

直接熔融缩聚法改性聚乳酸研究进展

林建云¹, 罗时荷^{1,2*}, 杨丽庭¹, 王 能¹, 邬昕妍¹, 陈 雷¹, 汪朝阳^{1,2*}

(1. 华南师范大学化学与环境学院, 广州 510006;

2. 广东省功能分子工程重点实验室(华南理工大学), 广州 510640)

摘要:聚乳酸(PLA)具有良好的生物降解性和生物相容性,被广泛应用于多个领域。直接熔融缩聚法改性 PLA 是一种既环保又高效地制备高性能 PLA 的途径,具有潜在的工业化应用价值。本文从改性物质、催化剂种类和聚合方式等方面综述了 2010 年以来,国内外直接熔融缩聚法改性 PLA 的研究进展,并指出未来研究中基于可持续发展的工业化应用方向值得关注。

关键词:聚乳酸; 改性; 直接熔融缩聚; 固相聚合

引言

世界各地的研究人员均致力于开发生物基和生物降解聚合物,其中聚乳酸(PLA)因具有良好的生物降解性和生物相容性^[1, 2],是最受关注的生物基生物降解聚合物^[3]。经过多年的开发和改进,PLA 不仅在生物医学领域得到了广泛的应用,还成功地应用于包装领域^[4, 5]。合成 PLA 的起始原料来源于可再生的富含淀粉的农作物^[6],淀粉发酵后所得的乳酸单体一般先被制成丙交酯再进行开环聚合^[7]。但是,开环聚合要求丙交酯有很高的纯度,而提纯丙交酯是一个非常复杂的过程,需要消耗大量的溶剂和能源。因此,将乳酸单体直接通过熔融缩聚法来制备 PLA 类材料的简便方法一直受到关注^[8]。

近年来,直接熔融缩聚法改性 PLA 已获得很大的进展,但鲜有这方面的综述报道。因此,我们在前期工作的基础上^[9, 10],对 2010 年以来国内外直接熔融缩聚法改性 PLA 的新进展,从改性物质、催化剂种类和聚合方式等不同角度,进行了较为全面的综述,最后还对直接熔融缩聚法改性 PLA 的未来进行了展望,以为改性 PLA 的可持续发展和绿色合成提供一定的参考。

1 直接熔融缩聚法改性聚乳酸的物质类型

1.1 醇类化合物对聚乳酸的改性

醇类化合物的羟基可与乳酸分子的羧基发生酯化反应,是直接熔融缩聚法改性 PLA 中较为常用的共聚物。例如,四川大学王玉忠院士课题组^[11]使用富含羟基的聚乙烯醇(PVA)与乳酸(LA)直接熔融缩聚,在 SnCl_2 催化、抽真空和 95°C 的条件下聚合 3.5 h,制备了聚乙烯醇-乳酸接枝共聚物(PVA-g-LA)。通过对共聚物的非牛顿指数和粘性流动活化能等流变参数进行分析和评价,发现 PVA-g-LA 表现出了明显的剪切变稀行为。因此,与预测结果相符,PVA 分子作为主链连接 PLA 侧链的共聚结构可改善材

10.14028/j.cnki.1003-3726.2019.07.001

收稿:2019-01-16;修回:2019-05-10;

基金项目:华南师范大学青年基金(16KJ12),华南师范大学创新创业训练计划项目(20191406),广州市科技计划科学研究专项(201607010251),广东省科技计划项目(2017A010103016),广东省功能分子工程重点实验室资助课题(2017kf01);

作者简介:林建云(1985-),男,博士研究生,从事生物基高分子材料的制备及其应用研究;

* 通讯联系人:罗时荷(1986-),女,博士,从事生物基高分子材料的制备及其应用研究。E-mail: pinky_r@163.com;汪朝阳(1970-),男,博士,教授,博导,研究领域为有机功能材料。E-mail: wangzy@scnu.edu.cn.

料的加工流动性。

四川大学杨鸣波等^[12, 13]还用 LA 与微晶纤维素(MCC)直接熔融缩聚,在 SnCl_2 催化、抽真空和 160°C 的条件下聚合 2h,制备了共聚物 MCC-g-PLA,并将 MCC-g-PLA 用于均聚 PLA 共混改性。使用电子扫描显微镜测试,结果表明 MCC-g-PLA 与均聚 PLA 具有良好的相容性。进行拉伸流变学测试后,发现共混物比均聚 PLA 具有更高的熔体强度。使用差示扫描量热法测试,发现共混物比均聚 PLA 具有更强的非等温结晶能力。

华南农业大学林雅铃等^[14, 15]则分别以聚乙二醇(PEG)和多臂聚乙二醇(sPEG)与 *L*-乳酸(*L*-LA)直接熔融缩聚,在 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 催化、抽真空和从 120°C 到 165°C 逐步升温的条件下聚合 9h,合成了线性三嵌段共聚物 PLLA-*b*-PEG-*b*-PLLA 和星型共聚物 sPEG-*b*-PLLA(见图 1)。X 射线衍射测试结果表明,这些聚合物是结晶的,水解试验表明水解发生在 PLLA 和 PEG 链段相连的酯键上。研究表明,*L*-LA 的纯度对产物的分子量有很大的影响,其经纯化处理后再聚合,产物的分子量可从 6200Da 提高到 14300Da。

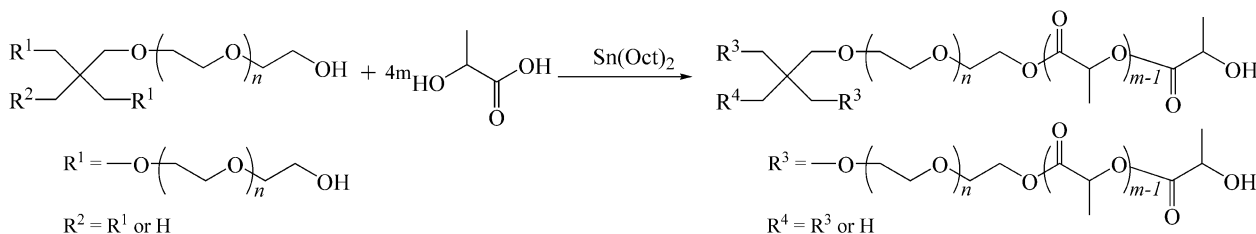


图 1 sPEG-*b*-PLLA 的合成

Figure 1 Synthesis of sPEG-*b*-PLLA

浙江大学方征平等^[16]则先用对苯二甲酸和 1,4-丁二醇合成了两端具有羟基的对苯二甲酸丁二醇二酯,再与 *L*-LA 预聚物直接熔融缩聚,在无催化剂、抽真空和 230°C 的条件下聚合 6h,制备了共聚酯 PBTL,产物的分子量可高达 64100Da。测试结果表明,PBTL 的结晶度、玻璃化转变温度(T_g)、熔点(T_m)、分解温度、拉伸强度、断裂伸长率和杨氏模量均受各种原料之间投料比例的影响。水解降解测试结果表明,尽管 PBTL 主链中具有许多芳环单元,但它仍然具有良好的水解降解性能。

除了可使用大分子醇类化合物改性 PLA 之外,还可使用小分子醇类化合物,如 1,4-丁二醇^[17]、季戊四醇^[17, 18](结构式如图 2a 所示)等,通过与 LA 直接熔融缩聚,实现对 PLA 的改性。若使用功能性小分子醇类化合物,如具有药用价值的冰片醇、*L*-薄荷醇(结构式如图 2b、2c 所示),对 PLA 进行改性,可分别得到功能性药物载体聚(乳酸-冰片醇)(PLAB)^[19]和聚(乳酸-*L*-薄荷醇)(PLAM)^[20]。在锡类催化剂、抽真空和 $160\sim 170^\circ\text{C}$ 的条件下聚合 5h,所得 PLAB 的最大重均分子量(M_w)可达 11900Da,但随着冰片醇摩尔投料比的增加, M_w 及其多分散指数(M_w/M_n)逐渐增加, T_g 逐渐降低。此外,PLAM 还有望用作缓释型的固体香料^[21]。

