

羟基化合物存在下醇铁催化丙交酯开环聚合机理研究^{*}

王小莺, 全大萍, 廖凯荣, 伍 青
(中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 以乙醇铁、正丁醇铁为催化剂, 研究了在丙交酯-醇铁的聚合体系中引入羟基化合物催化丙交酯开环聚合的机理。羟基化合物为苄醇时, 聚合产物分子是以苄氧基和乳酰基为端基的聚乳酸 (PLA), 聚合产物的分子量受丙交酯-苄醇摩尔投料比控制; 当羟基化合物为聚乙二醇 (PEG) 时, 聚合产物的分子结构为 PLA-PEG-PLA 的三嵌段共聚物, 分子链的端基结构均为乳酰基结构单元。聚合产物的 LA/PEG 摩尔比与投料比基本一致, 醇铁在其中起促进 PEG 参与聚合成酯的作用。这些结果表明在含羟基化合物的丙交酯-醇铁聚合体系中, 羟基化合物作为共引发剂参与了丙交酯的开环聚合。在聚合过程中, 羟基化合物首先与醇铁作用形成一种复合物, 在这种复合物作用下, 丙交酯的酰氧键断裂, 按配位-插入机理进行增长。

关键词: 醇铁; 丙交酯; 含羟基化合物; 开环聚合; 引发机理

中图分类号: O631.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2006) 04-0049-05

聚乳酸 (PLA) 及其共聚物在生物医学工程领域的应用十分广泛。合成聚乳酸材料及其共聚物的催化剂主要是有机金属化合物, 其中又以锡盐类催化剂特别是辛酸亚锡 [Sn(Oct)₂] 的应用最广, 但这类重金属化合物被认为具有不同程度的细胞毒性, 对人体产生不利的影响。铁元素能参与人体的自然新陈代谢, 对人体无害。氧化铁、氯化铁、羧酸铁盐、乙醇铁 [Fe(OEt)₃]、乙酰丙酮铁以及二茂铁和卟啉铁等^[1-6] 铁化合物对交酯开环聚合都有引发活性, 其中又以 Fe(OEt)₃^[1, 5-7] 的引发活性最高。前文^[6-7] 我们研究了醇铁化合物 [Fe(OR)₃, R=Et, Pr, ⁱPr, ⁿBu] 催化丙交酯 (LA) 开环聚合的行为及其作用机理, 结果表明醇铁是作为引发剂, 按照配位-插入机理引发 LA 开环聚合和链增长, 醇铁的配体以端基的形式进入到聚合物链中。文献中还未见到在交酯-醇铁的聚合体系中引入羟基化合物的相关研究报道。聚乙二醇 (PEG) 是目前作为亲水性组分引入到 PLA 和聚乙丙交酯 (PIGA) 分子中最常用的物质, 通过改变共聚物的组成能大幅度调节材料的亲疏水性能和降解速率, 为生物医药和组织工程领域的研究提供有意义的载体材料。苄醇具有在 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 谱中能清晰分辨的苄氧基, 有利于研究聚合产物的结构和聚合机理。因此本文分别以 Fe(OEt)₃、正丁醇铁 [Fe(OⁿBu)₃] 为催化剂, 采用封管本体聚合方法, 研究它们在羟基

化合物 PEG、苄醇存在下对 LA 开环聚合作用, 并探讨了它们在其中的作用机理。

1 实验部分

1.1 主要试剂和原料

D, L-丙交酯 (*D, L*-LA) 自合成, 经乙酸乙酯多次重结晶至白色晶体备用, 用前再重新结晶两次, *T_m* 125 ~ 126 °C。Fe(OR)₃, 其中 R=Et, ⁿBu, 按文献 [8] 方法合成, 用甲苯 (经 CaH₂ 干燥后在氮气保护下用金属钠回流蒸出备用) 配成一定浓度的溶液备用。PEG400 进口分装, 使用前用四氢呋喃溶解, 正己烷沉淀, 并于 120 °C 下真空干燥 24 h。苄醇 AR, 上海化学试剂厂, 使用前用 CaH₂ 干燥 24 h, 再减压蒸馏取中间馏分备用。

