

^1H NMR 法研究聚丙交酯的链结构^{*}

赵剑豪, 廖凯荣, 全大萍, 卢泽俭
(中山大学化学与化学工程学院, 广东 广州 510275)

摘 要: 用同核去偶 ^1H NMR 法研究了以异辛酸亚锡为催化剂、135 °C开环聚合而得的低左旋度聚(*L*-丙交酯)(LPLLA)以及聚(*L*-丙交酯)(PLLA)和聚(*D, L*-丙交酯)(PDLIA)的链结构。结果表明, 该方法可分辨出分子链中相邻6个立构单元序列的化学位移, 并由几个清楚分辨的共振峰获得了聚合物的立构序列分布及原料组成的定量结果。其中 PLLA 样品是完全左旋等规的, L-PLLA 次之, 而 PDLIA 是完全无规的, 后二者的序列分布结果表明聚合过程中丙交酯的间规加成所占的比例较大。在本聚合条件下, 未发现有酯交换和消旋化现象。此外, L-PLLA 的 ^1H NMR 谱在 5.251 处有一弱小的共振峰, 该峰在文献中未见报道, 它的立构序列归属有待进一步研究。

关键词: 聚丙交酯; 立构序列; ^1H NMR

中图分类号: O631.1⁺² **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2002) 04-0045-04

聚丙交酯 (PLA) 作为一种熟知的可生物降解吸收材料, 已经在手术缝合线、药物控释、神经套管、骨折内固定材料和组织工程支架材料等医学领域^[1,2] 以及环境领域^[3] 被广泛开发利用。乳酸分子中有一个不对称碳原子而存在 *S* 和 *R* 两种构型, 相应为 *L* 乳酸和 *D* 乳酸, 因此两分子乳酸脱水环化得到的二聚体(丙交酯)有 *SS*、*RR* 和 *RS* 三种构型, 分别对应为 *L* 丙交酯、*D* 丙交酯和 *meso* 丙交酯。等摩尔的 *SS* 和 *RR* 丙交酯相混合得到 *D, L* 丙交酯。*SS* 和 *RR* 丙交酯分别聚合得到立构等规的聚(*L* 丙交酯) (PLIA) 和聚(*D* 丙交酯) (PDIA), 而聚(*D, L* 丙交酯) (PDLIA) 和聚(*meso* 丙交酯) [P(*meso* LA)] 则是无规聚合物^[4]。

PLLA 和 PDLIA 是两种在生物医学应用最广泛的 PLA 材料, 前者结晶度高, 力学性能好, 但降解速度较慢, 在体内吸收时间过长; 后者则是非晶聚合物, 力学性能较差, 降解速度较快, 临床上使用受到很大的限制。因此, 研制具有较高力学强度而结晶度低的 PLA 材料是开发 PLA 在医学领域中的应用的一个方向, 这其中又以合成不同立构组成的 PLA 研究较多。有关研究^[5-8] 表明, PLA 分子链中不同的立构序列造成化学位移的差别在其 ^1H 和 ^{13}C NMR 谱都有较好的分辨, 其中又以次甲基共振峰来进行鉴定最为方便。根据 PLA 的立构序列信息可得到聚合物的等规链长分布, 采用 Khalid 等^[9] 提出的 Monte Carlo 处理方法, 可计算 PLA 中

丙交酯结构单元的组成。本文报道用同核去偶 ^1H NMR 法研究了一种以低光学活性的 *L* 丙交酯合成的一种低左旋度的 PLLA (L-PLLA) 的立构序列分布及其结构单元的组成, 并与 PLLA 和 PDLIA 进行比较, 为进一步研究它们的分子链结构对其物理老化和降解行为的影响提供科学依据。

1 实验部分

1.1 PLA 合成

按文 [10], L-PLLA 及 PLLA 和 PDLIA 分别以低光学活性的 *L* 丙交酯、*L* 丙交酯、和 *D, L* 丙交酯为原料, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为催化剂, 催化剂/丙交酯(摩尔比) = 1/8 000, 135 °C下封管反应 36 h 制得。其中 *L* 丙交酯来源于在以 *L* 乳酸合成丙交酯 (ZnO 为催化剂) 过程中蒸出的前馏分, 而低光学活性的 *L* 丙交酯则是 *L* 乳酸合成丙交酯过程中蒸出的全部馏分, *D, L* 丙交酯由 *D, L* 乳酸制得。

