

# 肌酐乳酸胍催化 L-丙交酯活性开环聚合反应研究\*

李 弘\*\* 张赛晖 焦志峰 左佳卿

(南开大学高分子化学研究所 功能高分子材料教育部重点实验室 天津 300071)

**摘 要** 合成了一种新型有机胍化合物即肌酐乳酸胍(CGLA),并将其应用于 L-丙交酯(LLA)的开环聚合反应.聚合反应动力学研究表明,CGLA 引发的 LLA 开环聚合反应具有典型活性聚合反应特征, $\ln[M]_0/[M]_{t-t_0}$ 、 $M_n$ -Conversion 关系均呈准直线关系.同核去偶 $^1\text{H}$ -NMR法对产物立构规整度的表征证明所合成 PLLA 具有较高等规度(76%).聚合反应的添加剂效应研究证明了大分子活性物种的非自由基及非离子性本质.以 $^1\text{H}$ -NMR法对聚合反应的跟踪和增长大分子物种结构的表征证明了增长大分子活性端为肌酐胍-烷氧结构(CG-OR),在实验研究的基础上推断 CGLA 引发的丙交酯开环聚合反应遵循配位插入增长机理.

**关键词** L-丙交酯,活性开环聚合,肌酐乳酸胍,生物降解聚合物

近年来,随着医药及生物学科学的迅猛发展和环境保护的迫切需要,世界范围内对于生物降解聚合物的需求与日俱增.在各类合成生物降解材料中以脂肪族聚酯(特别是聚乳酸、聚乙醇酸及其相关共聚物)最受重视,并已在药物控释、生物组织工程等方面取得重要应用<sup>[1-6]</sup>.聚乳酸类生物降解性聚酯主要采用开环聚合(ROP)制备.辛酸亚锡(2-乙基己酸锡, $\text{SnOct}_2$ )是商品化聚丙交酯生产所用催化剂,具有催化活性高、不易发生消旋化反应、普适性好等优点,但研究已证明 $\text{SnOct}_2$ 具有细胞毒性.由于聚合反应后很难将同聚物键合的锡(II)由聚合物中彻底去除,因此采用 $\text{SnOct}_2$ 为催化剂合成的生物降解性聚合物用作人类药用、医用材料的安全性问题近来已受到科学家的关切和质疑<sup>[7-10]</sup>.

聚合物的性能在本质上取决于分子的一级结构,受控聚合反应(活性聚合、立构专一性、立构选择性聚合等)可为聚合物的分子设计与裁制提供依据.研发不含有金属的有机化合物作为催化剂/引发剂经活性或立构专一性开环聚合反应合成具有特定分子量、特定立构的生物降解性聚合物是当前生物医用材料合成研究领域全新的挑战.Hedrick 等报道了利用“亲核试剂-醇”双组分“催化-引发”体系进行环酯活性开环聚合的研究工作<sup>[11-17]</sup>.其中醇( $\text{EtOH}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{OH}$  等)为引发剂,而亲核试剂(氨基吡啶,三苯基膦等)为催化剂.

胍是一种天然有机碱,存在于许多种蔬菜(如蘑菇、甜菜、萝卜)及海产品(牡蛎、扇贝等)中,是具有抗癌作用的有益健康的成份.胍的许多衍生物是优良的药物(如抗肿瘤药物胍唑、抗高血压药物胍乙啶等).胍的一些衍生物及其盐也存在于人体内并参与体内代谢,如精氨酸、肌酸、肌酐(creatinine, CR)等都是胍的衍生物,它们参与人体内精氨酸代谢及储能-释能过程.作者近年来一直在开展研发利用有机胍及其衍生物为催化剂/引发剂进行丙交酯类环酯的受控开环聚合反应研究工作<sup>[18-26]</sup>.我们曾报道,肌酐可有效地催化 L-丙交酯(LLA)开环聚合反应,所合成聚 L-丙交酯(PLLA)具有颇高的立构等规度<sup>[19]</sup>.最近我们设计合成了肌酐乳酸胍(creatinine-guanidinium lactate, CGLA)并利用这种仿生型有机胍为单组分引发剂进行了 LLA 的活性开环聚合反应.