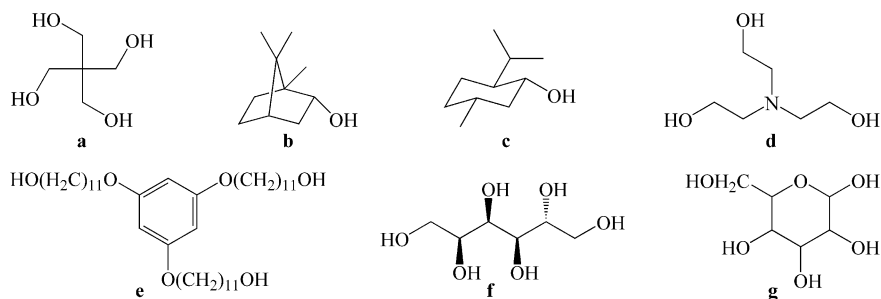
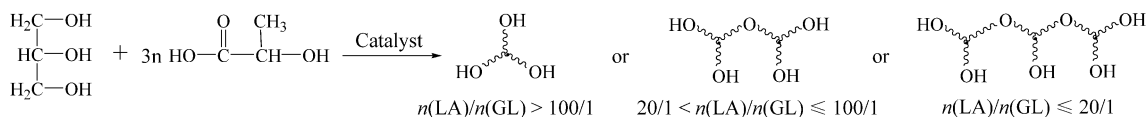


图 2 用于改性 PLA 的醇类化合物的结构式

Figure 2 Structure of alcohols used for modifying PLA

若是使用具有多羟基的甘油(GL)与 *L*-LA 进行直接熔融缩聚,在 SnO 催化、抽真空和 160℃ 的条件下聚合 8h,可以得到一系列星型共聚物 P(LA-*co*-GL)(见图 3)。测试结果显示,增加摩尔投料比 $n(\text{LA})/n(\text{GL})$ 不能使 M_w 一直增加,而是会形成一个 M_w 峰值,表明多核共聚物的形成机理与线性共聚物不同,仅当 $n(\text{LA})/n(\text{GL})$ 大于 100/1 时,才能获得含有一个核的星形聚乳酸(SPLA)^[22]。

图 3 P(LA-*co*-GL)的合成Figure 3 Synthesis of P(LA-*co*-GL)

鉴于星形聚乳酸的开发具有重要意义^[23],本课题组还进一步分别以三乙醇胺^[24]、1,3,5-苯三氧基十一烷醇^[25]、山梨醇^[26]和葡萄糖^[27](结构式如图 2d~2g 所示)为核,研究了它们与外消旋乳酸(*D,L*-LA)的直接熔融缩聚反应,合成了一系列药物缓释载体,最大 M_w 可达 10800Da,符合药物负载应用的要求。同时,再次验证了 LA 与多官能团单体直接熔融缩聚时存在的特殊 M_w 峰现象,还发现多核共聚物的 M_w 峰值不仅与多元醇中的羟基数目有关,而且与羟基的空间位阻有关^[26]。

1.2 酸类化合物对聚乳酸的改性

羧酸类有机化合物上的羧基可与乳酸分子的羟基发生酯化反应,也常被用于 PLA 改性。例如,布洛芬(ibu,结构式如图 4a 所示)是一种被广泛使用的具有解热、镇痛和抗炎作用的药物,但在水溶性差、半衰期短、血药浓度高且波动大等缺点,往往需要对其进行酯化、酰胺化等改性^[28],或者负载后进行应用^[29]。因此,本课题组利用 IBU 分子上的羧基与 LA 的羟基发生酯化反应,并继续与 LA 发生缩聚反应,一锅法制备 PLA 基化学键载的 IBU 药物体系 PLA-IBU。研究表明,可通过调整单体的摩尔投料比来控制 PLA-IBU 中药物活性物质的含量,达到其他体系负载 IBU 的效果^[30]。

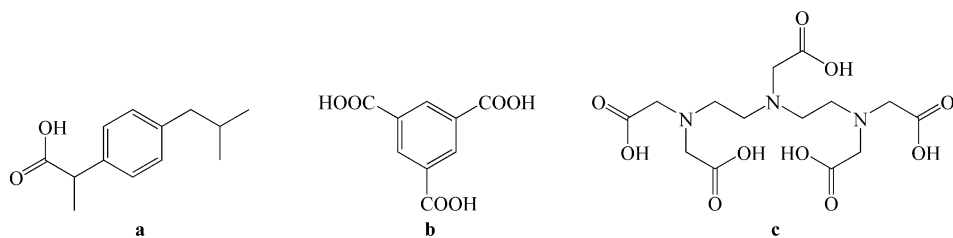


图 4 用于改性 PLA 的羧酸化合物的结构式

Figure 4 Structure of carboxylic acids used for modifying PLA

当然,也可使用多羧基化合物来改性 PLA^[17]。例如,均苯三酸(TMA,结构式如图 4b 所示)和 LA 的直接熔融缩聚,在 SnCl₂ 催化、抽真空和 190℃ 的条件下聚合 8h,可合成聚(乳酸-均苯三酸)(PLT)。PLT 是具有酸性表面的 SPLA,最大 M_w 为 23100Da, M_w 随着 $n(\text{LA})/n(\text{TMA})$ 的增加,先增加而后减少,具有峰值现象,该现象的出现与共聚物末端羧基之间可形成酸酐键连接有关^[31]。

在国外,也有不少研究团队探索了具有羧基末端的核对接 SPLA 的影响。例如,Kucharczyk 等^[32]使用具有多羧基的二乙三胺五乙酸(结构式如图 4c 所示)分别跟 *L*-LA 和 *D,L*-LA 进行直接熔融缩聚,在无催化剂、抽真空和 130℃ 的条件下聚合 24h,制得了不同的 SPLA,发现仅 *L*-LA 所得产物能够结晶,且其分子量更大、支链更长。

类似地,也可利用天然物质腐殖酸(HA)分子上的多个羧基与 LA 发生直接熔融缩聚反应^[33],用于改善 PLA 的反应性、柔韧性和亲水性。在无催化剂和 150℃ 的条件下聚合 12h,共聚物的分子量高达 640000Da,并显示出半结晶的特性。由于 LA 是先从毛叶枣发酵液中提取出来的,故该研究充分利用了毛叶枣和 HA 等在自然界中大量存在的天然物质,可降低 PLA 类材料的生产成本。

1.3 羟基和羧基同时对聚乳酸的改性

羟基酸因为同时含有可与乳酸反应的羟基和羧基,故用羟基酸来改性 PLA 的研究颇为常见。其中,乙二醇酸(GA,结构式如图 5a 所示)因为结构简单且与乳酸的结构相近,是最常用的羟基酸^[34]。近来,围绕 GA 调控改性 PLA 结晶性能的研究较多^[35]。例如,Tsuji 等^[36]使用 GA 与 *L*-LA 进行直接熔融缩聚,在 MSA 催化、抽真空和 130℃ 的条件下聚合 24h,合成了聚(*L*-乳酸-乙二醇酸)(PLLGA)。当 *L*-LA 的摩尔投料比在 0~20% 和 73%~100% 范围时,所得 PLLGA 可通过沉淀或熔融结晶的方式结晶,并且可结晶范围与通过 *L*-丙交酯和乙交酯的开环聚合而制得的 PLLGA 相近。

