

PEG-PLA 嵌段共聚物的合成及 ^{13}C NMR 对平均链段长度的测定*

朱康杰 林祥宙 杨士林 李赜冰 叶鸿伟
(浙江大学化学系,杭州) (浙江大学中心实验室)

摘 要

本文报道聚乙二醇 (PEG) 在辛酸亚锡存在下与丙交酯 (LA) 反应合成 PEG-PLA 嵌段共聚物, 用 ^{13}C NMR 测定了共聚物的结构, 估算了平均链段长度。实验结果表明, \bar{L}_{PEG} 在反应过程中保持不变, 而 \bar{L}_{PLA} 随反应时间和 LA 在原料配比中含量的增加而增加, 呈逐步聚合反应特点。对聚合反应机理作了推测。

关键词 聚乙二醇-丙交酯嵌段共聚物、平均链段长度、核磁共振碳谱

为获得性能可“剪裁”, 成本较低廉的生物降解性高分子药物载体, 前文^[1]曾用丙交酯、氧化乙烯在甲苯溶液中直接开环聚合的方法合成了丙交酯-氧化乙烯共聚物, 调节其亲水与憎水链节的组成比, 力求控制其降解和药物释放速度。本文以聚乙二醇 (PEG) 为预聚体, 低毒辛酸亚锡为催化剂, 通过酯交换方法, 制备了聚乙二醇-聚乳酸 (PEG-PLA) 嵌段共聚物, 测定了平均链段长度, 推测了反应机理。

实 验 部 分

1. 原料

D. L-丙交酯按文献^[2]方法合成, 经乙酸乙酯重结晶, m. p. 125—126°C。聚乙二醇 (\bar{M}_n 1100), 上海合成洗涤剂厂产品, 经乙酰化反应测得 PEG 含双端羟基。辛酸亚锡, 分析纯, 由世界卫生组织 (WHO) 提供。

2. 聚合反应

经严格干燥的 PEG 和 LA 置于聚合管中, 加入辛酸亚锡, 搅拌均匀。抽真空后 ($\sim 100\text{mm Hg}$) 并逐步加热至 100°C, 在氮气保护下升温至 180°C, 维持反应结束。产物经乙酸乙酯溶解, 在 10°C 下用体积为乙酸乙酯 1/2 的正庚烷沉析共聚物, 再经水处理后, 于 60°C 真空干燥。

3. 聚合物表征

数均分子量用 VPO (QX-08 型) 以丙酮为溶剂 35°C 下测定。分子量分布用 GPC

* 1985年12月26日收到。

(Waters Associates Model 208) 在 0.5% 甲苯溶剂中测定。 ^1H 和 ^{13}C NMR 分析用 Jeol FX 90Q 谱仪进行, ^1H 和 ^{13}C 的共振频率分别为 89.55MHz 和 22.49 MHz, CDCl_3 为溶剂, TMS 内标,直径 5mm 试样管,300K 下记录谱图。

结 果 与 讨 论

以 PEG 为预聚体与丙交酯在辛酸亚锡存在下,直接进行开环反应,合成了一系列 PEG-PLA 嵌段共聚物,部分实验结果见表 1。当温度 $\leq 150^\circ\text{C}$, 反应未能进行,在 180—200 $^\circ\text{C}$ 时产物为浅黄色或无色透明固状物,温度过高,呈深褐色。