## 1 实验部分

催化剂合成反应、聚合反应操作均采用标准 Schlenk 真空-惰氛技术<sup>[18,19,27]</sup>,惰性气体采用高纯氩气.

### 1.1 试剂

L-丙交酯(日本武藏野公司产品, > 99%),肌酐(Aldrich 公司产品, 99%),乳酸(天津化学试剂六厂产品, 分析纯).采用水解的方法纯化乳酸(将 24.67 g 乳酸溶于 140 mL 蒸馏水中,于 90℃ 下搅拌反应 6 h).其余试剂均为分析纯,用前经严格脱

\* 纪念何炳林院士逝世 1 周年约稿, 2008-03-15 收稿, 2008-03-09 修稿 国家自然科学基金(基金号 20474030)、国家自然科学基金中韩国际合作项目(NSFC-KOSEF)(基金号 20511140416, 20611140351)资助项目; \*\* 通讯联系人, E-mail: hongli@nankai.edu.cn

水、干燥处理。

## 1.2 肌酐乳酸胍的合成

将 1.13 g (0.01 mol) 肌酐置于 25 mL Schlenk 烧瓶中, 通入高纯氩气以驱除体系内的空气, 于 50℃ 下向反应器中滴加 2 mL 蒸馏水, 恒温下搅拌 15 min. 将经水解处理过的乳酸水溶液 7.2 mL (含乳酸 0.01 mol) 用蒸馏水稀释至 10 mL, 经滴液漏斗缓慢滴入盛有肌酐的反应器中, 控制 0.5 h 滴加完毕. 滴加完毕后恒温下继续反应 2~3 h, 反应完毕后以乙醚萃取 3 次 (每次 5 mL). 将萃取后的水相物于 35℃ 下真空脱水 (24 h), 得白色固体. 将所得固体用 10 mL 蒸馏水溶解后, 向其中缓慢滴加丙酮直至体系由澄清变为混浊, 静置至液相澄清, 然后滤除固体, 滤液于 35℃ 下真空脱水 (24 h), 即得粗产品, 产率  $\geq 90\%$ ,  $^1\text{H-NMR}$  测定表明产品纯度为 98%. 将粗产品溶于蒸馏水后, 经重结晶得纯品 CGLA ( $>99\%$ )<sup>[26]</sup>.

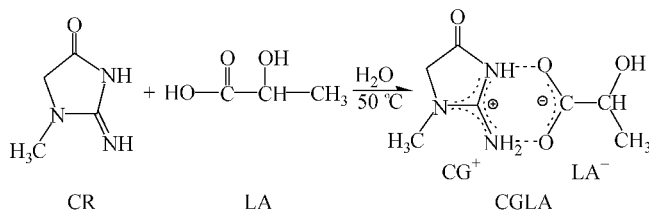


Fig. 1 Synthesis of creatinine-guanidinium lactate

采用  $^1\text{H-NMR}$  方法表征了 CGLA 的结构 (图 2). 图 2 中在  $\delta = 4.18$  的四重峰为乳酸根的次甲基峰 (b),  $\delta = 4.24$  的单峰为 CGLA 肌酐环上的亚甲基峰 (d),  $\delta = 3.26$  的单峰为 CGLA 肌酐环上的甲基峰 (c).  $\delta = 1.35$  的二重峰为乳酸根的甲基峰 (a). 上述结果表明 CGLA 分子是由肌酐胍 (CG<sup>+</sup>) 和乳酸根 (LA<sup>-</sup>) 构成的有机胍盐分子.

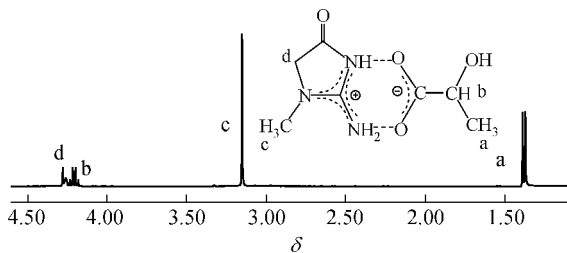


Fig. 2  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of CGLA

通过 TG 法测试了 CGLA 的热稳定性. 结果表明, CGLA 在 180℃ 以下可以稳定存在. 因此, 当 CGLA 用作丙交酯开环聚合反应的引发剂时, 聚合反应应在 180℃ 以下进行 CGLA 是稳定的.

