

基于丙交酯衍生物的聚酯高分子的合成研究进展

裴媛媛, 文 韬*

(华南理工大学分子科学与工程学院, 华南软物质科学与技术高等研究院, 广东省功能与智能杂化材料与器件重点实验室, 广州 510640)

摘要:聚乳酸具有良好的生物相容性和生物可降解性, 在众多领域有着广泛的应用。但是, 聚乳酸自身的耐热性较差, 且化学改性较为困难, 难以进行功能化。近年来, 研究者围绕着聚乳酸的化学改性及功能化开展了大量研究。特别地, 通过对聚乳酸的合成单体——丙交酯的设计和修饰, 可以得到具有不同结构的内酯类单体, 进而通过开环聚合得到具有特定侧链结构的“类聚乳酸”。这类高分子在保留了聚乳酸可生物降解性和生物相容性的同时, 往往具有更加优异的耐热性能以及可拓展的功能性。本综述介绍了两类制备“类聚乳酸”的方法: 直接化学改性及丙交酯衍生物开环聚合, 并对已有的“类聚乳酸”材料的合成及应用进行了梳理。

关键词:聚乳酸; 丙交酯; 聚酯; 化学改性; 官能团化

引言

近年来, 人们对环境保护问题日益重视, 不可降解的石油基高分子材料带来的环境污染已经成为亟待解决的全球性问题^[1]。与传统的石油基聚合物相比, 生物基高分子能被自然界中的微生物降解, 是一类对环境友好材料^[2]。因此, 具有可生物降解和可生物再生的材料受到人们的广泛关注^[3, 4]。聚乳酸 [Poly(lactic acid), PLA] 是世界范围内年产量最大的可生物降解高分子^[5], 聚乳酸的主要优点为: (1) 在自然条件下可完全降解, 最终生成二氧化碳和水, 对环境的污染相比其它材料少^[6]; (2) 具有良好的生物相容性, 其在体内代谢的最终产物也是二氧化碳和水, 不会对人体造成伤害^[7~9]; (3) 加工方便, 机械性能及物理性能良好, 可与某些石油基高分子相媲美^[10, 11]。因此, 聚乳酸在众多领域均有着重要应用, 例如, 包装及织物^[12~14]、药物载体^[15]、免拆型手术缝合线^[16~18]、一次性输液用具等^[19, 20]。

聚乳酸的合成主要有两种途径: 乳酸单体直接缩聚^[21], 以及丙交酯(乳酸的环状二酯)的开环聚合^[22, 23](见图 1)。由于乳酸直接缩聚的反应后期体系黏度会急剧上升, 所以难以得到高分子量的聚乳酸, 故在实际生产中主要采取第二种途径^[24, 25]。根据丙交酯中手性碳的构型, 可将其分为左旋丙交酯(L-lactide)、右旋丙交酯(D-lactide)、外消旋丙交酯(D, L-lactide)以及内消旋丙交酯(meso-lactide)^[23, 26]。由 L-和 D-丙交酯聚合而成的聚乳酸分别称为聚(L-乳酸) [poly(L-lactide), PLLA] 和聚(D-乳酸) [poly(D-lactide), PDLA]; 由两种对映异构体的随机序列组成的外消旋高分子则称为聚(D, L-乳酸) (PDLLA)。

尽管聚乳酸是目前产量最大的可生物降解高分子, 但仍有一些不足之处: (1) 韧性较差, 断裂伸长率小于 10%^[27~29]; (2) 由于聚合物中含有大量的酯基, 表面疏水性强, 影响了它的生物相容性以及细胞的亲和能力^[30, 31]; (3) 聚乳酸通过骨架酯基的水解而降解, 其降解速率取决于聚乳酸的结晶度、分子量、分子量分布、形貌等^[32, 33], 通常在自然条件下降解速度较慢, 降解周期也难以控制。因此, 对聚乳酸的改

10.14028/j.cnki.1003-3726.2022.01.005

收稿: 2020-11-19; 修回: 2021-08-02;

基金项目: 国家自然科学基金 (21803020), 广东省自然科学基金 (2021A1515010087), 中央高校基本科研业务费 (2020ZYGXZR002, 2020ZYGXZR064);

作者简介: 裴媛媛 (1997-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向是手性高分子功能材料;

* 通讯联系人: 文韬, E-mail: twen@scut.edu.cn.

