吡咯烷酮的共聚物。笔者在聚乳酸末端引入能够引发 ATRP 聚合的活性卤原子, 然后以其作为 ATRP 的大分子引发剂, 在 CuBr、2,2'-联吡啶存在下, 引发乙烯基吡咯烷酮的 ATRP 反应, 制备了聚乳酸/聚乙烯基吡咯烷酮的三嵌段共聚物(PVP-b-PDLLA-b-PVP)。

#### 2.1.1 单体/引发剂比例对 PVP-b-PDLLA-b-PVP 溶液特性黏度的影响

在反应温度 80 °C、反应时间 10 h 的条件下考察了单体/引发剂摩尔比与共聚物溶液特性黏度的关系, 结果如图 1 所示。随着单体/引发剂比例的增大, 所得共聚物溶液的特性黏度也随之增大。这是因为活性中心数目一定的条件下, 随 NVP 单体浓度增加, 共聚物中 NVP 链段的聚合度增大, 共聚物的相对分子质量增大; 同时随着 NVP 单体浓度增加, 体系黏度亦增大, 活性链扩散困难, 不易发生链转移和链终止(活性种寿命延长), 也使共聚物的相对分子质量增大, 共聚物溶液的特性黏度增大。

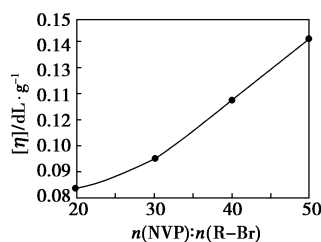


图 1  $n(\text{NVP}):n(\text{R-Br})$  对共聚物溶液特性黏度的影响

### 2.1.2 聚合温度对 PVP-b-PDLLA-b-PVP 共聚物溶液特性黏度的影响

由于温度能影响活化/钝化平衡反应的平衡速率常数和引发剂的分解速率,而且聚合速率随温度的升高而增大,因此聚合温度的选取对聚合行为必然有很大的影响。笔者在反应时间 10 h、 $n(\text{NVP}):n(\text{R-Br})=50$  条件下考察了温度对共聚物溶液特性黏度的影响,结果如图 2 所示。当聚合温度较低时(80~90℃),所得共聚物溶液的特性黏度均较低,相差不大,当温度较高时(100~110℃),共聚物的特性黏度急剧增大。这是由于 ATRP 聚合需要一定的活化能,以使催化剂络合物能从大分子引发剂中夺取一个卤原子,使引发剂转变为自由基,或给予自由基一个卤原子使之成为休眠种。当温度升高时,卤原子的转移会加快,体系中自由基浓度较高,聚合速率快,单体转化率高,反应生成的共聚物相对分子质量较大,共聚物溶液的特性黏度也较大。

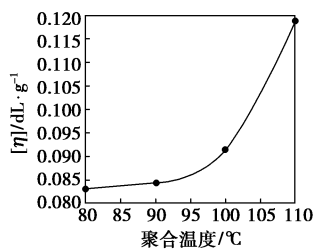


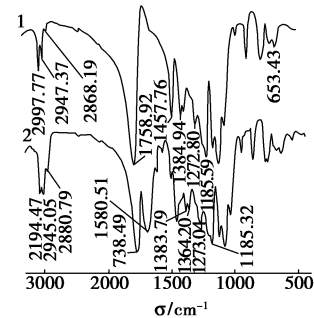
图 2 聚合温度对 PVP-b-PDLLA-b-PVP 共聚物溶液特性黏度的影响

### 2.2 PVP-b-PDLLA-b-PVP 共聚物的表征

以数均相对分子质量为 4 531 的 Br-PDLLA-Br 为大分子引发剂,进行 NVP 的 ATRP 反应后,GPC 测试可得共聚物的数均相对分子质量为 9 744,相对分子质量分布为 1.4,且 GPC 谱图呈单峰分布,表明 Br-PDLLA-Br 引发了 NVP 进行 ATRP 反应,使得聚合物相对分子质量有所提高。大分子引发剂的数均相对分子质量为 4 531,NVP 的投料为 11.11 g(0.1 mol),聚乳酸引发剂的摩尔数为  $1.0 \times 10^{-3}$  mol,当 NVP 的单体转化率为 35% 时,可计算出聚合物的理论相对分子质量为 8 427。由 GPC 测得的聚合物的数均相对分子质量与理论值有一定的偏差,这是由于通过 GPC 测定的聚乳酸大分子引发剂的数均相对分子质量只是一个统计平均值,其中含有一些相对分子质量稍低的聚合物,经 NVP 单体的 ATRP 反应后,势必造成生成的聚合物中也有一部分为相对分子质量稍低的共聚物,在后处理过程中,这部分低相对分子质量的聚合物丢失,造成所得共聚物的实