聚合产物经氯仿溶解, 再用 $\varphi = 95\%$ 酒精沉淀纯化, 最后于 40 °C真空干燥 48 h。黏度法测得 PLLA、L-PLLA 和 PDLIA 的粘均相对分子质量分别为 4.74×10^4 、 1.44×10^5 和 4.49×10^5 ; DSC 法 (10 °C/min) 测得 PLLA 的结晶度为 78%, L-PLLA 和 PDLIA 不结晶。在 25 °C下, 以氯仿为溶剂, 使用高精度旋光仪 POLAPTRONIC HN5 ($\lambda_{\text{Na}} = 589.44 \text{ nm}$) 测得 PLLA、L-PLLA 和 PDLIA 3 种样品的比旋光度值分别为 -156.0° 、 -119.7° 和 $-$

* 收稿日期: 2002-03-11

基金项目: 广东省“十五”重点攻关资助项目 (A302020201)

作者简介: 赵剑豪 (1976), 男, 研究生, 通讯联系人, 廖凯荣; Email: ceslkr@zsu.edu.cn

0.45°.

1.2 ¹H NMR 实验

Varian 500 MHz NMR 核磁共振仪, 溶剂为 CDCl₃, 溶液的体积分数约为 0.4%, 采样过程中对甲基质子进行同核去偶, 扫描 64 次, 每次采样数据点 40 000, 谱宽为 10 kHz, 采样时间为 4 s, 脉冲延迟时间为 1 s.

2 结果与讨论

2.1 PLA 的立构序列分析

在 PLA 的¹H NMR 谱中, 观察到的共振峰归属于聚合物的立构序列组合, 相邻立构单元的组合均分别“i”和“s”来表示, 如果相邻两个立构中心是等规成对关系的, 就为“i”(RR 或 SS), 若是间规成对关系的就为“s”(RS 或 SR)。对于长度为 *n* 的立构序列, 理论上共有 2^{*n*} - 1 种可能的组合。高分辨的¹H NMR 可分辨出分子链中相邻 6 个立构单元序列的化学位移, 因此便有 2⁵ = 32 种可能的 6 单元立构序列组合, 但由于化学位移重合和立构序列的形成几率等因数影响, 并不是所有可能的组合都能在谱中见到。在 PLA 的同核去偶¹H NMR 谱中, 以 sis 和 iis/sii 为中心的 6 单元立构序列具有很好的分辨率^[9], 由于 iis 和 sii 具有相同的化学位移值而不可区分, 因此对应的 8 种可能的 6 单元立构序列可写为:

- ① isisi → SSRRSS, RRSSRR
- ② isiss → SSRRSR, RRSSRS
- ③ ssisi → SRSSRR, RSRRSS
- ④ ssiss → SRSSRS, RSRRSR
- ⑤ iiisi → SSSSRR, RRRRSS

- ⑥ iiiss → SSSSRS, RRRRSR
- ⑦ siisi → RSSSRR, SRRRSS
- ⑧ siiss → RSSSRS, SRRRSR

Khalid 等^[9] 研究表明, 在以 *L* 丙交酯为主 (~90% *L* 丙交酯) 聚合而得的 PLLA 中, *RR* 和 *R* 同时出现在 6 单元立构序列中的几率很小, 以上的 8 种可能只出现其中的 3 种: isisi (SSRRSS)、iiisi (SSSSRR) 和 iiiss (SSSRS), 它们对应的化学位移值分别约为 5.232、5.220 和 5.210, 其中前两者与 *D* 丙交酯有关, 后者与 *meso* 丙交酯有关。3 种 PLA 的¹H NMR 谱如图 1 所示。根据文献 [5, 6, 9, 11], 各峰的归属列于表 1。PLLA (图 1 (b)) 只在 5.175 处出现很强的单峰, 说明该聚合物链是完全左旋等规的, 立构序列全为 SSSSSS。LPLLA (图 1 (a)) 和 PDLIA (图 1 (c)) 的¹H NMR 谱与 Khalid 报道^[9] 的图谱很相似, 但它们在约 5.210 处都观察不到共振峰, 说明聚合物中不存在 iiiss (SSSRS) 序列结构。由于该序列结构与 *meso* 丙交酯有关, 因此, 上述结果说明制备 LPLLA 和 PDLIA 所用的丙交酯都不含 *meso* 丙交酯, 并且在前述的聚合条件下消旋化和酯交换反应都可忽略, 与 Kricheldorf 等^[6] 的结果相符。值得注意的是, 在 LPLLA 的¹H NMR 谱上的 5.251 处还有一弱小的共振峰 (相对强度为 0.6%), 该峰在 Khalid 等^[5, 9, 11] 报道的谱图中均没出现, 它到底属于哪一种立构序列仍有待进一步研究。在 PLLA 和 LPLLA 的¹H NMR 谱中的 5.215 和 5.135 处都出现很弱的小峰, 且对称分布在 5.175 强峰的两侧, 这应该是在测试过程中由“边带效应”所引起的干扰峰, 而不属于任何立构序列。