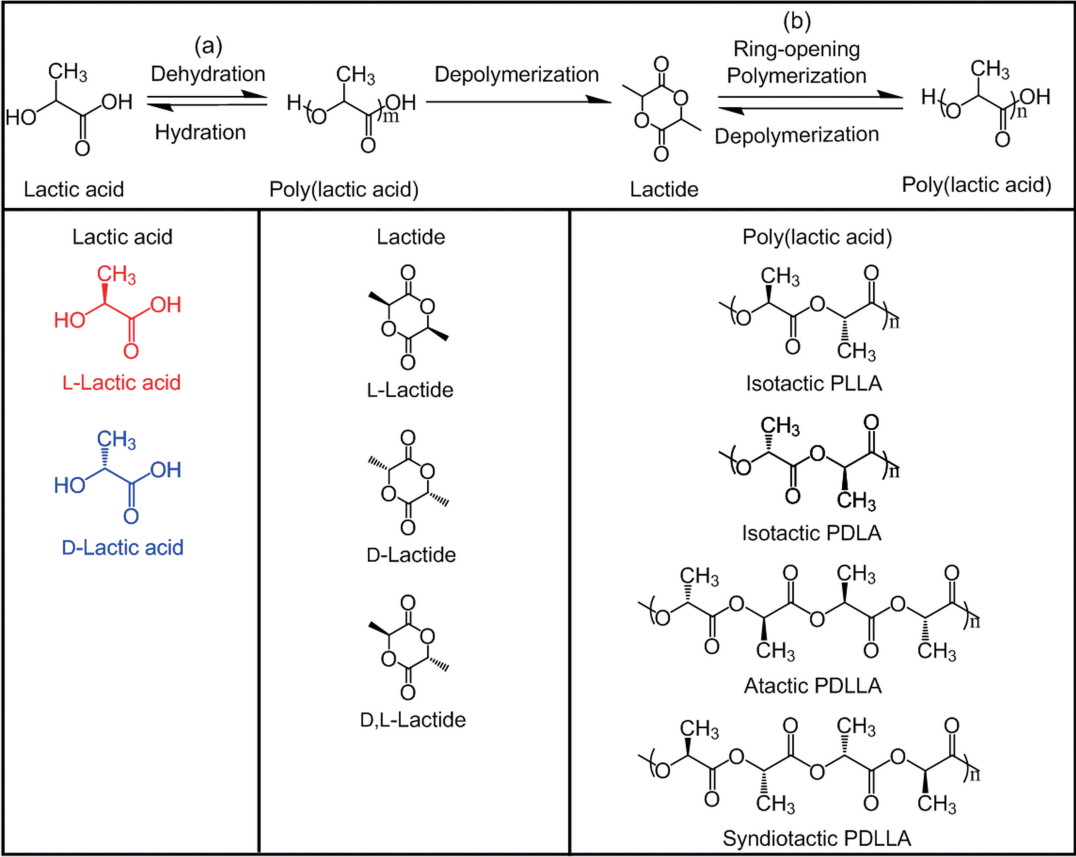


图 1 聚乳酸的合成途径:(a) 乳酸的直接缩聚,(b) 丙交酯的开环聚合,以及具有不同立体结构的乳酸,丙交酯和聚乳酸^[37]
Figure 1 The way to synthesize polylactic acid: (a) direct polycondensation of lactic acid,
(b) ROP of lactide and the stereoisomers of lactic acid, lactide and PLA^[37]

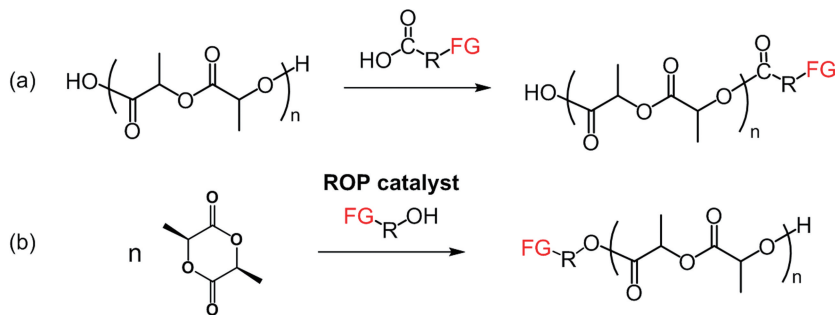
性可以提高其各方面的性能,满足不同的需求,具有显著的研究价值。

对聚乳酸的化学改性有两种途径:直接对聚乳酸进行化学修饰,以及通过改性的单体进行聚合。由于聚乳酸主链及侧链上缺少可以反应的活性位点,直接对其进行修饰较为困难^[34~36]。因此,对聚乳酸的修饰及官能化往往需要从丙交酯的修饰入手,进而通过开环聚合得到“类聚乳酸”高分子。“类聚乳酸”高分子不仅可以保留聚乳酸的可生物降解性和生物相容性,同时又可以表现出某些优于聚乳酸的特性,在提升材料性能的同时,提供了合成功能性生物基高分子的途径。本综述将分别介绍上述这两种对聚乳酸进行化学改性的策略。