1.2 聚 合

聚合反应在经硅烷化处理过的安瓿瓶中进行。在安瓿瓶中依次加入计量的 *D, L*-LA、羟基化合物和一定浓度的醇铁化合物的甲苯溶液, 在红外灯照射下抽真空 5 ~ 6 h, 熔封安瓿瓶。熔封后的安瓿瓶先加热至单体完全熔融并摇动数分钟, 然后放入预先设定温度的油浴中反应一定时间取出。

聚合产物用二氯甲烷溶解, 在低温下用甲醇沉淀, 反复洗涤后于 40 °C 下真空干燥 24 h。

1.3 表 征

1.3.1 ¹H NMR Varian 公司的 INOVA 500NB 型

* 收稿日期: 2005-06-20

基金项目: 国家“863”计划资助项目 (2003AA205010); 国家自然科学基金资助项目 (30270393, 30200063);

作者简介: 王小莺 (1977 年生), 女, 博士研究生; 通讯联系人: 廖凯荣, E-mail: cedc36@zsu.edu.cn

超导核磁共振仪, 共振频率 500 MHz, 5 mm 样品管, TMS 为内标, 温度 28 °C, CDCl₃ 为溶剂, 样品浓度约为 10 mg/mL.

1.3.2 特性黏数 ($[\eta]$) 用乌氏黏度计测定, 溶剂为 CHCl₃, 温度 (25 ± 0.1) °C, 根据“一点法”公式计算 $[\eta]$.

$$[\eta] = \frac{[2(\eta_{sp} - \ln \eta_r)]^{1/2}}{c}$$

1.3.3 相对分子质量及其分布 GPC 法, Waters Breeze 型凝胶色谱仪. 三条串联使用的色谱柱分别是 Styragel 7.8 × 300 mm, HR1、HR3 和 HR4. 洗脱剂为四氢呋喃, 洗脱速率为 1 mL/min, 柱温 40 °C, 标样为单分散聚苯乙烯.

2 结果与讨论

2.1 在 D, L-LA/Fe(OR)₃ 聚合体系中引入 苄醇 的 D, L-LA 开环聚合

2.1.1 聚合产物的结构分析 在 D, L-LA/Fe(OEt)₃ 聚合体系中引入 苄醇 的聚合产物的 ¹H NMR 谱及谱峰的归属如图 1 所示. 值得注意的是, 谱图中只出现与 苄醇 相应的 苄氧基 的共振吸收而未观察到与 Fe(OEt)₃ 相应的配体基团 乙氧基 的共振吸收^[6-7,9], 表明在 苄醇 存在下醇铁催化丙交酯开环聚合的过程中, 苄醇 作为共引发剂参与了 LA 的开环聚合, 聚合产物分子是以 苄氧基 和 乳酰基 为端基的 PLA.

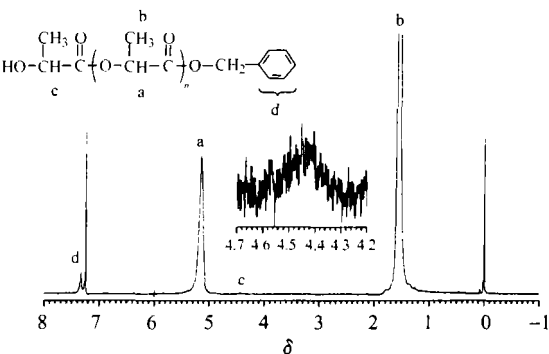


图 1 苄醇存在下 Fe(OEt)₃ 催化 D, L-LA 聚合而得的聚(D, L-丙交酯)的 ¹H NMR 谱

Fig. 1 ¹H NMR spectrum of a poly(D, L-lactide) from ring opening polymerization of D, L-LA in the presence of benzyl alcohol [n(D, L-LA) / n(benzyl alcohol) = 20] at 130 °C for 24 h in bulk using Fe(OEt)₃ [n(D, L-LA) / n(Fe(OEt)₃) = 100] as catalyst