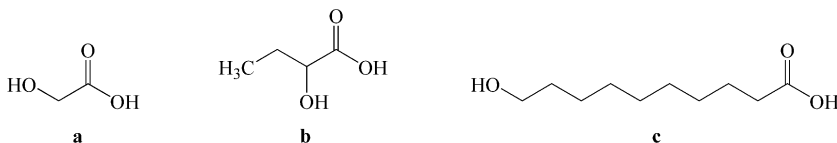


图 5 用于改性 PLA 的羟基酸的结构式

Figure 5 Structure of hydroxy acids used for modifying PLA

聚(乳酸-乙二醇酸)(PLGA)可用于多个领域的应用,特别是作为药物载体^[37]。例如,Balasubramanian 课题组使 GA 与 LA 进行熔融缩聚,在锡盐催化、抽真空和 180℃ 的条件下聚合 6h,制备了一系列不同摩尔比的 PLGA,通过双乳液-溶剂蒸发法制备了包封利福平(RIF)的纳米药物颗粒,其具有初始爆发和持续释放的性能,可用于治疗结核病^[38]。类似地,制备了包封胰岛素的纳米药物颗粒,其被糖尿病大鼠在口服或皮下施用后,血清葡萄糖水平显著降低两倍^[39, 40]。不仅如此,还通过静电纺丝法制备了负载抗癌药物姜黄素的纳米 PLGA 纤维^[41]。

PEG 在直接熔融共聚改性 PLA 中常用^[42],其亦可与 GA 等一起熔融共聚改性 PLA,制备系列 PLA 类药物缓释材料,并且基于这些材料负载 RIF 的纳米颗粒均显示出了良好的缓释性能^[43~45]。近来,国内也有类似的研究,如南京林业大学王芳等先使 GA 和 LA 在 TiCl_4 /TSA 催化、抽真空和 180℃ 的条件下直接熔融缩聚 12h,制得了 PLGA,再用壳聚糖修饰 PLGA 制备微球,最后用于负载牛血清白蛋白,载药率可高达 36%,载药材料在 10h 的药物释放从纯 PLGA 微球的 64% 降低至 21%^[46]。

另外,为了改善 PLA 的物理性能,拓宽 PLA 的应用范围,Tsuji 等^[47]通过 2-羟基丁酸(结构式如图 5b 所示)和 *L*-LA 的直接熔融缩聚,在 TSA 催化、抽真空和 130℃ 的条件下聚合 24h,制备了它们的无规共聚物;而陈明清等^[48]则从 10-羟基癸酸(HDA,结构式如图 5c 所示)和 LA 出发,在 TSA/ SnCl_2 复合催化、抽真空和 170℃ 的条件下直接熔融缩聚 18h,合成了聚(乳酸-10-羟基癸酸酯),其具有高延展性和优异的热稳定性(最高分解温度高于 280℃),断裂伸长率随 HDA 的增加而显著增加,但 T_g 和 T_m 降低。

若使用 2-溴-3-羟基丙酸与 LA 的直接熔融缩聚,在 TSA 催化、抽真空和 95℃ 的条件下聚合 48h,可合成聚[乳酸-(2-溴-3-羟基丙酸)](PLB)。基于分子链上 Br 原子的反应活性,PLB 可进一步与 NaI 反应,生成聚[乳酸-(2-碘-3-羟基丙酸)];也可与 NaN_3 反应生成聚[乳酸-(2-溴-3-羟基丙酸)-(2-叠氮-3-羟基丙酸)](PLBN₃),PLBN₃ 还可与乙炔二羧酸二甲酯反应生成聚[乳酸-(2-溴-3-羟基丙酸)-(2-三唑环-3-羟基丙酸)](见图 6)。因此,以 PLB 为平台可获得更多的改性 PLA^[49]。

利用多官能团羟基酸来改性 PLA 也有报道,如单羧基多羟基的二羟乙基甘氨酸(结构式如图 7a 所示)^[50],或单羟基多羧基的柠檬酸(结构式如图 7b 所示)^[51],虽然反应条件不同,但都能得到支化的 PLA 材料。本课题组^[52]用天然功能分子胆酸(CA,结构式如图 7c 所示)与 LA 直接熔融缩聚,在 SnO 催化、抽真空和 160℃ 的条件下聚合 8h,合成了聚(乳酸-胆酸)。这种以 CA 单元为核心的不对称 SPLA 材料的结构,与反应物的投料比有关,一定条件下多核结构间能以酯键相互连接。

除了单种羟基酸改性 PLA 之外,还可用多种羟基酸同时改性 PLA。例如,为了获得超支化 PLA,西北师范大学雷自强等^[53]用 GA、葡萄糖酸、PEG 和 LA 进行直接熔融缩聚,在 SnCl_2 催化、抽真空和 210℃ 的条件下聚合 12h,合成了多元共聚物,发现可通过控制摩尔投料比来改变支化密度,所得共聚物

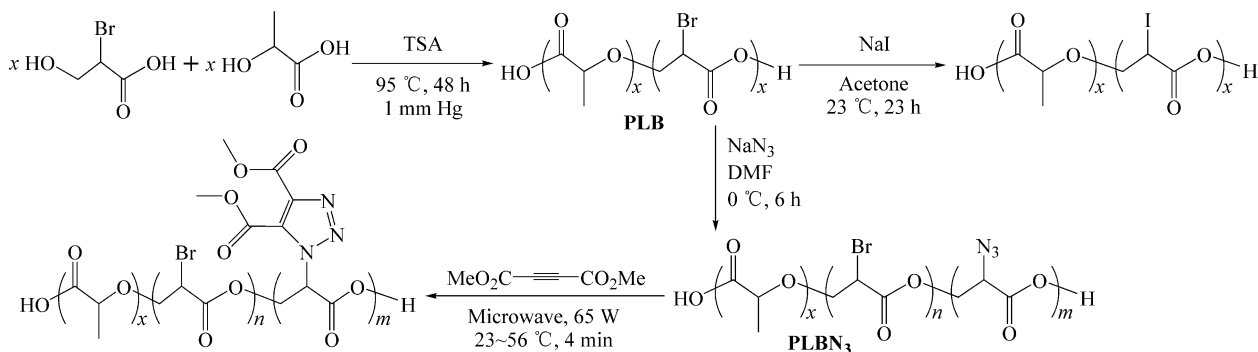


图 6 PLB 的合成及其多功能化

Figure 6 Synthesis and functionalization of PLB

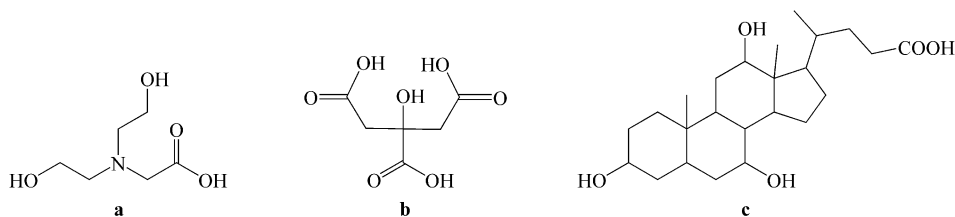


图 7 用于改性 PLA 的多官能团羟基酸的结构式

Figure 7 Structure of multifunctional group hydroxy acids used for modifying PLA

可在三周内完全降解;江南大学陈明清等^[54]以 HDA、3-羟基丁酸与 LA 进行直接熔融缩聚,在 SnCl_2 催化、抽真空和 180°C 条件下聚合 10h,可得到改善 PLA 的耐热性能和脆性的三元共聚物,能将 PLA 的断裂伸长率从 8% 提升到 200%。