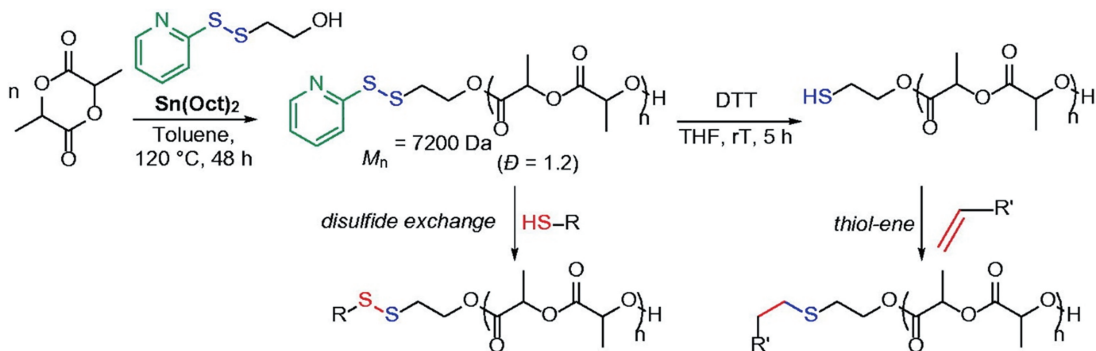
1 直接对聚乳酸进行改性

对聚乳酸直接进行修饰有两种选择:端基修饰^[38, 39]和主链修饰^[40~43]。聚乳酸的链端可用于引入官能团(FG)。具有反应性端基的聚乳酸可用作大分子单体,用于进一步的后聚合改性,共聚或交联反应。该官能化策略是通过封端反应(见图 2a)和/或通过使用功能性引发剂进行聚合(见图 2b)来完成的^[44]。

硫醇化学反应在聚合物科学中起着重要作用,目前研究人员已开发出多种方法来获得链端硫醇官能化的聚乳酸。由于硫醇基团可以进行多种反应,将这些反应性官能团引入脂族聚酯主链中增加了操纵大分子链的可能性,从而赋予聚合物新的功能和特性。它们可用于将生物活性标签附着在高分子材料上,并用于制造交联氧化还原反应载体,这种载体通常在血液中稳定,在细胞内也可降解^[45]。以含吡啶二硫基物质为引发剂,辛酸亚锡 Sn(Oct)₂ 作为催化剂,对丙交酯单体进行开环聚合,可以合成二硫键末端官

图 2 聚乳酸链端官能化的一般策略^[44]Figure 2 General strategy for the functionalization of polylactic acid chain ends^[44]

能化的聚乳酸(见图 3)^[46]。尽管聚合温度高且反应时间长,但是吡啶基二硫化物基团没有受到影响,可以用于进一步的链端修饰。

图 3 吡啶基二硫键末端官能化的 PLA 的合成^[46]Figure 3 Synthesis of pyridyl disulfide chain-end functionalized PLA^[46]

Jędrzkiewicz 等^[47]通过使用新型氨基酚酸镁或锌配位化合物,将着色物质引入为聚丙交酯(PLA)的端基,制备出了聚丙交酯-染料共轭物(见图 4)。该聚丙交酯-染料共轭物由具有精确长度的 PLA 链和以受控方式获得的染料端基组成,为合成彩色 PLA 提供了可能。与传统的物理染色系统相比,以这种方式获得的产品由于不会出现染料迁移的不利现象,织物颜色稳定,染色的持续时间要长得多。此外还可以通过单体与引发剂的初始比例以及未染色的 PLA 的共混来精确地调节聚合物的颜色强度。

Beuille 等^[48]研究了利用“自由基卤化反应(free-radical halogenation)”对聚乳酸进行修饰的方法(见图 5)。研究表明,溶液中的自由基卤化具有区域选择性,只能对高分子末端的单元进行卤化。对于具有较高分子量的聚乳酸而言,链末端的改性对于整体性能的影响有限。但是,这种方法的确为聚乳酸进行二次扩链提供了一种可能的途径。

相较链末端修饰而言,对聚乳酸主链的修饰更有可能对整体性能带来更为显著的影响^[49~51]。除了主链的酯键之外,聚乳酸重复单元中活性最高的位点是具有弱酸性的 α -质子。因此,一种可能的途径是通过大位阻的强碱(如二异丙基氨基化锂, LDA),在羰基的 α 位上形成碳负离子位点。这些碳负离子位点可以进一步与亲电试剂反应,将官能团连接到聚乳酸链上^[52, 53]。这种途径可被称为“阴离子活化(anionic activation)”(见图 6)。通过阴离子活化对聚乳酸的修饰还可分为“本体改性”和“表面改性”^[54~56]。这两种方法的一般步骤如下:首先,通过非亲核性强碱移除主链上的 α -质子,形成聚合物阴离子,然后添加相应的亲电试剂进行反应。该反应的主要缺点是从高分子阴离子产生的“回咬(back-biting)”会一定程度地影响聚合物链,使聚合物的分子量降低。如果考虑到这一问题,只进行表面改性则可以避免聚合物本体发生显著的整体性降解。