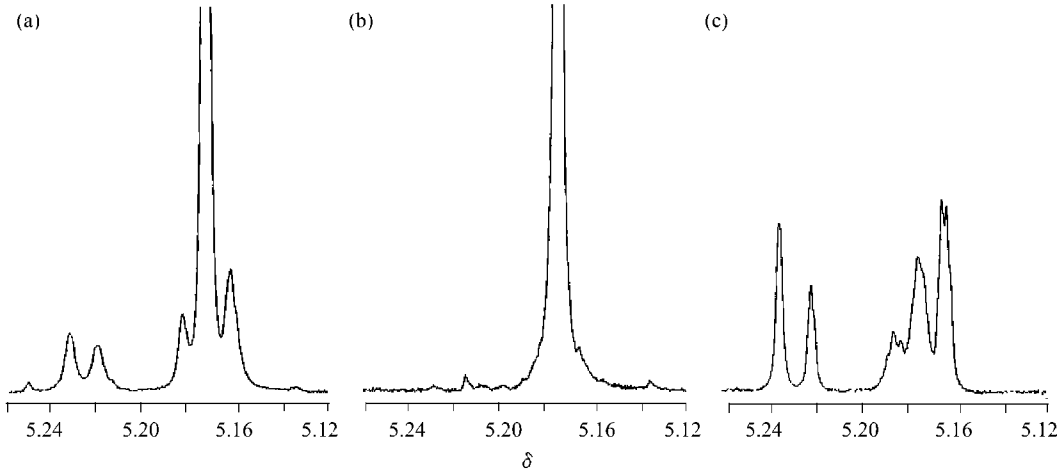


图 1 L-PLLA (a), PLLA (b) 和 PDLIA (c) 的次甲基的同核去偶¹H NMR 谱
Fig. 1 The homonuclear-decoupled methine ¹H NMR spectra of L-PLLA (a), PLLA (b) and PDLIA (c)

表 1 L-PLLA, PLLA 和 PDLIA 样品化学位移的归属及其相对强度

Tab 1 The assignments of chemical shifts and their relative intensities for L-PLLA, PLLA and PDLIA samples

化学位移	序列	相对积分强度		
		L-PLLA	PLLA	PDLIA
5.251	未知	0.6		
5.233~5.235	isisi(<i>SSRRSS</i> / <i>RRSSRR</i>)	5.7(<i>SSRRSS</i> 为主)		18.5
5.221	iiisi(<i>SSSSRR</i> / <i>RRRRSS</i>)	4.7(<i>SSSSRR</i> 为主)		12.0
5.184	iis/sii(<i>SSSR</i> / <i>RRRS</i>)	6.6(<i>SSSR</i> 为主)		12.3
5.174~5.175	iii(<i>SSSS</i> / <i>RRRR</i>)	69.3(<i>SSSS</i> 为主)	100(<i>SSSS</i>)	27.4
5.163	isi(<i>SSRR</i> / <i>RRSS</i>)	13.1		29.8

表 1 结果表明: L-PLLA 分子链主要以 *S* 构型为主, 有一定的等规度。分子链中含有 *RR* 序列结构, 是因为在丙交酯中含有部分 *D*-丙交酯的结果, 说明在用 *L*-乳酸合成丙交酯过程中的后期, 部分 *L*-丙交酯转变成 *D*-丙交酯。与 L-PLLA 相比, PDLIA 的 isisi (*SSRRSS* 或 *RRSSRR*) 和 iiisi (*SSSSRR* 或 *RRRRSS*) 及 iis/sii (*SSSR* 或 *RRRS*) 和 isi (*SSRR* / *RRSS*) 序列的积分强度明显增大, 而 5.174 处 [相应于 iii (*SSSS* 或 *RRRR*) 序列] 的峰强却显著减弱, 说明 PDLIA 分子链中 *R* 构型所占的比例显著增大, 但等规链长明显变短, 等规性大大降低。