## 1.3 聚合

本体聚合反应在真空下进行, 溶液聚合反应在甲苯中于氩气保护下进行. 本体聚合反应后将聚合物溶于丙酮, 然后在冷水中沉出, 40℃ 下真空干燥 24~48 h 得白色聚合物成品.

## 1.4 表征

聚合物分子量及分布采用 GPC 法测定, 使用 Water1525 凝胶渗透色谱仪 (styragel, HT2, HT3, HT4), 30℃, 1.0 mL/min, THF 溶剂, 使用色谱用单分散聚苯乙烯标样校正<sup>[18,19,27]</sup>.

$^1\text{H-NMR}$  测试采用 400 MHz Varian Unity NMR 谱仪.

## 2 结果与讨论

2.1 肌酐乳酸胍的合成、表征及催化聚合性能研究  
由肌酐与乳酸 (LA) 在选定的反应条件下反应合成了 CGLA (图 1).

利用所合成 CGLA 为单一组分有机引发剂进行了 LLA 的开环聚合反应 (图 3).

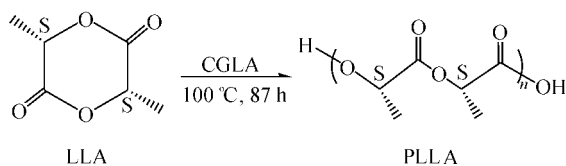


Fig. 3 ROP of LLA catalyzed by CGLA

结果表明, CGLA 可在温和的本体聚合反应条件下 (100℃) 引发 LLA 开环聚合, 所合成聚合物 PLLA 具有较窄的分子量分布 (当  $[\text{LLA}]_0/[\text{CGLA}]_0 = 100$ ,  $t = 87\text{ h}$ ,  $M_n = 1.20 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^4$ ,  $\text{PDI} = 1.29$ ).

## 2.2 聚合反应动力学

利用  $^1\text{H-NMR}$  跟踪监测聚合反应的方法研究了 CGLA 催化 LLA 溶液聚合反应动力学.

根据实验结果绘出的  $\ln[M]_0/[M]_t - t$  (图 4) 及  $M_n$ -Conversion (图 5) 关系曲线均为直线, 证明 CGLA 引发的 LLA 开环聚合反应具有典型活性聚

## 合反应的特征.

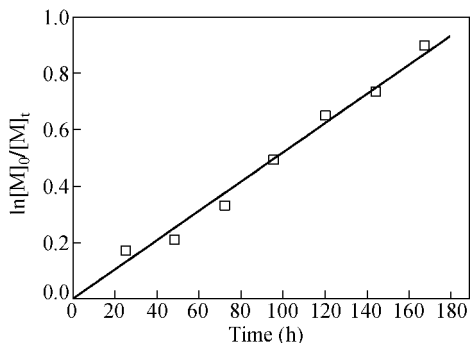


Fig. 4 Semilogarithmic plot of the monomer consumption with time in ROP of LLA with CGLA  
Toluene, 100 °C,  $[M]_0/[I]_0 = 100$

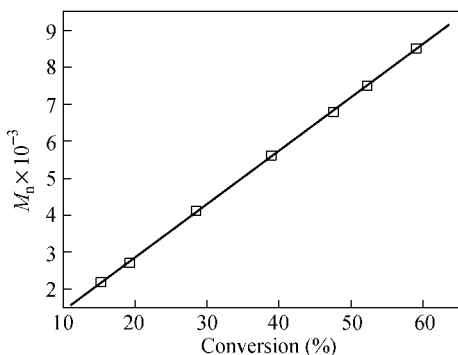


Fig. 5 Variation of  $M_n$  with the monomer conversion in ROP of LLA with CGLA  
Toluene, 100 °C,  $[M]_0/[I]_0 = 100$