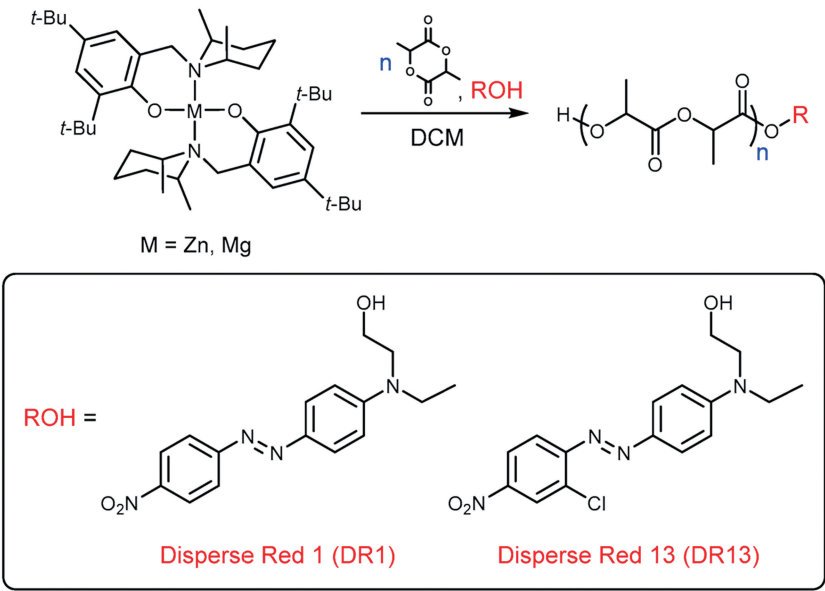


图 4 镁/锌络合物存在下丙交酯“染料引发的聚合”的一般方案^[47]

Figure 4 General scheme for “dye-initiated polymerization” of L-LA (lactide) in the presence of magnesium/zinc complexes^[47]

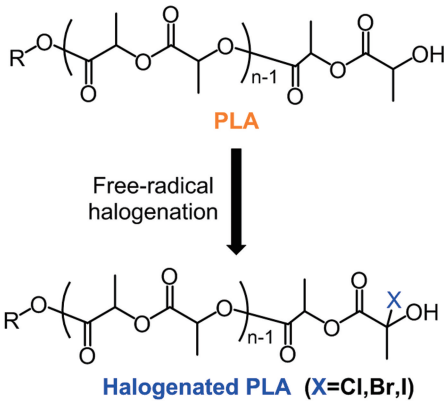


图 5 对聚乳酸进行末端溴化的方法^[48]

Figure 5 Synthesis of brominated poly(lactide)^[48]

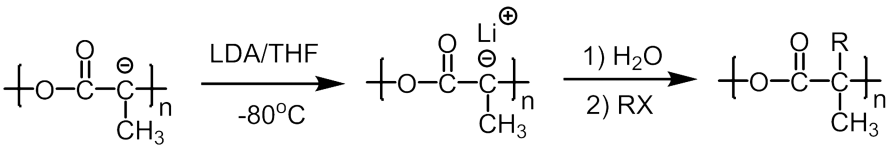


图 6 通过阴离子途径对 PLA 进行化学修饰

Figure 6 Chemical modification of PMA *via* anionic route

在此基础上,Longo 等^[57]分两步合成了具有预定结构和组成的接枝 PLLA 共聚物,首先通过自由基接枝沿 c-PLLA 主链引入官能团(IAH),然后通过 PLLA_{4k} 末端羟基的亲核攻击,将预合成的 PLLA_{4k} 作为侧链共价键合到主链上。合成路线如图 7 所示。与具有相同组成的二元共混物相比,接枝共聚物显示出更高的球晶生长速率,作者从分子成核的角度讨论了短支链在促进晶体成核和生长中所起的作用。共混和接枝共聚物的结晶都是由短的立体规则序列引起的,在共混物中,一旦形成了

由立构规整的低聚物形成的晶核,每个长的 PLLA 链必须连接到正在生长的晶体上(“分子成核”),然后进行链排序才能使得晶体生长。而在接枝共聚物中,晶核由化学键合到长 PLLA 主链的短侧链制成,而后者已经连接到晶体表面,因此不需要分子成核步骤进行后续晶体生长,使得接枝共聚物具有更快的球晶生长速率。此外,由于玻璃化转变几乎不受链结构和组成的影响,因此通过向配方中添加特定组分,即通过添加增塑剂以及除成核剂及其它特定添加剂之外,可以获得更快的结晶速度,是改善 PLLA 不良结晶动力学的有效方法。