除羟基酸改性 PLA 外,还有同时利用醇类化合物和羧酸类化合物共同改性 PLA 的报道,以获得结晶度可调的 PLA 材料^[55],或者提高 PLA 的韧性^[56]。例如,北京化工大学张立群等^[57]以 LA、1,4-丁二醇、癸二酸、衣康酸为原料,共同在钛酸四丁酯催化、氮氧自由基哌啶醇抗氧化、抽真空和 220°C 的条件下直接熔融缩聚 8h,制得弹性共聚酯 PLBSI,其不仅可通过与 PLA 共混来增加 PLA 的韧性,还可在交联后变成一种具有良好的形状固定性和回复率的形状记忆聚合物。

1.4 氨基化合物对聚乳酸的改性

氨基化合物的氨基可与乳酸分子的羧基发生反应,也常用于改性 PLA。例如,为了提高 PLA 的热稳定性,本课题组^[58]从联苯四胺(DAB)和 LA 开始,在 SnO 催化、抽真空、 160°C 和聚合 6h 的条件下,通过直接熔融缩聚法制备了 P(LA-co-DAB) 。反应过程中,原位生成了具有阻燃功能的苯并咪唑结构(见图 8)。 P(LA-co-DAB) 的 5% 失重分解温度和 400°C 高温下的成碳率都比均聚 PLA 的更高,苯并咪唑结构的引入可提高 PLA 的热稳定性。因此,含氮基团的引入有利于实现 PLA 的本质阻燃^[59]。

鉴于聚合物本质阻燃改性的重要性^[60],本课题组还以 2,4,5,6-四氨基嘧啶(PTA)为含氮单体与 LA 直接熔融缩聚,制备了 P(LA-co-PTA) 。其中,聚合过程生成了与苯并咪唑结构类似的嘌呤结构,但其有更高的含氮量(见图 9)。因此,在 600°C 高温下, P(LA-co-PTA) 的成碳率比 P(LA-co-DAB) 还要高,甚至在 800°C 高温下仍有高达 8% 的成碳率^[61]。类似地,可使用含氮数与 PTA 相同的单体三聚氰胺(MA, 结构式如图 10a 所示)对 PLA 进行阻燃改性,但由于缩聚过程中无含氮稠环生成,共聚物热稳定性比含氮量更低的 P(LA-co-DAB) 还要低,显示出苯并咪唑结构和高含氮量在提高 PLA 阻燃性能中有协同作用^[62]。

不仅如此,很多含有苯并咪唑结构的化合物具有抗癌、抗真菌、抗病毒和抗炎等生物活性,在药物化学中有广泛的应用^[63]。鉴于此,本课题组^[64]以许多苯并咪唑类药物中共同的骨架氮甲基苯并咪唑

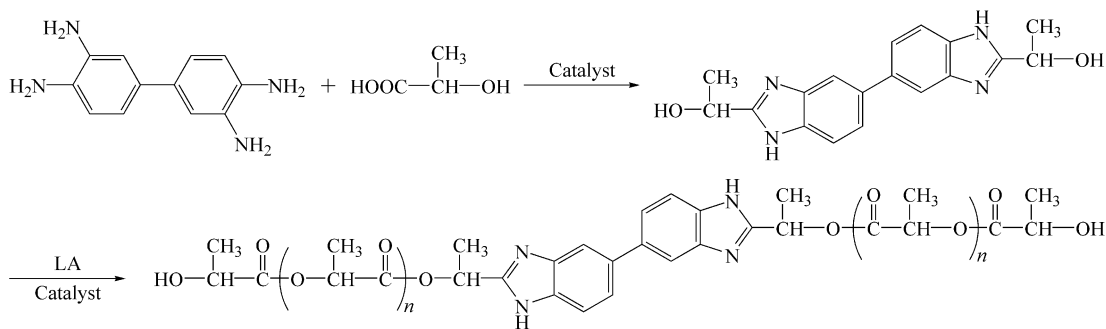


图 8 P(LA-co-DAB)的合成

Figure 8 Synthesis of P(LA-co-DAB)

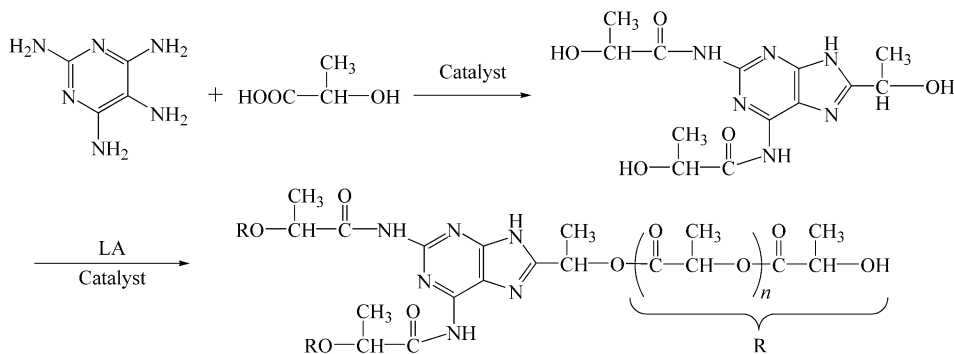


图 9 P(LA-co-PTA)的合成

Figure 9 Synthesis of P(LA-co-PTA)

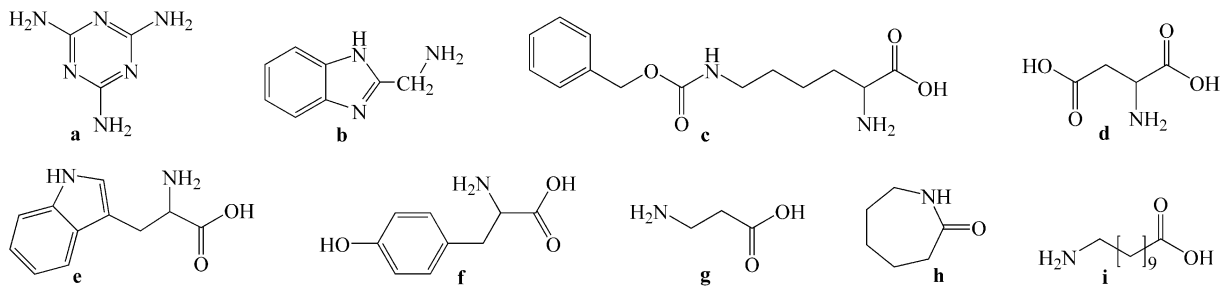


图 10 用于改性 PLA 的氨基化合物的结构式

Figure 10 Structure of amino compounds used for modifying PLA

(AMB, 结构式如图 10b 所示) 为药物模型, 进行了 PLA 载药缓释体系的制备研究。AMB 与 LA 在 SnO 催化、抽真空、160℃ 的条件下直接熔融缩聚 6h, 可合成 PLA 共聚物。测试结果表明, 产物的 M_w 为 4200~9400Da, 结晶度比均聚 PLA 的更低。

氨基酸分子上的氨基和羧基可分别与乳酸的羧基和羟基发生反应, 故氨基酸改性 PLA 也较为常见^[65], 特别是脂肪族氨基酸, 如苄氧羰基保护的 L-赖氨酸(结构式如图 10c 所示)^[66]。若以无保护的 L-天冬氨酸^[67](Asp, 结构式如图 10d 所示) 为单体, 由于其存在多个反应位点, 其与 LA 在 SnCl₂ 催化、抽真空和 160℃ 的条件下直接熔融缩聚 10h, 可制备枝形结构的聚(乳酸-天冬氨酸)。随着 Asp 的增加, 聚合物的 M_w 会降低, 结晶逐渐消失, T_g 比均聚 PLA 高, 故可通过控制 $n(\text{LA})/n(\text{Asp})$ 的摩尔投料比例来控制共聚物的 M_w 、结晶度和 T_g 。