## 2.3 聚合反应的添加剂效应

由于 CGLA 是首次合成并应用于 LLA 的开环聚合反应,为了弄清聚合反应中引发和增长活性物种的本质,我们研究了聚合反应的添加剂(自由基及离子型聚合终止剂)效应.研究方法是在完全相同的聚合反应条件下(100 °C,  $[M]_0/[I]_0 = 50$ ,甲苯溶液)使聚合反应在 4 个反应器中同时启动,反应一段时间(24 h)后用  $^1\text{H-NMR}$  法检测每个反应器中的单体转化率和生成聚合物的分子量(单体转化率为 30.2%,生成聚合物  $M_n$  为  $4.3 \times 10^3$ ),与此同时向 2 号、3 号和 4 号反应器中同时分别加入 TEMPO(自由基捕获剂)、 $\text{H}_2\text{O}$ (正离子终止剂)及  $\text{CH}_3\text{COOH}$ (负离子终止剂).添加完后维持原反应条件继续反应 24 h(总反应时间 48 h),然后立即同时检测 4 个反应器中单体的转化率和聚合物的分子量.检测结果(1~4 号反应器中单体转化率分别为 54.0%,54.4%,57.6%,57.0%,生成聚合物数均分子量分别为  $7.7 \times 10^3$ ,  $7.8 \times 10^3$ ,  $8.3 \times$

$10^3$ ,  $8.2 \times 10^3$ ) 证明上述添加剂均不能终止已经启动的聚合反应,这证明了增长大分子活性物种及增长反应的非自由基和非离子性本质.

## 2.4 增长大分子物种结构表征

弄清聚合反应中增长大分子物种的结构有助于阐明聚合反应机理,为此我们采用  $^1\text{H-NMR}$  法跟踪表征了聚合反应中大分子活性物种的结构(图 6).监测表征结果表明增长大分子的活性端具有肌酐酐-烷氧键结构  $\left[ \left( \text{N} \right)_3\text{C-OP} \right]$ .

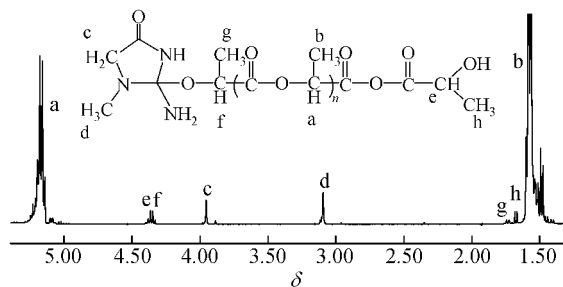


Fig. 6  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of the propagation species in ROP of LLA initiated by CGLA  
Bulk polymerization at 100 °C,  $[\text{LLA}]_0/[\text{CGLA}]_0 = 10$

## 2.5 聚合反应机理推断

Le-Percec 等的研究指出,有机胍盐的胍 $\square$ 离子可与含氧化合物(环氧化合物,缩醛,酯等)分子中氧原子形成稳定的缔合,从而大大提高了有机胍盐分子中与胍 $\square$ 离子抗衡的阴离子的亲核反应性能<sup>[28,29]</sup>.根据 Le-Percec 等的研究结论及本文上述关于活性物种本质和结构表征的实验研究结果,我们推断 CGLA 引发的 LA 开环聚合的引发反应是通过活化单体(图 7,1)机理进行的,即 CGLA 分子中肌酐酐 $\square$ ( $\text{CG}^+$ )首先与 LA 分子中酰基氧原子缔和,从而大大活化了单体分子中酰氧键,与此同时胍 $\square$ 的抗衡负离子( $\text{LA}^-$ )活性大大提高,后者攻击单体 LA 分子中羰基碳原子,导致 LA 分子中酰氧键断裂.由于  $\text{CG}^+$  与单体酰氧键断裂形成的烷氧负离子结合生成极性共价键,而不是离子键,故增长反应是单体 LLA 分子酰氧键与增长活性分子(图 7,2)得  $\text{CG-OR}$  键配位,继而断裂后插入其中.