2.1.2 聚合结果 表 1 给出了在 D, L-LA / Fe(OEt)₃ 聚合体系中引入 苄醇 的聚合结果表明, 聚合产物的相对分子质量主要取决于 D, L-LA 与 苄

醇的摩尔投料比而与 D, L-LA/Fe(OEt)₃ 的摩尔投料比关系不大. 这一结果支持上述的分析, 即 苄醇 在聚合中以共引发剂的形式参与了引发, 因此在聚合体系中, 苄醇 用量越大, 聚合产物的相对分子质量越低. 表中由 ¹H NMR 两种端基分析计算所得的聚合度 P_n 都比以 苄醇 定量引发计算所得的聚合度要大, 原因可能是在沉淀纯化的过程中低聚物被除去了.

表 1 苄醇存在下 Fe(OEt)₃ 催化 D, L-LA 聚合结果¹⁾

Tab. 1 Polymerization of D, L-LA in presence of benzyl alcohol using Fe(OEt)₃ as catalyst

$\frac{n(D, L-LA)}{n(Fe(OEt)_3)}$	$\frac{n(D, L-LA)}{n(苄醇)}$	$\frac{y}{\%}$	$\frac{[\eta]^2}{(dL \cdot g^{-1})}$	$P_n^{3)}$	$P_n^{4)}$	$P_n^{5)}$
100	20	81	0.174	32	48	53
100	40	93	0.290	74	130	135
200	20	77	0.165	31	47	51
200	40	90	0.283	72	120	125

- 1) 聚合条件: $\theta = 130\text{ }^\circ\text{C}$, $t = 24\text{ h}$
- 2) 测定温度 25 °C, $c = 2\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}\text{ CHCl}_3$
- 3) 计算值
- 4) 根据 ¹H NMR 谱中端基 -CH(CH₃)OH 共振峰的相对强度测定
- 5) 根据 ¹H NMR 谱中 苄氧端基 的相对积分强度测定

2.2 在 D, L-LA 醇铁聚合体系中引入 PEG 的 D, L-LA 开环聚合

2.2.1 聚合产物的结构分析 在 D, L-LA / Fe(OR)₃ (其中 R 分别为 Et 和 ⁿBu) 的聚合体系中引入不同含量的 PEG 的进行 D, L-LA 的开环聚合, 产物的 ¹H NMR 谱分析表明所有的共聚产物都具有典型的 PLA-PEG-PLA 三嵌段共聚物的特征^[10-12]. 在聚合物的 ¹H NMR 谱中未观察到羧化的乳酰基末端结构 (δ 4.9 ~ 5.0) 和游离乳酸 (δ 4.0), 表明在聚合反应条件下没有发生 D, L-LA 开环均聚^[10,13].

同样, 在 PEG 存在下的聚合体系, 即使醇铁用量较高 [$n(Fe(OR)_3) / n(D, L-LA) = 20$], 它们的聚合产物的 ¹H NMR 谱中也未观察到与 Fe(OEt)₃ 相应的配体基团 乙氧基 的共振吸收^[6-8].

2.2.2 聚合产物的化学组成、相对分子质量及其分布 聚合产物的化学组成和相对分子质量可以通过其 ¹H NMR 谱中有关共振峰的相对强度 PLA 链中 δ 5.2 处次甲基质子和 PEG 链段中 δ 3.66 处亚甲基质子相应共振峰的积分强度来计算. 聚合过程中 PEG 参与引发的程度也可以由 PEG 的转化率来评定^[12], 结果 (表 2) 与以乙酰丙酮铁为催化剂^[13] 和文献 [12] 报道的以 Sn(Oct)₂ 为催化剂的实