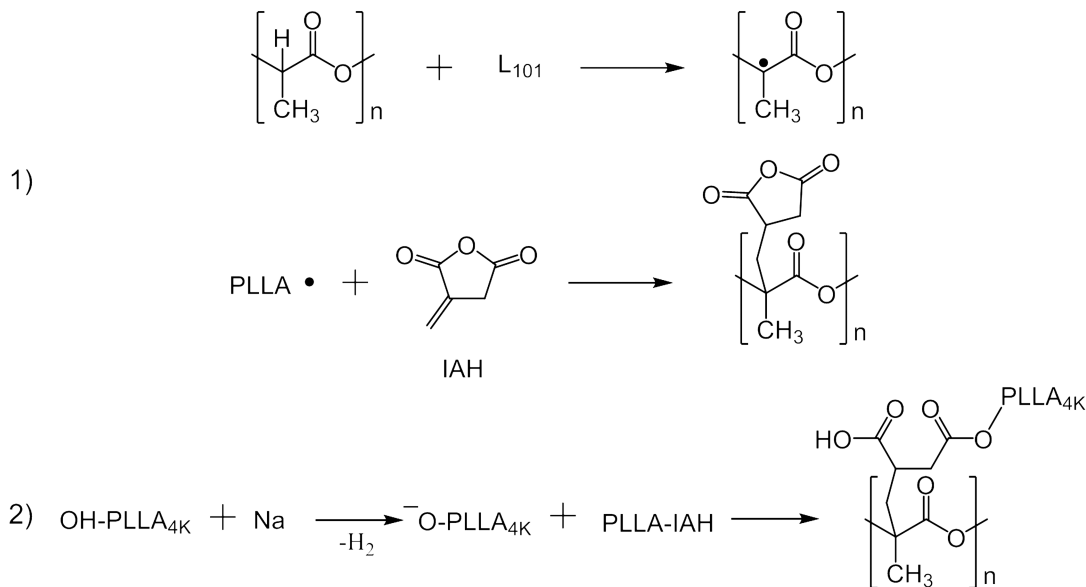


图 7 合成 PLLA-g-PLLA_{4k} 的路线^[57]

Figure 7 Synthetic route to PLLA-g-PLLA_{4k}^[57]

Kalelkar 等^[58]通过自由基溴化实现 PLA 的直接官能化,以实现沿聚合物主链多达 10% 重复单元的取代,同时使聚酯主链的裂解量最小化。溴化聚乳酸(Br-PLA)可以作为多位大分子引发剂,用于甲基丙烯酸甲酯和低聚(乙二醇)甲基丙烯酸甲酯(OEGMA)的原子转移自由基聚合(ATRP),从而提供两亲的刷接枝共聚物 PLA-g-POEGMA,合成方法如图 8 所示。两亲刷状共聚物可自组装形成直径小于 100nm 的颗粒,而无需任何其它稳定剂或表面活性剂,因此无需进行其它纯化步骤。纳米粒子在缓冲液和血清条件下表现出良好的姜黄素和染料分子摄取和释放,对哺乳动物细胞的毒性可忽略不计。因此,这些纳米颗粒有望作为疏水性药物和显像剂的静脉内输送的载体。此外,与三嵌段 POEGMA-PLA-POEGMA^[59]相比,PLA-g-POEGMA 的临界胶束浓度(CMC)较低,这为通过改变三组分的相对数量和链长来形成单一聚合物链纳米颗粒的 PLA 共聚物提供了一种思路。

Ponsart 等^[60]制备了带有同位素标记和荧光标记的聚乳酸。该方法是利用 LDA 活化聚乳酸链,进而用放射性氟原子或荧光染料对聚合物进行标记(见图 9)。该方法具有非常广泛的应用前景,可在体外和体内监测聚乳酸的降解过程,还可用于标记其它的脂肪族聚酯。

但是,通过上述的“阴离子活化”策略对聚乳酸进行改性时,无法避免酯键在阴离子的存在下发生断裂,进而降低整体的分子量。因此,对于聚乳酸的改性更多的是通过对丙交酯单体的化学修饰来实现。