表 1 PEG-PLA 嵌段共聚物合成条件及聚合物分子量、分子量分布

| 实验编号* | 原料配比 (PEG wt%) | 反应时间 (h) | 催化剂 (wt%) | 聚合物产率 (%) | $\bar{M}_n \times 10^{-3}$ | | \bar{M}_w/\bar{M}_n |
|-------|-------------------|-------------|--------------|--------------|----------------------------|--------|-----------------------|
| | | | | | VPO 法 | NMR法** | |
| B22 | 10.0 | 1 | 0.05 | 33 | 3.16 | 4.12 | 2.4 |
| B23 | 16.7 | 1 | 0.05 | 53 | 2.94 | 3.63 | 2.3 |
| B24 | 25.0 | 1 | 0.05 | 65 | 1.87 | 3.13 | 2.1 |
| B25 | 41.7 | 1 | 0.05 | 71 | 1.41 | 2.14 | 2.6 |
| B26 | 10.0 | 10 | 0.05 | 96 | 8.91 | 10.57 | 2.7 |
| B27 | 16.7 | 10 | 0.05 | 85 | 6.01 | 6.15 | 2.5 |
| B28 | 10.0 | 10 | 0.02 | 91 | 8.21 | 9.24 | 2.0 |
| B29 | 16.7 | 10 | 0.02 | 86 | 5.87 | 5.75 | 2.2 |

* 反应温度 180 $^\circ\text{C}$, PEG $\bar{M}_n = 1100$;

** $\bar{M}_n = \bar{L}_{\text{PEG}} \times 44 + 2 \times \bar{L}_{\text{PLA}} \times 72$

反应时间对聚合物产率及分子量的影响,如图 1 所示。由产率-时间曲线可见,经短诱导期后,产率迅速增至平稳值。诱导期与催化剂浓度有关,催化剂浓度大,诱导期短。聚合物分子量随反应进行而逐渐增大,约 8 小时达到平稳值,表现为逐步聚合反应特点。

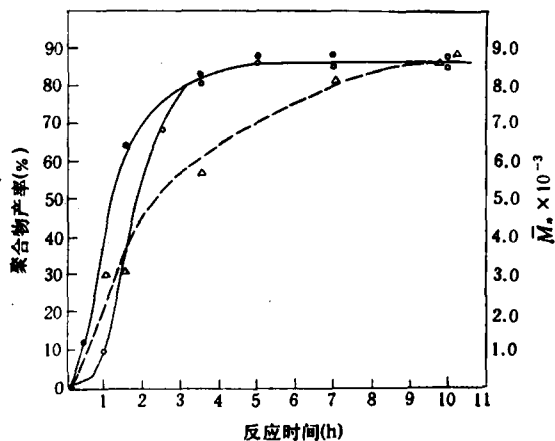


图 1 聚合物产率和聚合物分子量与反应时间的关系

聚合物产率~时间: ● 催化剂用量 0.05wt%, ○ 催化剂用量 0.02wt%; 聚合物分子量~时间:
△ 催化剂用量 0.05wt%; PEG 含量均为 10wt%

聚合物的 GPC 分析表明,所有共聚物的谱图都是对称单峰,分子量分布 \bar{M}_w/\bar{M}_n 为 2.0—3.0, ^1H NMR 图谱见图 2. δ 1.57, 5.16ppm 分别为共聚物 PLA 链节中甲基和次甲基的化学位移; δ 3.64ppm 为 PEG 链节中亚甲基的化学位移。

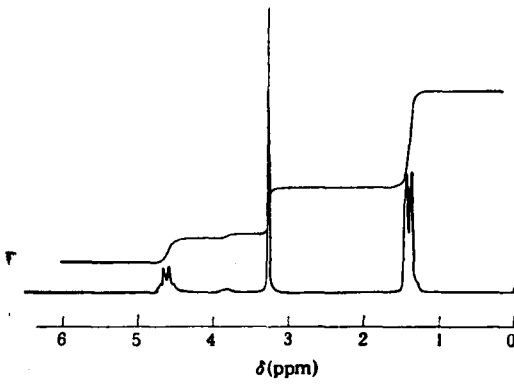


图 2 PEG-PLA 嵌段共聚物的 ^1H NMR 图谱
样品: B23.