测分子量偏高,相对分子质量分布降低。

对共聚物进行了 IR 分析比较,结果如图 3 所示。图 3 谱线 1 中,2 997.77、2 947.37、2 868.19  $\text{cm}^{-1}$  处是 C—H 的伸展和弯曲振动峰,分别表明双端羟基聚乳酸中的—CH<sub>3</sub>、—CH—和—CH<sub>2</sub>—结构的基团;1 758.92  $\text{cm}^{-1}$  处是双端羟基聚乳酸酯基中 C=O 的伸缩振动峰;1 185.59 ~ 1 272.80  $\text{cm}^{-1}$  是 CO—O—C 的对称和反对称伸展振动峰;在 653.43  $\text{cm}^{-1}$  处为 C—Br 特征吸收峰。图 3 谱线 2 与谱线 1 相比,不同之处为 1 758.69  $\text{cm}^{-1}$  吸收峰的低波数侧 1 680.91  $\text{cm}^{-1}$  处出现了新的吸收峰,该峰对应于 PVP 链段上内酰胺基团中的羰基伸缩振动。这说明聚合物中存在 PVP 链段。



1—Br-PLA-Br;2—PVP-b-PLA-b-PVP

图 3 Br-PLA-Br 和 PVP-b-PLA-b-PVP 的 IR 谱图

### 2.3 PVP-b-PDLLA-b-PVP 共聚物的性能

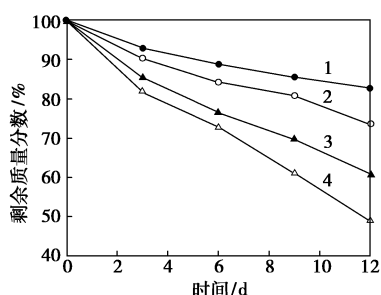
由于 PVP 具有优良的亲水性,因此用 PVP 改性聚乳酸,目的就是改善其亲水性,笔者对所得聚乳酸共聚物薄膜的吸水率进行了测定,结果如表 1 所示。可以看出共聚物的吸水率均大于端羟基聚乳酸的吸水率。因为在聚乳酸主链中引入亲水性的链段 PVP,改善了聚乳酸的亲水性,并且随着单体/引发剂比例的增大,共聚物中 PVP 链段长度的增加,共聚物的亲水性增强,吸水率增加。实验现象表现为随浸泡时间的延长,无色透明的薄膜逐渐发白,变硬和变脆。

表 1 HO-PDLLA-OH 及 PVP-b-PDLLA-b-PVP 共聚物的吸水率

样品	$n(\text{R-Br}):n(\text{NVP})$	吸水率/%
HO-PDLLA-OH	—	21.4
PVP-PDLLA-PVP	1:20	58.9
PVP-PDLLA-PVP	1:30	77.1
PVP-PDLLA-PVP	1:40	98.0
PVP-PDLLA-PVP	1:50	103.9

注: $n(\text{R-Br}):n(\text{CuBr}):n(2,2'\text{-bpy})=1:1:2$ ,10 h,80℃。

聚乳酸因其固有的疏水性,导致其降解速率慢,而高分子药物的控制释放体系对不同的药物要求其载体材料具有不同的释放速度。在聚乳酸链段上引入聚乙烯基吡咯烷酮的链段来改善聚乳酸的亲水性,可以调节它的降解速率。由于共聚物的降解实质是酯基的水解,故降解介质的酸碱性和对共聚物的降解速率有很大的影响,因此笔者用不同的降解介质:去离子水、0.01 mol/L 盐酸溶液、0.01 mol/L 氢氧化钠 (NaOH) 溶液、pH = 7.4 磷酸盐缓冲溶液 (PBS),对共聚物的降解规律进行考察。共聚物膜的降解实验在 37℃ 的恒温槽中进行,所得结果如图 4 所示。