2 通过环化反应合成丙交酯衍生物

对丙交酯的修饰可分为两种途径,一种是从 α -羟基酸衍生物出发,合成内脂环^[61~65];另一种则是直接对丙交酯进行修饰。

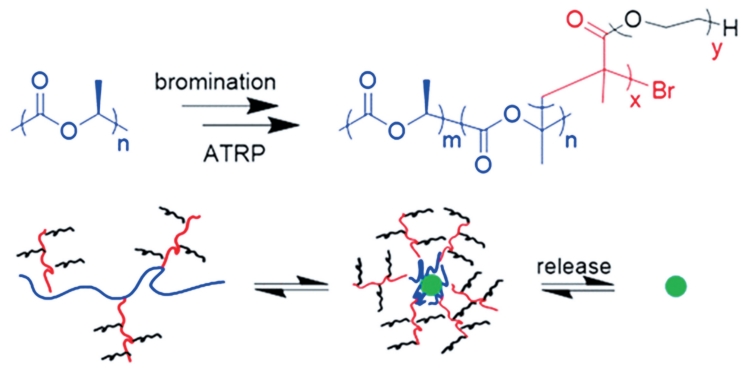


图 8 PLA 的自由基溴化和原子转移自由基聚合^[58]

Figure 8 Radical bromination of PLA and atom-transfer radical polymerization^[58]

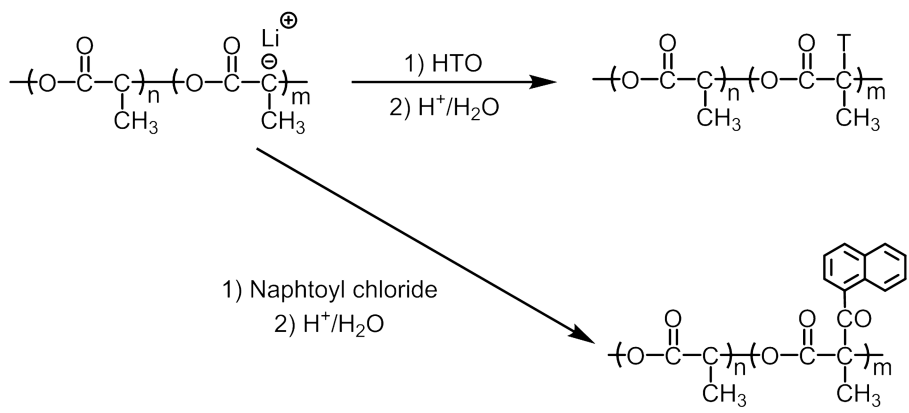


图 9 通过主链修饰合成放射性标记的和荧光标记的聚乳酸过程^[60]

Figure 9 Synthetic route of radio-labeled and fluorescent-labeled PLLA through main chain modification^[60]

2.1 基于 α-羟基酸合成丙交酯衍生物的方法

α-羟基酸（AHA）即羟基位于 α 位（与羧基碳原子直接相连的碳原子）的羧酸。这一类羟基酸活性较高，具有较强的还原性。特别地，两分子的 α-羟基酸可以通过脱水缩合形成内脂结构，为内脂环的开环聚合提供了可能性。常规聚(α-羟基酸)的主要缺点是沿聚合物主链缺乏反应性官能团。因此，需要将各种反应性的官能团（例如，烯烃、烯丙基、炔烃、羧酸、羟基和胺基等）作为聚(α-羟基酸)的侧链来调控其性能。聚合物主链上的功能侧链有助于控制亲水性，调节机械强度，提高降解率，并结合生物活性化合物进行活性靶向^[66]。通过将功能性 AHA 与 α-卤代酰卤或 α-卤代羧酸缩合形成功能性酯，然后使这些酯进行闭环反应，可以制备功能性的环丙内酯^[67]。

Arıcan 等^[68]从 α-羟基酸出发，制备出一种卤化羧酸中间体，再经过闭合环反应，得到氨基功能化的不对称丙交酯单体（见图 10）。之后，作者通过开环聚合合成了基于聚乙二醇（PEG）的功能性二嵌段和三嵌段聚丙交酯，此聚合反应无需溶剂，反应时间较短，具有较高的转化率（高达 96%）和较低的多分散性。在 H₂ 和 Pd/C 催化剂存在下进行共聚物的高效脱保护，从而获得了相应的游离胺官能化的脂肪族聚(α-羟基酸)。作者制备了不同浓度的共聚物悬浮液，以此确定凝胶-溶胶的转变温度和浓度，然后用 1.0% 的抗癌药物负载共聚物凝胶，进行了 20 天的药物释放研究。结果表明，具有保护胺官能团的共聚物比游离胺官能团的共聚物药物释放速度快。这些可生物降解的热敏聚合物适用于局部治疗，可注射于 42℃ 左右的溶胶和冷却到体温后的凝胶。与已知的常规 PEG-PLA 凝胶相比，其水解降解更快（在 30 天内高达 47%），而且共聚物凝胶中紫杉醇的释放更有效（20 天内可达 95%），可以使功能性丙交酯成为递