平均链段长度是嵌段共聚物的重要结构参数,它与聚合物的聚集态和物理性质有密切的关系。本文采用 ^{13}C NMR 对 PEG-PLA 嵌段共聚物的平均链段长度进行了测定。为了求取共聚物中 PLA 和 PEG 平均链长度的数值,其关键是测定 PLA-PEG 嵌段联接点的相对浓度。考虑到消除 NOE 效应需要一定时间,即应有较长的脉冲延迟时间,同时应考虑到四级碳原子有充分的弛豫时间,本实验取脉冲宽度为 $4\mu\text{s}$ (42°),脉冲延迟时间为 5s,采样时间 0.91s,扫描 2000 次,得 ^{13}C NMR 图谱(图 3)。四条较强的谱带即 A、E、F、G,与均聚物 PLA 和 PEG 比较,可归属如下: δ 16.63, 169.48ppm,分别为 PLA 链节中 CH_3 、 CO 的化学位移,邻近溶剂 (CDCl_3) 峰的二条谱线即 δ 68.99ppm 为 PLA 链段中 CH 的化学位移,而 δ 70.45ppm 为 PEG 链段中亚甲基所给出。

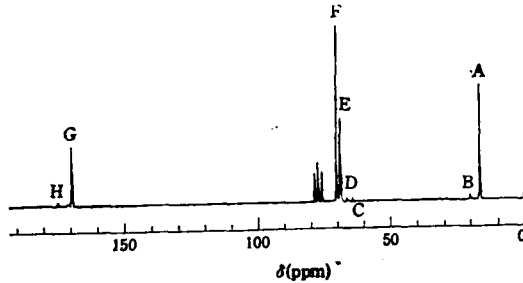


图 3 PEG-PLA 嵌段共聚物 ^{13}C -NMR 图谱

为了确定 B、C、D、H 四条强度较弱的谱线,采用 INEPT 脉冲技术,即使用 90° - τ - 180° 双脉冲序列,其时间间隔 $\tau=3/4J$ 。对于 sp^3 杂化的碳氢键,偶合常数 J_{CH} 为 125—160 Hz,本实验取中间值 140,即 $\tau=5.1\text{ms}$ 。在 INEPT 脉冲序列作用下,一级碳和三级碳谱峰为正值,二级碳的谱峰为负值。四级碳没有 J_{CM} 偶合关系,谱峰消失。图 4 是宽度为 4500Hz,扫描 2000 次的局部 INEPT 谱。根据化学位移值范围,即 CH_3 通常在 δ 12—24ppm 出现峰值。 CH_2 大于 20ppm, CH 在大于 35ppm 出现。因而可以确定,谱线 B、D、H 是共聚物端部的乳酸链节所贡献;谱线 C 属于二级碳原子,是乙二醇残基链节中紧邻酯基的亚甲基 ($-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$),即 PEG 与 PLA 链段的联结点,它与 PEG 链节中部的亚甲基不同,不但受乙二醇残基中氧原子影响,还受到直接相连的酯基屏蔽作用的影

响,化学位移为 64.40ppm,与 PEG 链节中部的亚甲基位移值 70.45ppm (谱线 F) 比较,处于高场。这一归属,与模型化合物 $\text{H}_3\text{CCOO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ 中两个亚甲基的位移 863.5 与 70.5ppm 吻合得很好^[3]。与酯基次相邻的亚甲基 $(-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$, 以谱线 C' 表示,其化学位移值也应略高于 PEG 链段中部亚甲基,为此曾力求通过局部谱图,通过提高分辨率来观察测定,但未能实现,估计与强度较大的 E 峰相重合。

综上所述,由 ^{13}C NMR 判断 PEG-PLA 嵌段共聚物的谱线归属及链段的联结情况见示意图 5。

共聚物组成计算:

$$\begin{aligned} \text{PEG}(\text{mol}\%) &= \frac{1/2 \cdot (F + C' + C)}{(F + C' + C) \cdot 1/2 + (E - C' + D)} \\ &= \frac{1/2 \cdot (F + 2C)}{(F + 2C) \cdot 1/2 + E} \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \text{PLA}(\text{mol}\%) &= \frac{E - C' + D}{(E - C' + D) + (F + C' + C) \cdot 1/2} \\ &= \frac{E}{(F + 2C) \cdot 1/2 + E} \end{aligned} \quad (2)$$