## 2.6 聚合物立构规整度

利用同核去偶  $^1\text{H-NMR}$  法(homonuclear decoupled  $^1\text{H-NMR}$ )表征了产物 PLLA 的立构规整度(图 8)<sup>[30,31]</sup>,计算结果表明所合成 PLLA 具有较高等规度( $\geq 76\%$ ).近年的研究证明,有些金属络

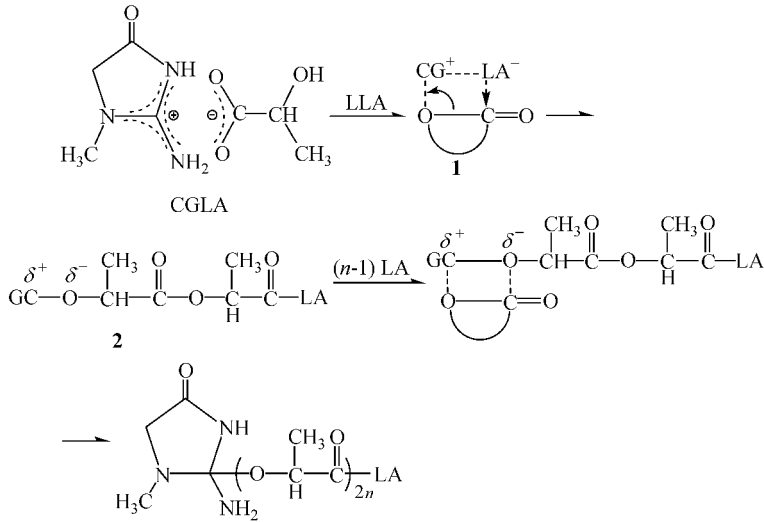


Fig. 7 Proposed mechanism for ROP of LLA initiated by CGLA

合物(如铝的位阻型西佛碱配体络合物)对 LA 的开环聚合呈高立构选择性<sup>[32-35]</sup>. 已报道的‘亲核试剂-醇’类双组分有机引发体系仅有氮杂环卡宾(NHC)与醇组成的双组分引发体系呈高的立构选择性(所合成聚合物等规度 59% ~ 90%)<sup>[17]</sup>. 因

此,本文所合成的单组分有机引发剂 CGLA 在 LLA 开环聚合反应中呈较高的立体定向催化性能.

综上所述,合成了一种无毒的生物有机胍衍生物,即肌酐乳酸胍(CGLA). 利用 CGLA 为单组分有机引发剂进行了 LLA 的活性开环聚合反应,结果证明,所合成聚合物 PLLA 具有较窄的分子量分布及较高的立构等规度. 根据聚合反应中大分子活性物种本质的鉴定及其结构的表征推断 CGLA 引发的 LA 聚合反应遵循配位-插入增长机理.

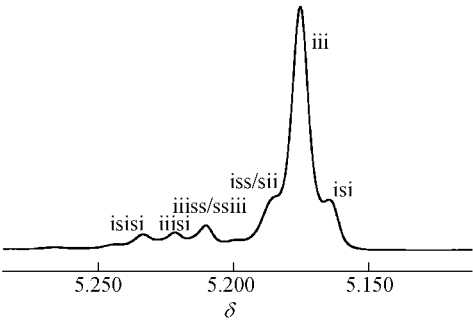


Fig. 8 Homonuclear decoupled <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the methine carbon in PLLA  
Bulk polymerization, 110°C

致谢 感谢日本京都理工大学 (Kyoto Institute of Technology, KIT) 高分子科学与工程系 Y. Kimura 教授在邀请作者访问 KIT(2007 年 11 月)期间就本研究领域的若干方面所进行的有益讨论.