送载体控制/持续释放药物的首选候选药物。

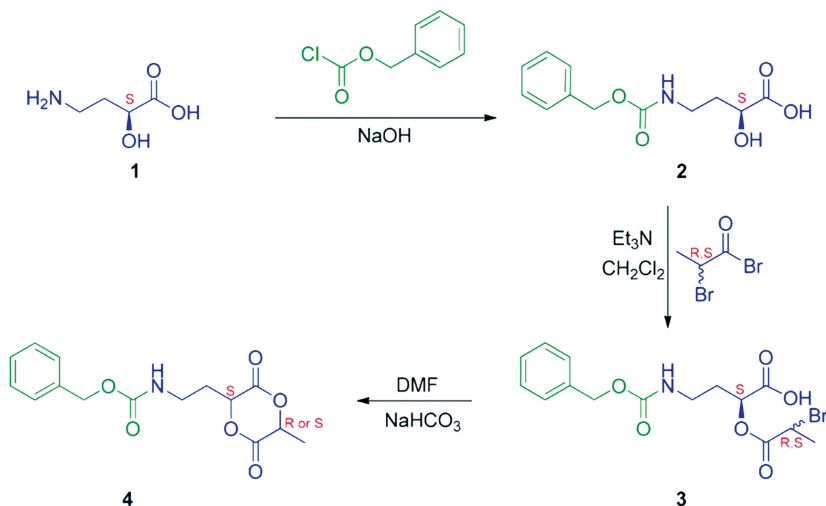


图 10 氨基功能化的不对称丙交酯单体的合成^[68]

Figure 10 Synthesis of asymmetric lactide monomers functionalized with amino groups^[68]

由疏水性 PLA 和亲水性 PEG 嵌段组成的热敏可注射水凝胶已广泛用于局部药物递送系统中。然而,由于具有结晶性,基于 PLA 的共聚物降解速度慢,不适用于短期局部药物递送应用。因此需要开发新的基于聚取代丙交酯的可注射系统,该系统在热凝胶应用中能够表现出理想的结晶度、可降解性和药物释放率。

Lee 等^[66]报道了一种在聚酯主链中具有受控分子量的,由三氟甲基和甲基侧基组成的交替聚丙交酯的合成,合成过程如图 11 所示。在三甲胺的存在下,三氟乳酸与 2-溴丙酰溴反应生成线性溴酸酯,然后经过闭环反应,即可得到氟取代的丙交酯单体。然后以苯甲醇为引发剂,2-乙基己酸锡(II)作为催化剂进行开环聚合,得到氟取代的聚丙交酯衍生物(FPLA),NMR 分析表明,聚合物结构由三氟甲基乳酸和乳酸单元交替组成。此外,作者还制备了 FPLA 和聚乙二醇的两亲嵌段共聚物 FPLA-PEG-FPLA,并在室温下通过动态光散射(DLS)研究了该两亲性嵌段共聚物在水溶液中的分散性,可以观察到,共聚物开始时形成大小不一的胶束颗粒,而随着时间的推移,这些胶束会结合成相对均匀且稳定的颗粒。作为对照实验,PLA-PEG-PLA 嵌段共聚物即使在水中 2 周后,仍未形成均匀或稳定的颗粒或胶束。用透射电子显微镜(TEM)研究共聚物 FPLA-PEG-FPLA 在水中的颗粒的形状和大小,结果表明其在稀水溶液中形成了囊泡或蠕虫状胶束,而由外消旋 PLA 组成的两亲嵌段共聚物在水溶液中形成囊泡或蠕虫状胶束的文章还未见报道,故作者推测 FPLA-PEG-FPLA 中三氟甲基基团增加的疏水性可能有助于形成囊泡或蠕虫状胶束,可用于药物传输。这项研究为氟代可降解聚乳酸及其它聚酯的合成及生物医学应用开辟了新的途径。

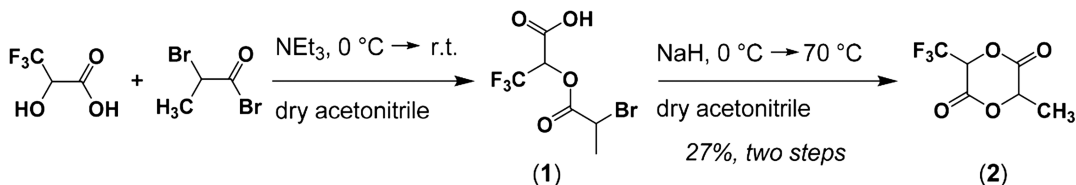


图 11 氟取代丙交酯单体的合成^[66]

Figure 11 Synthesis of fluorine-substituted lactide monomers^[66]