验结果相似，在醇铁催化作用下 PEG 获得了较高的转化率，聚合产物的 *D, L*-LA /PEG 摩尔比与投料比基本一致。聚合产物的相对分子质量随 PEG 用量增大而减小。

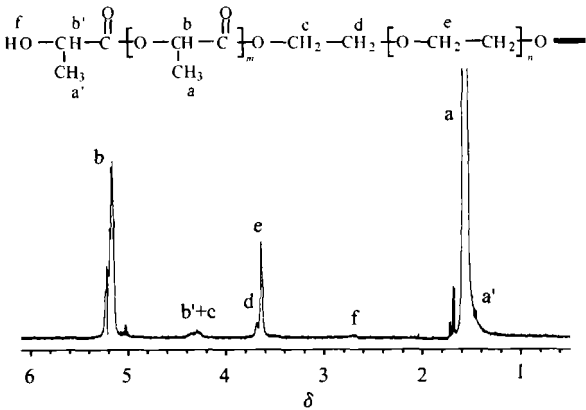


图 2 Fe (OEt)₃ 催化 *D, L*-LA 开环聚合的产物的 ¹H NMR 谱

Fig. 2 ¹H NMR spectrum of the product of ring opening polymerization of *D, L*-LA in the presence of PEG 400 with *n*(*D, L*-LA) /*h*(PEG) = 50/1 (at 130 °C for 48 h) using Fe(OEt)₃ as catalyst

聚合产物典型的 GPC 曲线如图 3 所示，所有共聚产物的相对分子质量分布都呈对称单分布，表明在聚合过程中 LA 没有发生均聚反应，与 ¹H NMR 分析的结果一致。上述结果表明在 PEG 存在下醇铁催化丙交酯开环聚合，PEG 作为共引发剂参与了 LA 的开环聚合，因而 PEG 用量越大，引发活性点越多，聚合产物的相对分子质量就越低。

2.2.3 PEG 存在下醇铁催化 *D, L*-LA 开环聚合中的作用 文献 [21] 报道 PEG 本身也能引发 *D, L*-LA 开环聚合。为了研究在 PEG 存在下醇铁在 *D, L*-LA 开环聚合中的作用，设计了在 *D, L*-LA /PEG 聚合体系中引入与不引入 Fe (OR)₃ 的聚合试验，结

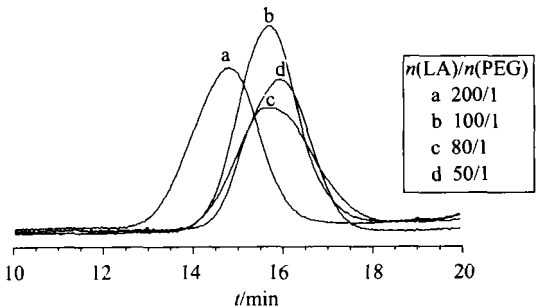


图 3 不同 *n*(*D, L*-LA) /*h*(PEG) 时 Fe(OEt)₃ 催化 *D, L*-LA 开环聚合而得 PLA-PEG-PLA 共聚物 GPC 曲线
Fig. 3 GPC curves of PLA-PEG-PLA from ring opening polymerization of *D, L*-LA with different *n*(*D, L*-LA) /*h*(PEG) using Fe(OEt)₃ [*n*Fe(OEt)₃ /*h*(*D, L*-LA) = 1.0 × 10⁻³] as catalyst

果 (表 3) 表明，无论使用醇铁与否，聚合产物的结构都为 PLA-PEG-PLA 的三嵌段结构，但含有醇铁的聚合体系中，它们的 *D, L*-LA 的聚合转化率及聚合产物分子中 *D, L*-LA 组分的摩尔含量均远高于只引入羟基化合物 (无醇铁) 的聚合体系，而根据文献 [12] 计算的 PEG 参与聚合成酯的转化率在聚合 10 h 后也均明显高于只引入羟基化合物 (无醇铁) 的聚合体系，表明在 PEG 存在下，Fe (OR)₃ 并未直接引发 LA 开环聚合，但有促进 LA 开环聚合和 PEG 参与引发聚合成酯的作用。这些结果也与以乙酰丙酮铁为催化剂^[13]和以 Sn (Oct)₂ 为催化剂^[12]的实验结果相似。