若使用含有芳香环的色氨酸(Try, 结构式如图 10e 所示)^[68] 为单体制备 PLA 载药材料, 则可制得 T_g 随 Try 含量的增加而升高的共聚物。类似地, 陕西科技大学樊国栋课题组^[69, 70] 也用含有苯环的 L-酪

氨酸(结构式如图 10f 所示)为单体,与 LA 直接熔融缩聚,制得了改性 PLA 的载药材料。

除了可用 α -氨基酸改性 PLA 之外,Slim 等^[71]还报道了使用 β -氨基酸(如 β -丙氨酸,结构式如图 10g 所示)来改性 PLA 的研究。当然,其它长链的末端氨基酸,甚至其衍生物(如 ϵ -己内酰胺,结构式如图 10h 所示)^[72],也可用于改性 PLA 而制备聚酯酰胺(PEAs)。例如,可由蓖麻油制得的、具有可再生性的 11-氨基十一烷酸(结构式如图 10i 所示)被常州大学王标兵课题组^[73]用来与 LA 直接熔融缩聚,在 TSA 和 SnCl_2 复合催化、抽真空和 180°C 的条件下聚合 10h,可制得比 PLA 有更小的结晶度的 PEAs。

1.5 其它化合物对聚乳酸的改性

酯类化合物的酯基可与乳酸发生酯交换反应,也是常用的 PLA 改性物质。例如,Buasri 等^[74]利用回收的聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)在过量的乙二醇和醋酸锌催化的条件下先生成 2,2-二羟基对苯二甲酸乙二醇酯(BHET),再通过 BHET 与 LA 在催化剂、抽真空和 200°C 的条件下直接熔融缩聚 8h,合成了 PET-PLA 共聚物。NMR 表征结果证明,在 PET 链中成功地引入了 LA 单元,此法有望降低 PLA 的生产成本。

聚乳酸低聚物也常在熔融缩聚中用于 PLA 的结构改造^[75]。甚至基于 LA 直接熔融缩聚制备 PLA 预聚物,也可以无金属催化剂一锅法制备多种结构的 PLA 类生物医学材料。例如,Ohara 等^[76]从甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)和 PLA 预聚物开始,在三乙胺催化、4-甲氧基苯酚抗氧化、 N_2 保护、 130°C 的条件下聚合 3h,得到 GMA-Macro 大分子(GMLm)。GMLm 既可与甲基丙烯酸正丁酯(BMA)反应生成接枝共聚物 PBMA-g-PGMLm,又可自身聚合生成梳状聚合物 PGMLm(见图 11)。

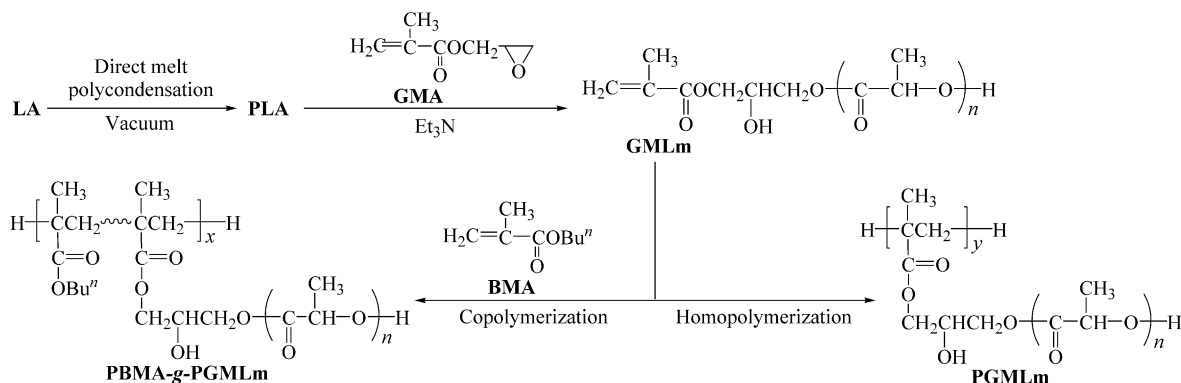


图 11 PBMA-g-PGMLm 和 PGMLm 的合成

Figure 11 Synthesis of PBMA-g-PGMLm and PGMLm

酸酐类化合物具有较强的反应活性,也可用于直接熔融缩聚改性 PLA^[77]。例如,天津大学邓联东等^[78]先用十八烷二酸(OA)与乙酸酐(AA)制备了聚十八烷二酸酐(POA),再使 POA 与 PLA 预聚物在无催化剂、抽真空和 140°C 的条件下直接熔融缩聚 1h,制得 P(OA-LA),又用 AA 使 P(OA-LA)末端接上酸酐基团,最后与甲氧基聚乙二醇(mPEG)直接熔融缩聚制备了 mPEG-b-P(OA-DLLA)-b-mPEG 共聚物。然后通过纳米沉淀法使疏水性药物紫杉醇负载在共聚物上,并制成纳米微球,其无细胞毒性,可持续释放紫杉醇,是一种可控的药物负载材料。

提高 PLA 分子量、改善其性能更直接的方法,是使用各种杂环有机物作扩链剂来改性 PLA^[79]。例如,Torres 等^[80]用三种不同的杂环扩链剂 2,2'-(1,3-亚苯基)-二恶唑啉(结构式如图 12a 所示)、苯四甲酸二酐(结构式如图 12b 所示)、1,10-羰基双己内酰胺(结构式如图 12c 所示)分别与乳酸单体熔融缩聚,在辛酸亚锡催化、抽真空、 160°C 的条件下聚合 6h,制备了多种改性 PLA。测试结果表明,扩链剂可使 PLA 分子量增加,聚合物的硬度、结晶度和 T_g 降低,而耐紫外光分解和耐水解的性能则提高了。

此外,经过处理后的氨基化^[81]、羟基化^[82]的无机材料,特别是羟基化的纳米氧化物^[83],如 MgO ^[84]、 SiO_2 ^[85]都可以通过与 LA 直接熔融缩聚制备改性 PLA 纳米复合材料。例如,美国堪萨斯州立大学 Sun

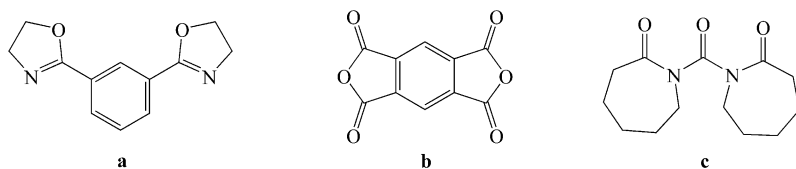


图 12 用于改性 PLA 的扩链剂的结构式

Figure 12 Structure of chain extenders used for modifying PLA

等用表面羟基化的 TiO_2 纳米线与 LA 进行直接熔融缩聚, 合成了 TiO_2 -PLA 纳米复合材料。测试结果显示, 随着 TiO_2 纳米线的浓度从 0 增加到 2% 时, TiO_2 -PLA 的 T_g 逐渐升高, 结晶能力逐渐降低^[86]。

2 直接熔融缩聚法改性聚乳酸的催化剂

催化剂的种类是直接熔融缩聚法改性 PLA 的关键条件之一, 除 SnCl_2 、 SnO 、 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 等锡类催化剂较为常见外, 铝系金属催化剂也可用于催化直接熔融缩聚合成 PLA^[87]。例如, Lee 等^[88]用 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 催化 LA 的直接熔融缩聚, 合成了分子量高达 150600Da 的产物。另外, Florjanczyk 课题组^[89]用乙醇镁或铬、钴、锰的络合物作为催化剂, 通过两步熔融聚合, 制得了分子量高达 35000Da 的 SPLA。