$$\bar{L}_{\text{PEG}} = (F + C' + C)/C = F/C + 2 \quad (3)$$

$$\bar{L}_{\text{PLA}} = (E - C' + D)/C = E/C \quad (4)$$

式中 C, C', D, E, F 为图 5 中所表明的各谱线积分值,且 $C' = C$, $C' = D$ 。计算结果列于表 2。

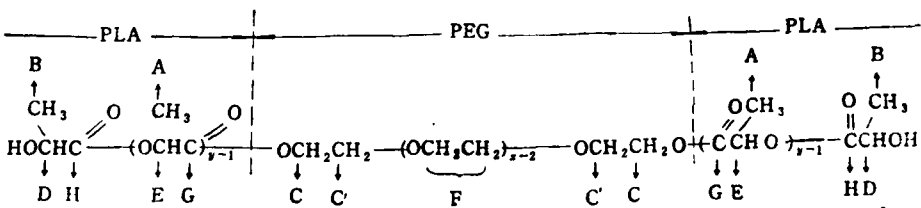


图 5 PEG-PLA 嵌段共聚物的结构及 ^{13}C NMR 谱线的归属 (结构式左二处 CH_3 与 CH 间漏“—”键号)

A = 16.63, B = 20.38, C = 64.40, D = 66.75, (C)E = 69.00, F = 70.45, G = 169.48, H = 174.84 (单位 ppm)

由表 2 可看出,在本文实验条件下, ^{13}C NMR 测得的共聚物组成与 ^1H NMR 分析结果十分接近。比较 PEG 平均链段长度 (\bar{L}_{PEG}) 的理论值与实验值,平均偏差均在实验误差范围内 (± 1)。因此可以认为在共聚物的制备过程中,PEG 并不发生裂解。反应过程中保持着起始的链段长度。

按 ^{13}C NMR 测定的 \bar{L}_{PLA} 和 \bar{L}_{PEG} ,可以估算共聚物的数均分子量 ($\bar{M}_n = \bar{L}_{\text{PEG}} \times 44 + 2 \times \bar{L}_{\text{PLA}} \times 72$),同时用 VPO 法测得了相应的 \bar{M}_n (见表 1)。比较两种方法获得的 \bar{M}_n ,

表 2 PEG-PLA 嵌段共聚物的组成及平均链段长度

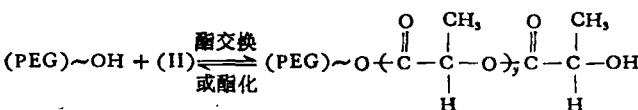
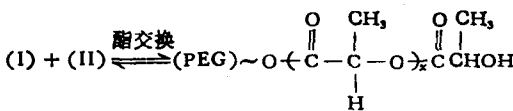
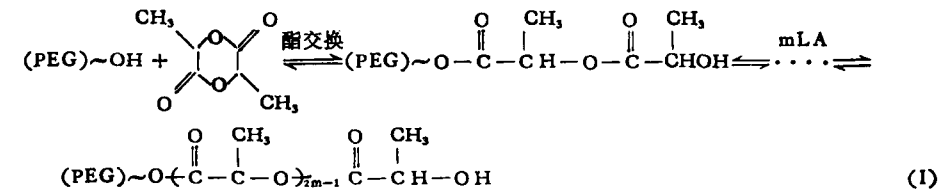
| 试样编号 | 共聚物组成 (PEG mol%) | | PEG 链节中平均链节数 \bar{L}_{PEG} | | PLA 链节中平均链节数 \bar{L}_{PLA} | |
|------|------------------|-------------|------------------------------|----------------|------------------------------|----------------|
| | ^{13}C NMR 法 | 1H NMR 法 | 理论值* | ^{13}C NMR 法 | 理论值*** | ^{13}C NMR 法 |
| B26 | 16.1 | 16.5 | 25 | 26.0 | 65.7 | 65.8 |
| B28 | 17.3 | 16.7 | 25 | 25.7 | 61.9 | 60.0 |
| B27 | 26.1 | 27.8 | 25 | 25.6 | 31.2 | 35.1 |
| B29 | 27.5 | 28.3 | 25 | 24.5 | 31.7 | 32.3 |
| B22 | 36.0 | 36.4 | 25 | 25.8 | 17.6 | 21.3 |
| B23 | 41.2 | 40.5 | 25 | 25.5 | 16.6 | 17.6 |
| B24 | 46.4 | 45.6 | 25 | 25.6 | 12.2 | 14.1 |
| B25 | 62.8 | 63.6 | 25 | 25.8 | 5.4 | 7.2 |