从表 3 看到，醇铁存在下，反应时间 5 h *D, L*-LA 已经大部分转化 (约 95%)，虽然 PEG 转化率比较低 (53% ~64%)，而产生的聚合物的相对分子质量也较大。延长反应时间，一方面 PEG 进一步转化，产生新的活性位点，形成较低相对分子质量 PLA-PEG-PLA；另一方面，体系中已经形成的三嵌

表 2 PEG400 存在下 Fe (OR)₃ 催化 *D, L*-LA 开环聚合的结果

Tab. 2 Results of ring opening polymerization of *D, L*-LA in the presence of PEG 400 using Fe (OR)₃ as catalysts¹⁾

醇铁催化剂	$\frac{n(D, L-LA)^{2)}}{nPEG}$	$\frac{D, L-LA \text{ 转化率}^{3)}}{\%}$	$\frac{PEG \text{ 转化率}^{3)}}{\%}$	$\frac{n(D, L-LA)^{4)}}{nPEG}$	$M_n \times 10^{-4}^{3)}$	$M_n \times 10^{-4}^{5)}$
Fe(OEt) ₃	50/1	97.9	75.3	51.0/1	0.76	0.99
	80/1	97.7	78.1	85.9/1	1.26	1.53
	100/1	97.8	86.1	93.1/1	1.37	1.96
	200/1	98.0	99.8	166.9/1	2.43	2.68
Fe(Obu) ₃	50/1	96.8	82.8	42.3/1	0.64	0.80
	80/1	96.2	86.8	77.0/1	1.14	1.25
	100/1	96.9	88.0	109.3/1	1.60	1.86
	200/1	96.5	99.4	140.6/1	2.04	2.34

1) 聚合条件: *n* (Fe(OR)₃) /*h* (LA) = 1.0 × 10⁻³, θ = 130 °C, *t* = 48 h; 2) 投料比; 3) ¹H NMR 测定; 4) 聚合产物; 5) GPC 测定
(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

表 3 有与没有 $\text{Fe}(\text{OR})_3$ 催化剂时 D, L -LA 在 PEG400 存在下的开环聚合结果¹⁾

Tab. 3 Results of ring opening polymerization of D, L -LA with $n(D, L\text{-LA})/n(\text{PEG}400)$ of 50/1 polymerized at 130 °C with and without using $\text{Fe}(\text{OR})_3$ as catalysts

醇铁 催化剂	t/h	D, L LA 转化率 %	PEG 转化率 %	$n(D, L\text{-LA})/n(\text{PEG})$	$M_n \times 10^{-3}$
$\text{Fe}(\text{OEt})_3$	5	96.4	64.2	34.1/1	5.31
	10	98.7	99.7	47.3/1	7.21
$\text{Fe}(\text{O}^n\text{Bu})_3$	5	94.8	53.3	30.2/1	4.74
	10	99.7	90.2	42.3/1	6.49
无醇铁	5	38.7	76.3	12.1/1	1.99
	10	38.8	86.8	13.2/1	2.15

1) 聚合条件: $n(\text{Fe}(\text{OR})_3)/n(\text{LA}) = 1.0 \times 10^{-3}$; $\theta = 130\text{ }^\circ\text{C}$;