值得注意的是, 金属催化剂, 特别是锡类催化剂的残留, 会降低 PLA 的热稳定性, 而且会使 PLA 材料在生物医药领域的应用受到限制, 所以开发非金属催化剂具有重要的实际意义^[90]。例如, 吴林波课题组^[91]分别用 1,3-丙二磺酸和 1,5-萘二磺酸等磺酸类催化 L-LA 的直接熔融缩聚反应, 所得 PLLA 的失重 5% 分解温度高达 377℃, 与 SnCl_2 催化合成的 PLLA 相比, 分解温度提高了约 80℃, 达到了丙交酯开环聚合合法生产的商业 PLLA 的水平。

此外, 南京大学李弘课题组^[92~94]以对人体无毒的生物源化合物肌酸酐(CR)作为催化剂, 通过直接熔融缩聚法合成 PLLA 和 PDLA(以 PDLA 的合成为例, 其催化机理如图 13 所示), 所得聚合物的 M_w 分别可高达 120000Da 和 100000Da, 全同立构规整度分别达到 96% 和 98%, 最高分解温度为 400℃。

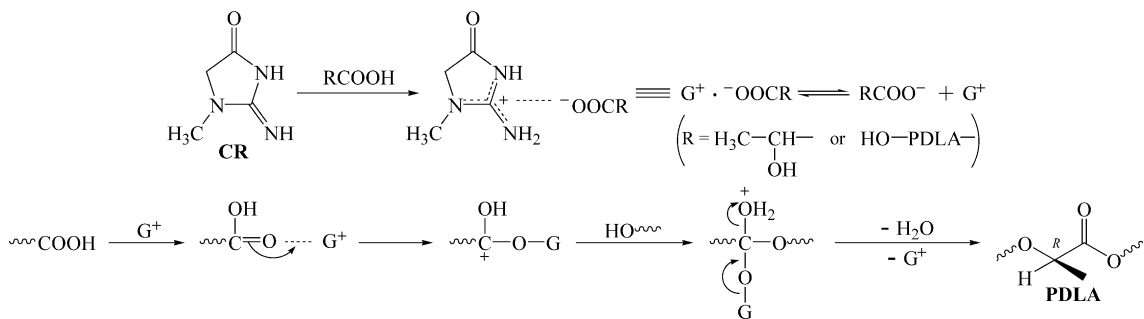


图 13 CR 催化 D-LA 缩聚的可能机理

Figure 13 Possible mechanism of CR catalyzed polycondensation of D-LA

3 直接熔融缩聚法改性聚乳酸的聚合方式

除了改性单体的种类和催化剂体系, 微波加热等聚合方式也是直接熔融法改性聚乳酸过程中的重要影响因素^[9]。例如, Pablo 等^[95]以在香蕉和菠萝发酵废物中提取的乳酸为原料, 在微波辅助加热的条件下, 进行直接熔融缩聚制备了 PLA。与单纯加热聚合相比, 增加微波辅助后, 聚合时间可从 15h 缩短为 4.5h, 反应温度可从 170℃降低到 140℃。所得产物的 M_w 大于 7000Da, 收率大于 90%, 分解温度达到 282℃。由于反应温度的降低, 可减少氧化物的产生, 从而可以提高 PLA 的纯度, 同时还可降低能耗成本。

在国内,四川大学缪培凯等^[96]首次将低能电子束照射技术应用于 PLA 材料的合成改性,先使 PLA 预聚物与 PEG 直接熔融缩聚合成 PLEG,再使 PLEG 分别与三烯丙基氰尿酸酯(TAC)和四烯丙基季戊四醇(TAPE)在低能电子束照射的条件下进行聚合,合成了 PLEG-co-TAC 和 PLEG-co-TAPE 共聚物。测试结果表明,共聚物的拉伸强度可高达 48MPa,并且可通过改变照射剂量来调节共聚物的物理性质。

另外,固相聚合法(SSP)因可有效提高 PLA 的多种性能^[97, 98]广受关注。例如,Pivsa-Art 等^[99]使用 TSA 催化 D-LA 直接熔融缩聚,制备了 PDLA 预聚物,再将 PDLA 预聚物磨成粉末,然后在熔融温度和抽真空的条件下进行 5h 的 SSP,获得了 M_w 为 33300Da、熔融温度高达 177℃ 的 PDLA。随后的放大试验也证明,该工艺在工业化生产 PDLA 方面具有很大的应用潜力^[100]。

各种工艺调整来提升 SSP 效果的研究,也颇受关注。例如,吴林波等^[101, 102]为了提高 PLLA 的 SSP 反应速率和分子量,在 SSP 之前,先使 PLLA 预聚物在 70℃ 下预结晶 60min,再逐步升温到聚合温度,得到了 M_w 大于 200000Da、光学纯度大于 90% 的产物。由于在预结晶步骤中实现了 PLLA 预聚物分子链的良好定向,使链端得到聚集,缩短了反应官能团之间的距离,并有利于水的扩散,故可提高 SSP 速率和 PLLA 分子量。在国外,Ohara^[103]等还更深入地研究了 PLLA 预结晶的结晶度和结晶形态对 PLLA 分子量的影响,同样发现退火样品结晶后导致的分子链定向能提高 PLLA 的最终分子量。

此外,在 SSP 过程中,优化反应环境、促进水分离去也可改善 PLA 的性能。例如,Steinborn 等^[104]在氮气流条件下,通过 SSP 法获得了 M_w 超过 125000Da 的 PLLA,产物的热稳定性很高,分解温度达到了 316℃。这是因为施加惰性气体流可促进副产物的扩散,从而可以提高产物的纯度。

类似地,北京理工大学杨荣杰等^[105]在 SSP 反应体系中加入镁或甲醇镁脱水剂,发现在 SSP 过程中进行的深度脱水对提高分子量有十分重要的作用。测试结果表明,分子量从无脱水剂的 8900Da 提高到 20700Da,显示镁和甲醇镁均有脱水效果,且甲醇镁的脱水效果比镁更好。此外,还发现镁对 PLA 的结晶度影响较小,而甲醇镁则可使 PLA 的结晶度大大降低。

4 总结与展望

总之,直接熔融缩聚法改性 PLA 可在保持其良好性能的前提下,降低 PLA 材料的合成成本,提高其分子量,涉及的技术和方法多种多样。因此,可以预见,随着技术和方法的不断成熟与完善,各种新技术和新方法的复合应用将是提高 PLA 分子量和降低 PLA 成本的关键。

展望未来,从可持续发展的角度考虑,可使用更多的化合物,特别是天然化合物,对 PLA 进行改性,丰富 PLA 共聚物的种类、改善其性能、拓宽其应用,并进一步优化合成工艺(工艺路线、工艺参数、辅助手段、能量给予、后处理等),以提高反应速率和产率,降低生产成本,促进其工业化。

参考文献:

- [1] Przybytek A, Sienkiewicz M, Kucinska-Lipka J, Janik H. Ind Crop Prod, 2018, 122: 375~383.
- [2] Shen M L, Li H L, Yuan M W, Jiang L, Zheng X Y, Zhang S, Yuan M L. Int J Biol Macromol, 2018, 116: 354~363.
- [3] Farah S, Anderson D G, Langer R. Adv Drug Deliver Rev, 2016, 107: 367~392.
- [4] Thompson S M, Fung S, Wood D G. Am J Sport Med, 2016, 44(1): 113~117.
- [5] Phupoksakul T, Leuangsuksak M, Somwangthanaroj A, Tananuwoong K, Janjarasskul T. J Sci Food Agr, 2018, 97(10): 3365~3373.
- [6] Cameron D J A, Shaver M P. Chem Soc Rev, 2011, 40(3): 1761~1776.
- [7] Qi M, Dong Q, Wang D W, Byers J A. J Am Chem Soc, 2018, 140(17): 5686~5690.
- [8] Maharana T, Mohanty B, Negi Y S. Prog Polym Sci, 2009, 34(1): 99~124.
- [9] 汪朝阳, 赵海军, 侯晓娜, 罗玉芬, 宋秀美. 高分子材料科学与工程, 2009, 25(3): 162~165.
- [10] 罗时荷, 汪朝阳, 杨丽庭, 叶瑞荣, 洪文坤. 高分子通报, 2011, 1: 7~14.
- [11] Ding J, Chen S C, Wang X L, Wang Y Z. Ind Eng Chem Res, 2011, 50(15): 9123~9130.