* 按 $\bar{M}_n(PEG)/M_0$ (PEG 链节分子量) 计算; ** 以乳酸残基 ($-OCH(CH_3)CO-$) 为 PLA 链节单位; *** $\bar{L}_{PLA} = [(1-A) - (1-X)]/A \times 1100/144 = (X-A)/A \times 1100/144$, 其中 A 为 PEG wt%, X 为共聚物产率。

除试样 B29 外, 核磁共振法测得的 \bar{M}_n 值均大于 VPO 法。这是由于 VPO 法测定时, 试样需在室温下经丙酮溶解二天以上, 导致部分聚合物降解所致。在另一模拟体系降解实验中已表明, 试样 B26、B27 在 37°C 水中, 二天后其特性粘度可降低约 10%。

PLA 平均链段长度 (\bar{L}_{PLA}) 与反应条件有密切的关系。结合表 1、2 可知, 在相同反应条件下, 如 B24、B23、B22, \bar{L}_{PLA} 随原料比中 LA 含量增加而增加 (LA 含量由 75 wt% 增至 90 wt%, \bar{L}_{PLA} 从 14.1 增至 21.3); 当原料配比相同时, 如 B22、B26 (LA 含 90 wt%), B23 和 B27 (LA 含 83.3 wt%), \bar{L}_{PLA} 随反应时间增加而增加; 对于反应 10 小时的 B26 和 B27, \bar{L}_{PLA} 达 65.8 和 60.0, 而反应 1 小时的 B22 和 B23, \bar{L}_{PLA} 仅为 21.3 和 17.6; 当催化剂用量增加 2.3 倍, 如 B28 和 B26, B29 和 B27 相比较, \bar{L}_{PLA} 并无明显变化。这些结果与 PEG 和 LA 反应具有逐步聚合反应特点是一致的。

丙交酯在锡催化剂存在下可发生开环聚合, 对反应机理尚有争论^[5], 根据上述 ^{13}C NMR 对聚合物结构分析和反应特征的考察, 本文对 PEG 和 LA 开环聚合机理推测如下:



显然,对于有双端羟基的聚乙二醇,应生成 PLA-PEG-PLA 嵌段共聚物。

致谢 美国宾州州立大学 L. M. Jackman 教授曾对核磁图谱解析给予热情帮助,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Zhu, K. J., Lin Xiangzhou, Yang Shilin, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 1986, 24, 331.
- [2] Kulkarni, R. K. et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1971, 5, 169.
- [3] Kalinowski, H. O. et al., ^{13}C NMR Spektroskopie Geory Thime Verlag, Stuttgart, 1984.
- [4] 林祥宙, 浙江大学硕士研究生论文, 1986.
- [5] a. Kohn, F. E. et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 1984, 29, 4265; b. Барская, И. Г., Любвиц, Е. Б., Изюмников, А. Л., Высокомолек, Соеа, А. 1983, 25(7), 1544.

SYNTHESIS OF PEG-PLA BLOCK COPOLYMERS AND DETERMINATION OF AVERAGE BLOCK LENGTHS BY ^{13}C NMR

ZHU Kangjie, LIN Xiangzhou, YANG Shilin

(*Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou*)

LI Yebin, YI Hongwei

(*Central Laboratory, Zhejiang University, Hangzhou*)

ABSTRACT

PEG-PLA block copolymers were synthesized using polyethylene glycol (PEG) and lactide (LA) in the presence of low toxic stannous octoate. The copolymer structure was determined by ^{13}C NMR and the average block length was calculated. The results showed that L_{PEG} was unchanged during the reaction process, but L_{PLA} depended on polymerization time and LA content in the feed. This is in agreement with the character of step polymerization. The mechanism of polymerization was also assumed from experimental results.

Key words PEG-PLA Block Copolymer, Average Segment Length, ^{13}C NMR