2) ^1H NMR 测定

段共聚物 PLA-PEG-PLA 链继续增长, 相对分子质量进一步增加。从试验所得出的结果看, 后者对共聚物最终相对分子质量的影响更大。

综上所述, 在醇铁作用下 PEG 参与引发 D, L -LA 聚合的反应可由图 4 表示。

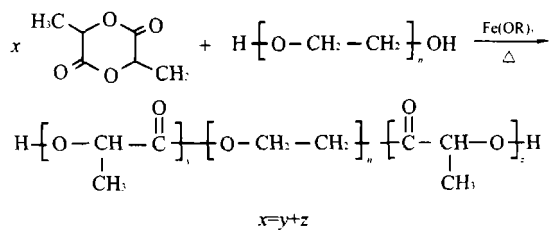


图 4 在 PEG 存在下醇铁引发丙交酯开环聚合机理

Fig. 4 The polymerization of lactides catalyzed by ferric alkoxides in the presence of PEG

2.3 羟基化合物存在下醇铁催化丙交酯开环聚合机理

至今尚未见到有关在羟基化合物的存在下醇铁催化交酯开环聚合机理的研究报道。上述结果表明, 在含羟基化合物存下的 D, L -LA $\text{Fe}(\text{OR})_3$ 聚合体系中, 醇铁没有直接引发 D, L -LA 开环聚合, 但有促进 D, L -LA 开环聚合的作用, 在聚合过程中含羟基化合物以共引发剂的形式参与了 D, L -LA 的开环聚合。因此, 可认为是醇铁和羟基化合物相互作用形成的复合物在聚合过程中真正起引发作用。在本研究的各聚合体系中, 聚合产物分子链的链端结构是以羟基为端基的乳酰基结构单元 (在含苄醇的 D, L -LA 醇铁聚合体系中, 聚合产物分子的一端为苄氧基), 表明同 $\text{Fe}(\text{OR})_3$ 或其它催化剂单独引发丙交酯开环共聚一样, 聚合过程涉及丙交酯的酰氧键断裂而不是 NN 酰碳键断裂。因此, 可认为在羟基

化合物的存在下醇铁催化交酯开环聚合机理与在羟基化合物存在下 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 催化交酯开环聚合的机理^[9]相似, 即: 含羟基化合物作为共引发剂在聚合时首先与 $\text{Fe}(\text{OR})_3$ 形成铁的醇盐复合物, 这种醇盐复合物的引发活化能比 $\text{Fe}(\text{OR})_3$ 低, 在它的作用下丙交酯的酰氧键断裂, 按配位-插入机理实现 D, L -LA 的开环聚合, 如图 5 所示。

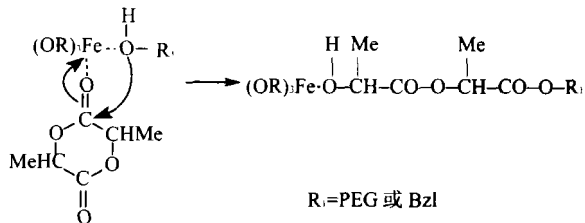


图 5 在羟基化合物存在下醇铁催化丙交酯开环聚合机理

Fig. 5 The polymerization mechanism of lactides in the presence of hydroxyl compounds using ferric alkoxides as catalysts

3 结 论

在羟基化合物存在下的丙交酯-醇铁聚合体系中, 醇铁不直接引发丙交酯开环聚合, 而是首先与含羟基化合物形成一种醇铁复合物, 在这种复合物的作用下丙交酯的酰氧键断裂, 按配位-插入机理实现开环聚合。因此, 醇铁是作为一种催化剂促进交酯开环聚合的, 而羟基化合物则起共引发剂的作用。根据这一机理, 以 $\text{Fe}(\text{OR})_3$ 为催化剂, 选择不同的含羟基化合物作为共引发剂, 可在 PLA 分子链中引入不同功能型的结构单元或链段, 改善或调控最终材料的性质。

参考文献:

- [1] DOBRZYNSKI P, KASPERCZYK J, JANECEK H, et al. Synthesis of biodegradable glycolide- L -lactide copolymers using iron compounds as initiators [J]. Polymer, 2002, 43: 2595-2601.
- [2] KRICHENDORF H R, DAMRAU D O. Poly lactones 38. Polymerization of L -lactide with $\text{Fe}(\text{II})$ lactate and other resorbable $\text{Fe}(\text{II})$ salts [J]. Macromol Chem Phys, 1997, 198: 1767-1774.
- [3] SODERGARD A, STOLT M. Ring opening polymerization of L -lactide by means of different iron compounds [J]. Macromol Symp, 1998, 130: 393-340.
- [4] STOLT M, SODERGARD A. Use of monocarboxylic iron derivatives in the ring opening polymerization of L -lactide [J]. Macromolecules, 1999, 32: 6412-6417.
- [5] O'KEEFE B J, MONNIER S M, HILLMYER M A, TOIMAN W B. Rapid and controlled polymerization of lactide by structurally characterized ferric alkoxide [J]. J Am Chem Soc, 2001, 123: 339-340.

- [6] WANG X Y, LIAO K R, QUAN D P, et al Bulk ring opening polymerization of *L*-lactides initiated by ferric alkoxides[J]. *Macromolecules* 2005 38 4611 – 4617.
- [7] 王小莺, 廖凯荣, 全大萍, 等. 醇铁催化丙交酯开环聚合机理的研究[J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2005 44(5): 42 – 45
- [8] BRADLEY D C, MULTANI R K, WARDLAW W. structural chemistry of the alkoxides Part X. primary alkoxides of trivalent iron[J]. *J Chem Soc* 1958 126 – 129.
- [9] KRICHENDORF H R, KREISER SAUNDERS S, BOETTCHER C. Polylactones 31 Sn(II) octoate initiated polymerization of *L*-lactide: a mechanistic study [J]. *Polymer* 1995 36 1253 – 1259
- [10] RASHKOV I, MANOLOVA N, LI S M, et al Synthesis, characterization and hydrolytic degradation of PLA /PEO /PLA triblock copolymers with short poly (*L*-lactic acid) blocks [J]. *Macromolecules* 1996 29 50 – 56
- [11] KUBIES D, RYPACEK E, KOVAROVA J, et al Micro domain structure in polylactide block poly (ethylene oxide) copolymer films[J]. *Biomaterials* 2000 21 529 – 536
- [12] YING J D, PIET J L, ATZE J N, et al ABA type copolymers of lactide with poly (ethylene glycol) kinetic mechanistic and model studies [J]. *Macromolecules* 1995 28 2124 – 2132
- [13] 王小莺, 廖凯荣, 全大萍, 等. 乙酰丙酮铁催化丙交酯开环聚合的研究[J]. *高分子学报*, 2005 (1): 113 – 118

Mechanism of Ferric Alkoxides Catalyzed Polymerization of Lactide in the Presence of Hydroxyl Compounds

WANG Xiao-ying, QUAN Da-ping, LIAO Kai-rong, WU Qing

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China)

Abstract The ring-opening polymerization mechanism of lactide in the presence of hydroxyl compounds was studied by using ferric ethoxide and ferric *n*-butoxide as catalysts respectively. ¹H NMR analysis showed that polylactide (PLA) with benzyloxy and lactyl end groupswas produced when benzyl alcoholwas introduced into the lactide /alkoxide polymerization system. The molecularweight of the product depended on the molar ratio of lactide / benzyl alcohol. In the presence of polyethylene glycol (PEG) for the lactide /alkoxide systems, a triblock copolymer PLA-PEG- PLA with lactyl end groupswas obtained and the molar ratio of lactide /PEG of the copolymer was basically agreed with the results calculated according to the feed molar ratio. The ferric alkoxides promoted PEG participating in the ring opening polymerization of lactide and esterification. According to the above results, it was suggested that the hydroxyl compounds acted as co-initiators in the ferric alkoxide /lactide polymerization system. In the polymerization process they first formed complexes with ferric alkoxides, which attacked the lactide carbonyl carbon and the acyloxygen bond cleaved because of its being weakened and then the ring-opening polymerization of lactide proceeded via a coordination-insertion mechanism.

Key words ferric alkoxides; lactide; hydroxyl compound; ring opening polymerization; initiation mechanism