根据成对方式的 Bernoullian 统计, 丙交酯的加成若是随机的, 聚合物 isisi 和 iiisi 立构序列的形成几率相等^[9]。但从表 1 可以看到, L-PLLA 和 PDLIA 中, isisi 与 iiisi 两序列的归一化强度不相等, 即使是以 *L*-丙交酯为主合成的 L-PLLA, 测得的 isisi 的归一化强度也比 iiisi 要大, 说明聚合过程中丙交酯的加成并不完全是随机的, 而是具有一定的间规加成的立体选择性。PIA 的聚合过程主要受动力学 (活化能) 和热力学 (平衡) 因数的影响。虽然形成 isisi 立构序列需要两个间规加成 (iiisi 需要一个等规加成和一个间规加成), 但由于丙交酯间规加成的活化能 (~69 kJ/mol) 略小于等规加成的活化能 (~71 kJ/mol)^[11], 因而在主要受动力学控制的聚合反应的初始阶段, 间规加成会稍为占优, 而此时的加聚速率又远大于解聚速率, 聚合反应被认为是 “不可逆” 的。随着反应的进行, 残留丙交酯的浓度不断降低, 解聚速率逐渐增大, 平衡控制起主导作用, 聚合反应后期在热力学控制下主要进行随机加成。因此总的来说, 间规加成的立构序列 isisi 所占的比例比 iiisi 要大, 这与 Khalid 等^[9]的研究结果一致。

2.2 PLA 中不同丙交酯结构单元百分含量的计算

前述实验结果表明在聚合过程中的酯交换和消旋化可以忽略, 因此可借用 Khalid 等^[9]提出的

Monte Carlo 计算处理方法对聚合原料的组成进行计算。而本研究中 3 种 PLA 的 ¹H NMR 谱都观察不到 iiiss 共振峰, 因此可认为它们的分子链中均不含由 *meso*-丙交酯开环聚合形成的结构, 聚合物链中 *S* 构型和 *R* 构型分别来源于 *L*-丙交酯和 *D*-丙交酯, 从而使计算大大简化, 即只要知道分子链中 *S* 构型和 *R* 构型的百分含量, 就可以获得聚合物的组成。分子链中 *S* 构型的百分含量可通过聚合物的比旋光度来计算^[12]:

$$[S] = 50 \times \left[\frac{[\alpha]_P}{[\alpha]_{100}} + 1 \right]$$

其中, [*S*] 表示分子链中 *S* 构型的百分含量 (即 *L*-丙交酯的百分含量), [α]_P 是聚合物的比旋光度; [α]₁₀₀ 是纯 PLLA 的比旋光度, 其值等于 -156°^[13]。把 3 种样品的比旋光度值分别代入方程即可求得 PLLA、L-PLLA 和 PDLIA 的 *L*-丙交酯结构单元分别为 100%、88.4%和 50.1%, 相应的 *D*-丙交酯单元 (= 100% - *L*-丙交酯%) 分别为 0、11.4%和 49.9%。

由于原料中都不含 *meso*-丙交酯, 上述结果也就是各丙交酯原料的组成。

3 结 论

用 500 MHz 高分辨率的同核去偶 ¹H NMR 谱研究 PLA 的链结构可达到六元序列的灵敏度。根据 ¹H NMR 谱中少数几个分辨很好的六单元立构序列峰的相对强度, 参照 Khalid 等提出的 Monte Carlo 计算方法, 可对 PLA 的立构组成进行计算。对不含 *meso*-丙交酯组分的 PIA, 则可根据比旋光度的数据计算 PLA 的立构组成。结果表明, PLLA 样品为完全左旋等规的; L-PLLA 分子链的等规度次之, 但立构单元以 *S* 构型为主; PDLIA 分子链中 *S* 构型和 *R* 构型的含量基本相等。在本研究的聚合条件下, 没有观察到酯交换和消旋化现象, 丙交酯的开环聚合有一定的间规加成的立构选择性。

参考文献:

- [1] MAINILVARLET P, RAHN B, GOGOIEWSKI S. Long-term *in vivo* degradation and bone reaction to various polylactides 1. one-year results[J]. *Biomaterials*, 1997, 18: 257—266.
- [2] ANDREA L, JORG T, EDITH S, et al. Biodegradable poly (*d*, *l*-lactic acid) poly (ethylene glycol) monomethyl ether diblock copolymers: structures and surface properties relevant to their use as biomaterials[J]. *Biomaterials*, 2000, 21: 2361—2370.
- [3] KOLSTAD J I. Crystallization kinetics of poly (*L*-lactide-co-*meso*-lactide) [J]. *J Appl Polym Sci*, 1996, 62: 1079—1091.
- [4] SANTIS P De, KOVACS A J. Molecular conformation of poly (*S*-lactic acid) [J]. *Biopolymers*, 1968, 6: 299—306.
- [5] THAKUR K A M, KEAN R K, HALL E, et al. High resolution ^{13}C and ^1H solution NMR study of poly (lactide) [J]. *Macromolecules*, 1997, 30: 2422—2428.
- [6] KRICHELDORF H R, BOETTCHER C, TONNERS K U. Polylactones: 23. Polymerization of racemic and *meso D*, *L*-lactide with various organotin catalyst —— stereochemical aspects [J]. *Polymer*, 1992, 33: 2817—2824.
- [7] COUDANE J, USTARIZ P C, SCHWACH G, et al. More about the stereodependence of *DD* and *LL* pair linkages during the ring-opening polymerization of racemic lactide [J]. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1997, 35: 1651—1656.
- [8] KASPERCZYK J E. Microstructure analysis of poly (lactic acid) obtained by lithium tert-butoxide as initiator [J]. *Macromolecules*, 1995, 28: 3937—3939.
- [9] THAKUR K A M, KEAN R K, HALL E S. A quantitative method for determination of lactide composition in poly (lactide) using ^1H NMR [J]. *Anal Chem*, 1997, 69: 4303—4309.
- [10] 卢泽俭, 廖凯荣, 李洪权, 等. 高强度聚 (*L*-乳酸) 骨折内固定器件研制 I. 高分子量聚左旋乳酸的合成 [J]. *中山大学学报 (自然科学版)*, 1999, 38 (5) : 36—39.
- [11] THAKUR K A M, KEAN R K, HALL E S, et al. Stereochemical aspects of lactide stereo-copolymerization investigated by ^1H NMR: a case of changing stereospecificity [J]. *Macromolecules*, 1998, 31: 1487—1494.
- [12] LI S M, GIRARD A, GARREAU H, et al. Enzymatic degradation of polylactide stereocopolymers with predominant *D*-lactyl contents [J]. *Polymer Degradation and Stability*, 2001, 71: 61—67.
- [13] CHABOT F, VERT M, CHAPELLE S, et al. Configuration structures of lactic acid stereocopolymers as determined by ^{13}C - ^1H NMR [J]. *Polymer*, 1983, 24: 53—59.

The Chain Structure Study of Polylactide Using ^1H NMR

ZHAO Jian hao, LIAO Kai rong, QUAN Da ping, LU Ze jian

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

Abstract: The chain structures of three kinds of polylactide, i. e. poly (*L*-lactide) (PLLA), low optical activity poly (*L*-lactide) (L PLLA), and poly (*D*, *L*-lactide) (PDLA) synthesized by ring opening polymerization of *L*-lactide, low optical *L*-lactide and *D*, *L*-lactide respectively at 135 $^{\circ}\text{C}$ using Sn (II) octoate as catalyst were studied by homo-nuclear decoupled ^1H NMR of methine. It was showed that the method could resolve hexad stereosequences in the polylactide chains. From a few well resolved resonances in the ^1H NMR spectra, the stereosequence information can be obtained and the lactide composition of the polymers can be quantitatively calculated using the empirical correlations proposed in the relevant literatures. The results indicate that the PLLA is completely stereoregular (isotactic), the L PLLA is lower in tacticity and the PDLA is an atactic polymer. A preference for syndiotactic addition during the polymerization process was inferred from the stereosequence distribution in the ^1H NMR spectra of L PLLA and PDLA. No stereosequences arisen from transesterification and racemization were found in the spectra of L PLLA and PDLA. In addition, a new weak resonance at 5.251 in the ^1H NMR spectrum of L PLLA was observed and it has not been reported in the literatures, but its assignment is still unclear.

Key words: poly (lactide); stereosequence; ^1H NMR