- [12] Hua S, Chen F, Yang M B. RSC Adv, 2016, 6(3): 1973~1983.
- [13] 华筭, 陈凤, 王捍卿, 刘正英, 杨伟, 杨鸣波. 高分子学报, 2016, (8): 1136~1144.
- [14] 林雅铃, 吴敏儿, 邱艳舞, 张安强. 高分子材料科学与工程, 2013, 29(11): 67~70.
- [15] Lin Y L, Zhang A Q, Wang L S. J Appl Polym Sci, 2012, 124(6): 4496~4501.
- [16] Wang B T, Zhang Y, Song P A, Guo Z H, Cheng J, Fang Z P. Chinese J Polym Sci, 2010, 28(3): 405~415.
- [17] Inkinen S, Nobes G A, Sodergard A. J Appl Polym Sci, 2011, 119(5): 2602~2610.
- [18] 罗玉芬, 汪朝阳, 宋秀美, 毛郑州, 赵海军. 合成化学, 2008, 16(2): 166~169.
- [19] Mao C X, Luo S H, Wang Q F, Xiong J F, Wang Z Y. Des Monomers Polym, 2012, 15(6): 575~586.
- [20] Mao C X, Luo S H, Wang Q F, Xiong J F, Wang Z Y. J Appl Polym Sci, 2012, 125(2): E339~E346.
- [21] 汪朝阳, 毛超旭. 一种固体薄荷型香料的制备方法, ZL 201010564307. 6[P]. 2011.
- [22] Luo S H, Wang Z Y, Mao C X, Huo J P. J Polym Res, 2011, 18(6): 2093~2102.
- [23] 罗玉芬, 汪朝阳, 宋秀美, 毛郑州. 化学进展, 2008, 20(10): 1579~1586.
- [24] Luo Y F, Wang Z Y, Ye R R, Luo S H, Yang L T. J Appl Polym Sci, 2011, 119(4): 1883~1888.
- [25] Wang Z Y, Hong W K, Luo Y F, Wang Q F, Xiao X. Adv Mater Res, 2011, 152~153: 1301~1304.
- [26] Luo S H, Wang Q F, Xiong J F, Wang Z Y. J Polym Res, 2012, 19(9): 9962.
- [27] Luo S H, Wang Z Y, Huang D N, Mao C X, Xiong J F. Appl Mechan Mater, 2011, 80~81: 370~374.
- [28] 罗时荷, 景乐, 王群芳, 吴静柔, 吴浩, 郭丹曼, 全丽娇, 汪朝阳. 高分子通报, 2018, (2): 9~21.
- [29] 景乐, 罗时荷, 全丽娇, 郭丹曼, 吴浩, 吴静柔, 王群芳, 汪朝阳. 高分子通报, 2018, (7): 101~112.
- [30] Luo S H, Wu Y C, Cao L, Wang Q F, Chen S X, Hao Z F, Jing L, Wang Z Y. J Polym Sci Pol Chem, 2017, 8(45): 7009~7016.
- [31] Wang Z Y, Luo Y F, Ye R R, Song X M. J Polym Res, 2011, 18(4): 499~508.
- [32] Kucharczyk P, Zednik J, Sedlarik V. Macromol Res, 2017, 25(2): 180~189.
- [33] Bishai M, De S, Banerjee R. Food Sci Biotechnol, 2013, 22(1): 73~77.
- [34] Wang Z Y, Zhao Y M, Wang F, Wang J. J Appl Polym Sci, 2006, 99(1): 244~252.
- [35] Yin H, Wang R, Ge H, Zhang X Q, Zhu Z G. J Appl Polym Sci, 2015, 132(9): 41566/1~6.
- [36] Tsuji H, Kikkawa K, Arakawa Y. Polym J, 2018, 50(11): 1079~1088.
- [37] Yang F, Song F L, Pan Y F, Wang Z Y, Yang Y Q, Zhao Y M, Liang S Z, Zhang Y M. J Microencapsul, 2010, 27(2): 133~141.
- [38] Malathi S, Balasubramanian S. J Biomed Nanotechnol, 2011, 7(1): 150~151.
- [39] Malathi S, Nandhakumar P, Pandiyan, V, Pandiyan V, Webster T J, Balasubramanian S. Int J Nanomed, 2015, 10: 2207~2218.
- [40] Saravanan S, Malathi S, Sesh P S L, Selvasubramanian S, Balasubramanian S, Pandiyan V. Int J Biol Macromol, 2017, 95: 1190~1198.
- [41] Sampath M, Lakra R, Korrapati P, Balasubramanian S. Colloid Surface B, 2014, 117: 128~134.
- [42] Wang Z Y, Zhao Y M, Wang F. J Appl Polym Sci, 2006, 102(1): 577~587.
- [43] Gajendiran M, Divakar S, Raaman N, Balasubramanian S. Curr Drug Deliv, 2013, 10(6): 722~731.
- [44] Gajendiran M, Yousuf S M J, Elangovan V, Balasubramanian S. J Mater C, 2014, 2(4): 418~427.
- [45] Gajendiran M, Balashanmugam P, Kalaichelvan P T, Balasubramanian S. Mater Res Express, 2016, 3(6): 065401.
- [46] Wang F, Liu X X, Yuan J, Yang S Q, Li Y Q, Gao Q W. J Biomater Appl, 2016, 31(4): 544~552.
- [47] Tsuji H, Sobue T. Polymer, 2015, 72: 202~211.
- [48] Shi D J, Hua J T, Zhang L, Chen M Q. Polymers, 2015, 7(3): 468~483.
- [49] Wright C, Banerjee A, Yan X, Storms-Miller W K, Pugh C. Macromolecules, 2016, 49(6): 2028~2038.
- [50] Xie J X, Song Y, Zhao S. Adv Mater Res, 2013, 739: 3~6.
- [51] Kucharczyk P, Poljansek I, Sedlarik V, Kasparkova V, Salakova A, Drbohlav J, Cvelbar U, Saha P. J Appl Polym Sci, 2011, 122(2): 1275~1285.
- [52] Wang Z Y, Zhao H J, Wang Q F, Ye R R. J Appl Polym Sci, 2010, 117(3): 1405~1415.
- [53] Lu D D, Duan P X, Liu T, Li J, Li T E, Lei Z Q. Polym Int, 2014, 63(2): 244~251.
- [54] 华金婷, 施冬健, 东为富, 陈明清. 高分子材料科学与工程, 2015, 31(11): 35~39.
- [55] Li J, Jiang Z Q, Wang Z B, Chen P, Li Y, Zhou J, Liu J, Wang Y Z, Gu Q. Polym Degrad Stabil, 2011, 96(5): 991~999.
- [56] Supthanyakul R, Kaabuuathong N, Chirachanchai S. Polymer, 2016, 105: 1~9.
- [57] Hu X R, Kang H L, Zhang L Q. J Polym Sci Pol Chem, 2015, 6(47): 8112~8123.
- [58] Xiong J F, Luo S H, Wang Q F, Wang Z Y, Qi J. Des Monomers Polym, 2013, 16(4): 389~397.
- [59] 毛郑州, 吴彦城, 汪朝阳. 化工新型材料, 2018, 46(4): 43~46.