1—缓冲溶液;2—去离子水;3—盐酸溶液;4—NaOH 溶液

图 4 P-b-PDLLA-b-PVP 共聚物  
在不同介质中的降解

共聚物在不同介质中的降解规律大致相似,都是随着降解时间的延长,共聚物的质量不断降低。在降解初期,不同降解介质中共聚物的失重都较大,这是因为在水解初期,聚合物酯键水解断裂是随意的,链的分子被酸碱水解的位点多,故质量损失得快。但随着时间的增加,不同降解介质中共聚物的质量损失出现差异,缓冲溶液中共聚物的质量损失逐渐趋于平缓,而其他 3 种介质中共聚物的质量损失仍呈迅速下降的趋势,以 NaOH 溶液中最为明显,几乎是直线下降。实验现象表现为 NaOH 溶液中的共聚物薄膜很快由较光滑的表面转变为粗糙表面,并出现一些微孔,继而分解成小的碎片,最终完全溶于溶液中。这 4 种降解介质中,共聚物在 NaOH 溶液中降解最快,盐酸溶液中次之,接着是去离子水,在磷酸盐缓冲液中降解最慢。这是由于酯在碱液中的降解为皂化反应,是不可逆的反应;酸的存在也可以催化和加速共聚物中酯键的水解,而共聚物在磷酸盐缓冲液的降解,虽然酯键水解为羧基使溶液酸性增加,pH 值降低,但是由于磷酸盐缓冲液可以保持溶液的 pH 在一个恒定的范围内,因此降解较慢。而在去离子水中,由于聚乳酸水解产生的羧基可以催化和加速酯键的水解,所以聚乳酸在去离子水中的降解比在磷酸盐缓冲液中快。

### 3 结语

以含溴端基的聚乳酸为大分子引发剂,在溴化亚铜/2,2'-联吡啶催化下进行 N-乙烯基吡咯烷酮的原子转移自由基聚合,制得了两亲性聚乳酸嵌段共聚物。随着单体/引发剂摩尔比例的增大、聚合温度的升高,所得共聚物溶液的特性黏度增大,共聚物薄膜吸水率增加。实验中共聚物在 NaOH 溶液中降解最快,盐酸溶液中次之,接着是去离子水,在磷酸盐缓冲液中降解最慢。

### 参考文献

- [1] Kricheldorf H R. Syntheses and application of polylactides[J]. *Chemosphere*, 2001, 43(1): 49 - 54.
- [2] Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I. Polylactides: Synthesis, characterization and medical application[J]. *Macromol Symp*, 1996, 103: 85 - 102.
- [3] Shi Shuxian, Xia Yuzheng, Ma Xiaoyan, *et al.* Synthesis and properties of biodegradable ABA triblock copolymers of polylactide (A) and polyethylene glycol (B)[J]. *Advanced Materials Research*, 2006, 11/12: 469 - 472.
- [4] 陈红丽, 贝建中, 王身国. 生物降解高分子: 聚己内酯/聚氧乙烯/聚丙交酯三元共聚物水解行为的研究[J]. *高分子学报*, 2000(5): 626 - 630.
- [5] Helder J, Dijkstra J, Feijen J. In vitro degradation of glycine/DL-lactic acid copolymers[J]. *J Biomed Mater Res*, 1990, 24(8): 1005 - 1020.
- [6] Cai Qing, Bei Jianzhong, Wang Shenguo. Synthesis and properties of ABA-type triblock copolymers of poly(glycolide-co-caprolactone) (A) and poly(ethylene glycol) (B)[J]. *Polymer*, 2002, 43: 3585 - 3591.
- [7] Jin S, Gonsalves K E. Synthesis of poly(L-lactide-co-serine) and its graft copolymers with poly(ethylene glycol)[J]. *Polymer*, 1998, 39: 5155 - 5162.
- [8] Kim J H, Lee S Y, Chung D J. Synthesis and properties of triblock copolymers from L-lactide and trimethylene carbonate[J]. *Polymer*, 2000, 32(12): 1056 - 1059.
- [9] Nuttelman C R, Henry S M, Anseth K S. Synthesis and characterization of photocrosslinkable, degradable poly(vinyl alcohol)-based tissue engineering scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 3617 - 3626.
- [10] Zhu K J, Song B H, Yang S L. Super Microcapsules (SMC): I. Preparation and characterization of star polyethylene oxide (PEO)-polylactide (PLA) copolymers[J]. *J Polym Sci: Part A. Polym Chem*, 1989, 27(7): 2151 - 2159.
- [11] 罗丙红, 全大萍, 廖凯荣, 等. 聚乳酸接枝乙烯基吡咯烷酮的初步研究[J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2001, 40(5): 62 - 64.
- [12] Liu Tianqi. Synthesis and characterization of polymandelide and lactide/methacrylate block copolymers[D]. United State: Michigan State University, 2002.
- [13] Shi Shuxian, Liu Jian, Xia Yuzheng, *et al.* Synthesis of a novel amphiphilic triblock copolymers of polylactide by atom transfer radical polymerization[J]. *China Synthetic Rubber Industry*, 2005, 28(6): 470.
- [14] 周桢, 张勇, 周正发, 等. 端羟基乳酸预聚物的合成[J]. *塑料*, 2004, 33(5): 87 - 90. ■