REFERENCES

1 Mainivarlet P, Rahm R, Gogolewski S. *Biomaterials*, 1997, 18 257 ~ 266  
2 Middleton J C, Tipton A J. *Biomaterials*, 2000, 21 2335 ~ 2346  
3 Perogo G, Cella G D, Aldin N N, Fini M, Giardino R. *Biomaterials*, 1994, 15 189 ~ 193  
4 Kylma J, Sepala J V. *Macromolecules*, 1997, 30 2876 ~ 2882  
5 Langer R. *Nature*, 1998, 392 5 ~ 10  
6 Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, 47 113 ~ 131  
7 Kricheldorf H R, Saunders I K, Damrau D O. *Macromol Symp*, 2000, 159 247 ~ 257  
8 Kricheldorf H R, Saunders I K, Damrau D O. *Macromol Symp*, 1999, 144 237 ~ 246  
9 Saunders I K, Kricheldorf H R. *Macromol Chem Phys*, 1998, 199 1081 ~ 1087  
10 Schwarich G, Coudane J, Engel R, Vert M. *Polym Int*, 1998, 46 177 ~ 182  
11 Nederberg F, Connor E F, Molle M, Glauser T, Hedrick J L. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40 2712 ~ 2715  
12 Myers M, Connor E F, Glauser T, Mock A, Nyce G, Hedrick J L. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 2002, 40 844 ~ 851

- 13 Connor E F, Nyce G W, Myers M, Mock A, Hedrick J L. J Am Chem Soc, 2002, 124 914 ~ 915
- 14 Nyce G W, Glaue T, Connor E F, Mock A, Waymouth R M, Hedrick J L. J Am Chem Soc, 2003, 125 3046 ~ 3056
- 15 Coulembier O, Mespouille L, Hedrick J L, Waymouth R M, Dubois P. Macromolecules, 2006, 39 4001 ~ 4008
- 16 Coulembier O, Lohmeijer B G G, Dove A P, Pratt R C, Mespouille L, Culkin D A, Benight S J, Dubois P, Waymouth R M, Hedrick J L. Macromolecules, 2006, 39 5617 ~ 5628
- 17 Dove A P, Li H, Pratt R C, Lohmeijer B G G, Culkin D A, Waymouth R M, Hedrick J L. Chem Commun, 2006 2881 ~ 2883
- 18 Li H, Wang C H, Yue J, Zhao X N, Bai F. J Polym Sci Part A Polym Chem, 2004, 42 3775 ~ 3781
- 19 Wang C H, Li H, Zhao X N. Biomaterial, 2004, 25 5797 ~ 5801
- 20 Li H, Wu J, Brunel S, Monnet C, Baudry R, Le Perche P. Ind Eng Chem Res, 2005, 44 8641 ~ 8643
- 21 Li Hong(李弘). Journal of Functional Materials(功能材料), 2004, 35 106 ~ 110
- 22 Li Hong(李弘), Wang Chenhong(王晨宏), Zhao Xiaona(赵晓娜). Chinese patent, C08G, CN 1234750C. 2006-01-04
- 23 Li Hong(李弘), Wang Chenhong(王晨宏), Wang Yuqin(王玉琴), Zhao Xiaona(赵晓娜). Chinese patent, C08G, CN 1241970C. 2006-02-15
- 24 Li Hong(李弘), Wang Chenhong(王晨宏), Wu Jun(吴军), Yue Jin(岳进). Chinese patent, C07C, CN 1401633. 2003-03-12
- 25 Li Hong(李弘), He Peiru(何培茹), Li Jinling(李金铃), Zhao Xiaona(赵晓娜), Bai Feng(白峰). Chinese patent, C08G, CN 178642A. 2005-06-14
- 26 Li Hong(李弘), Zhang Saihui(张赛晖), Zuo Jiaqing(左佳卿). Chinese patent, C07D, CN 100999499A. 2007-07-18
- 27 Li H, Wang C H, Bai F, Yue J, Woo H G. Organometallics, 2004, 23 1411 ~ 1415
- 28 Gros P, Le-Perche P, Senet J P. J Chem Research (S), 1995, (5) 196 ~ 197
- 29 Gros P, Le-Perche P, Senet J P. J Org Chem, 1994, 59 4925 ~ 4930
- 30 Thakur K A M, Kean R T, Hall E S, Doscotch M A, Munson E J. Anal Chem, 1997, 69 4303 ~ 4309
- 31 Thakur K A M, Kean R T, Hall E S, Kolstad J J, Lindgren T, Doscotch M A, Siepmann J I, Munson E J. Macromolecules, 1997, 30 2422 ~ 2428
- 32 Zhong Z, Digkstra P J, Feijen J. Angew Chem Int Ed, 2002, 41 4510 ~ 4513
- 33 Oviatt T M, Coates G W. J Am Chem Soc, 2002, 124 1316 ~ 1326
- 34 Tang Z, Chen X, Pang X, Yang Y, Zhang X, Jing X. Biomacromolecules, 2004, 5 965 ~ 970
- 35 Homnirun P, Marshall E L, Gibson V C, White A J P, Williams D J. J Am Chem Soc, 2004, 126 2688 ~ 2689