- [60] 毛郑州,吴彦城,汪朝阳. 化工新型材料, 2018, 46(11): 31~34.
- [61] Xiong J F, Wang Q F, Peng P, Shi J, Wang Z Y, Yang C L. J Appl Polym Sci, 2014, 131(10): 40275.
- [62] Xiong J F, Huo J P, Peng P, Wang Z Y. Adv Mater Res, 2013, 781/784: 479~482.
- [63] 彭湃,熊金锋,李豹,莫广珍,陈任宏,汪朝阳. 有机化学, 2013, 33(9): 1891~1899.
- [64] Mo G Z, Wu Y C, Hao Z F, Luo Q F, Liang X Y, Guan L T, Wang Z Y. Des Monomers Polym, 2015, 18(6): 536~544.
- [65] Wang Z Y, Hou X N, Mao Z Z, Ye R R, Mo Y Q, David E Finlow. Iran Polym J, 2008, 17(10): 791~798.
- [66] Ye R R, Wang Z Y, Luo S H, Yang L T, Xiao X. J Appl Polym Sci, 2011, 121(1): 420~426.
- [67] Ye R R, Wang Z Y, Wang Q F, Yang K, Luo S H. J Appl Polym Sci, 2011, 121(6): 3662~3668.
- [68] Ye R R, Wang Z Y, Yang K, Luo S H. Des Monomers Polym, 2010, 13(5): 415~426.
- [69] 白晓丹,樊国栋,李甜甜. 功能材料, 2012, 43 (6): 681~687.
- [70] Bai X D, Fan G D, Li T T, Lin Z Y. Int J Polym Anal Ch, 2012, 17(5): 333~344.
- [71] Jihen M, Slim S, Christelle D, Souhir A, Rachid E G. J Macromol Sci A, 2015, 52(12): 1002~1008.
- [72] Zhao X P, Ding Z, Zhang Y J, Wang Y X, Peng S X. E-Polymers, 2018, 18(1): 97~104.
- [73] Ge Y P, Yuan D, Luo Z L, Wang B B. Express Polym Lett, 2014, 8(1): 50~54.
- [74] Chaiyut N, Jenjaka T, Buasri A. Chiang Mai J Sci, 2011, 38(4): 619~624.
- [75] Rahaman M H, Tsuji H. Macromol React Eng, 2012, 6(11): 446~457.
- [76] Yoshimura Y, Nojiri M, Arimoto M, Ishimoto K, Aso Y, Ohara H, Yamane H, Kobayashi S. Polymer, 2016, 90: 342~350.
- [77] Khan G M, Arifuzzaman T M, Shamsulalam M. J Polym Mater, 2013, 30(4): 397~410.
- [78] Liang Y Q, Xiao L, Li Y M, Zhai Y L, Xie C P, Deng L D, Dong A J. J Biomat Sci-Polym E, 2011, 22(4~6): 701~715.
- [79] 汪朝阳,赵耀明,王凌. 合成化学, 2003, (2): 106~110.
- [80] Ramirez-Herrera C A, Flores-Vela A I, Torres-Huerta A M, Dominguez-Crespo M A, Palma-Ramirez D. J Mater Sci, 2018, 53 (15): 10846~10871.
- [81] Bai Y L, Xu H, Mao Z P. Adv Mater Res, 2011, 150~151:1466~1469.
- [82] Katiyar V, Nanavati H. Polym Composite, 2011, 32(3): 497~509.
- [83] Li D L, Liu G T, Wang L H, Shen Y L. Polym Bull, 2011, 67(8): 1529~1538.
- [84] Li Y H, Sun X Z. Biomacromolecules, 2010, 11(7): 1847~1855.
- [85] Ma Z Q, Wu L B, Peng B. J Appl Polym Sci, 2012, 124(5): 3980~3987.
- [86] Li Y H, Chen C H, Li J, Sun X Z. Polymer, 2011, 52(11): 2367~2375.
- [87] Nagarajan S, Tsibouklis J, Reddy B, Siva R. Iran Polym J, 2011, 20(6): 523~533.
- [88] Lee H W, Insyani R, Prasetyo D, Prajitno H, Sitompul J. J Eng Technol Sci, 2015, 47(4): 364~373.
- [89] Frydrych A, Florjanczyk Z, Kundys A, Plichta A. Mol Cryst Liq Cryst, 2014, 603(1): 89~98.
- [90] Sedlarik V, Kucharczyk P, Kasparkova V, Drbohlav J, Salakova A, Saha P. J Appl Polym Sci, 2010, 116(3): 1597~1602.
- [91] Peng Bo, Xu Y T, Hu J J, Bu Z Y, Wu L B, Li B G. Polym Degrad Stabil, 2013, 98(9): 1784~1789.
- [92] Jiang W, Huang W, Li H. Polymer, 2012, 53(24): 5476~5479.
- [93] Huang W, Cheng N, Qi Y B, Zhang T R, Jiang W, Li H, Zhang Q X. Polymer, 2014, 55(6): 1491~1496.
- [94] 王子羽,何文文,李弘. 高分子学报, 2018, (7): 786~796.
- [95] Jimenez-Bonilla P, Salas-Arias J, Esquivel M, Vega-Baudrit J R. J Polym Environ, 2014, 22(3): 393~397.
- [96] Miao P K, Wu D M, Zhao C E, Xu G L, Zeng K, Wang Y P, Fu Q, Yang G. E-Polymers, 2010; 006.
- [97] Steinborn-Rogulska I, Rokicki G. Polimery-W, 2013, 58(2): 85~92.
- [98] Chen D K, Li J, Ren J. J Polym Environ, 2011, 19(3): 574~581.
- [99] Pivsa-Art S, Tong-Ngok T, Junngam S, Wongpajan R, Pivsa-Art W. Energy Procedia, 2013, 34: 604~609.
- [100] Pivsa-Art S, Niamlang S, Pivsa-Art W, Pavasupree S, Ishimoto K, Ohara H. Adv Mater Res, 2012, 418~420: 1301~1306.
- [101] Peng B, Hou H B, Song F C, Wu L B. Ind Eng Chem Res, 2012, 51(14): 5190~5196.
- [102] Song F, Wu L B. J Appl Polym Sci, 2011, 120(5): 2780~2785.
- [103] Takenaka M, Kimura Y, Ohara H. Polymer, 2017, 126: 133~140.
- [104] Steinborn-Rogulska I, Parzuchowski P, Rokicki G. J Polym Sci Pol Chem, 2014, 5(18): 5412~5422.
- [105] Yin M Y, Yang R J, Li D H. Appl Mechan Mater, 2014, 456: 525~528.

Research Progress in Modification of Polylactic Acid by Direct Melt Polycondensation

LIN Jian-yun¹, LUO Shi-he^{1,2*}, YANG Li-ting¹, WANG Neng¹, WU Xin-yan¹,
CHEN Lei¹, WANG Zhao-yang^{1,2*}

(1. *School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;*

2. *Key Lab of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province (South China University of Technology), Guangzhou 510640, China)*

Abstract: Polylactic acid (PLA) has good biodegradability and biocompatibility, and is widely used in many fields. Modifying PLA by direct melt polycondensation (DMP) is an environmental and efficient way to prepare high-performance PLA, which has potential industrial application value. In this paper, the research progress on the modification of PLA by DMP at home and abroad since 2010 has been reviewed from the aspects of modifying substances, catalyst types and polymerization ways in DMP. It is also pointed out that the research direction of industrial application based on sustainable development is worthy of attention in the future.

Key words: Polylactic acid; Modification; Direct melt polycondensation; Solid state polycondensation