## LIVING RING OPENING POLYMERIZATION OF L-LACTIDE INITIATED BY CREATININE-GUANIDINIUM LACTATE

LI Hong, ZHANG Saihui, JIAO Zhifeng, ZUO Jiaqing

(Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Key Laboratory of Functional Polymer Materials of Education Ministry, Tianjin 300071)

**Abstract** A new organic guanidine compound, *i. e.* creatinine-guanidinium lactate (CGLA), was synthesized for the first time by the direct reaction of creatinine with lactic acid under selected conditions (50°C, 3 h, water solution). Evaporating off water in vacuo the solid was recrystallized in water for three times, and a snow-white product was obtained. <sup>1</sup>H-NMR characterization indicated that the synthesized CGLA was of high purity (> 99%). Using CGLA as a mono-component organic initiator the ring-opening polymerization (ROP) of L-lactide (LLA) was conducted for the first time. Bulk ROP of LLA was carried out at 100°C under vacuum producing a poly(L-lactide) (PLLA) with narrower molecular weight distribution ( $[LLA]_0/[CGLA]_0 = 100, t = 87 \text{ h}, M_n = 1.20 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^4, PDI = 1.29$ ). Investigation on the kinetics of the polymerization in toluene showed that plots of  $\ln[M]_0/[M]_t$  versus time and  $M_n$  versus conversion were linear which were the typical features of living polymerization. To know the nature of the propagation species, an experiment on additive-adding effect of the polymerization was carried out as follows. 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO; a free-radical capturer), H<sub>2</sub>O and CH<sub>3</sub>COOH (terminators for cation and anion) were added to the three started polymerization systems after the polymerization was conducted for 24 h (polymerization in toluene at 100°C,  $[M]_0/[I]_0 = 50, 24 \text{ h}, \text{Conv.} = 30.2\%, M_n = 4.3 \times 10^3$ ). Maintaining the original polymerization conditions for another 24 h, then the contents in the three reactors were checked simultaneously. The experimental results revealed that the polymerizations were not stopped, but continued synchronously in the three reactors. The molecular structure characterization of the propagating polymer species by

<sup>1</sup>H-NMR indicated that the growing polymer bore a creatinineguanidinium-alkoxy bond as its active end. Based on the experimental investigations, the mechanism of the CGLA-initiated ROP of LLA was postulated as follow initiation occurred through a monomer-activated mode. The association of the creatinine-guanidinium (CG<sup>+</sup>) with the acyl-oxygen atom in the LLA molecule greatly increased the nucleophilic activity of the lactate anion (LA<sup>-</sup>) in the CGLA molecule. Initiatin occurred when a lactate anion attacked at the carbonyl carbon causing the cleavage of the RCO-O bond in LLA molecule. Owing to that the reaction of CG<sup>+</sup> with the cleavaged LLA residue RO<sup>-</sup> formed a molecule with polar covalent bond CG-OR, but not an ionic bond, the propagation was postulated to follow the coordination-insertion mode through the repeatedly insertion of the monomer in the CG-O bond in the propagating polymer molecule. Homonuclear decoupled <sup>1</sup>H-NMR characterization of the methine in the product indicated that the synthesized PLLA possessed higher isotacticity (76%).

**Keywords** L-lactide, Living ring opening polymerization, Creatinine-guanidinium lactate, Biodegradable polymer