Çetin 等^[69]通过 α -羟基酸 [(S)-2-羟基-4-甲基戊酸]与 2-溴丙酰溴的反应合成了一种新型高活性异

丁基丙交酯单体 (IBL), 如下图 12 所示。然后通过开环聚合反应, 获得了新型的热敏性的 MePEG-PIBL 二嵌段和 PIBL-PEG-PIBL 三嵌段共聚物。结果表明, 基于 PEG 的 PIBL 嵌段共聚物在加热至体温附近时表现出非常好的凝胶-溶胶转变行为, 可用于刺激响应性局部药物递送系统, 而且与常规的 PLA-PEG 共聚物相比, 这些共聚物具有更有效的药物释放能力。此外, 作者还进行了体外细胞毒性试验, 结果表明, 低于 2.0 mg/mL 时, 二嵌段共聚物不会引起细胞毒性, 而三嵌段共聚物在所测试的浓度范围内对两种细胞均无细胞毒性作用。由于这些共聚物的生物降解性、生物相容性和热敏性, 新型抗癌药物负载的 PIBL-PEG 凝胶有望用于局部肿瘤的注射治疗。

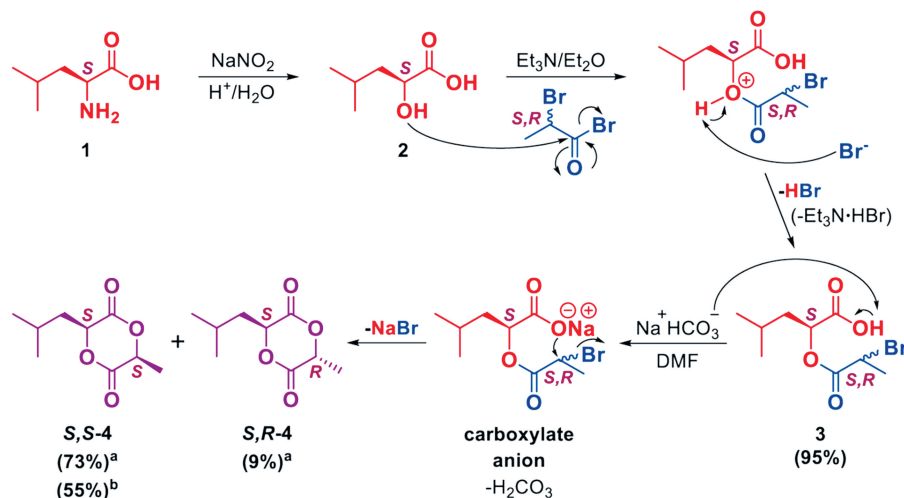


图 12 异丁基丙交酯单体 (IBL) 的合成^[69]

Figure 12 Synthesis of isobutyl lactide monomer (IBL)^[69]

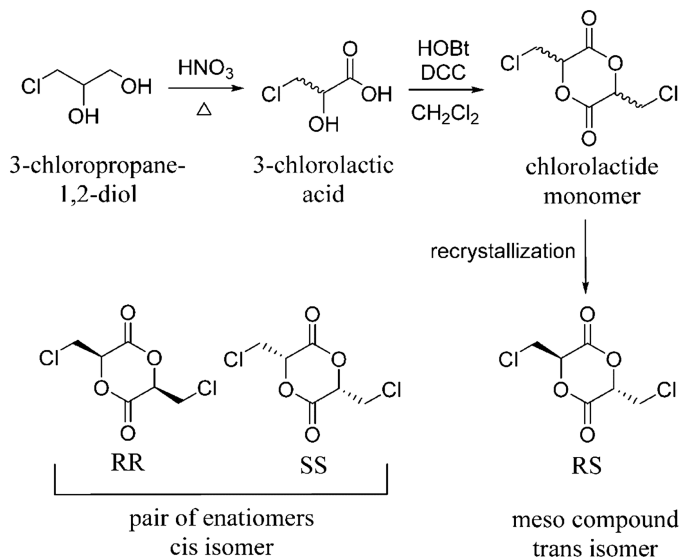
Kalelkar 等^[70]将 3-氯丙烷-1-伯醇选择性地氧化为 3-氯乳酸, 进而合成了环状内酯单体 (见图 13)。由于 3-氯乳酸是外消旋化合物, 因此内酯化反应会形成三种立体异构体。该方法的优点在于, 在合成丙交酯衍生物时不需要高温等较为苛刻的反应条件, 而且每个内脂环上可具有两个官能团。在此基础上, 将内消旋的氯丙交酯与丙交酯共聚, 然后脱去氯化氢即可得到主链上含烯键的共聚物, 即聚(丙交酯-co-亚甲基乙交酯) (Ene-PL), 其中含有亲电子的 α, β -不饱和酯单元。由于主链上的 $C=C$ 可以进一步同硫醇发生反应, 从而为后续通过含硫醇的生物分子进行表面修饰提供了可能性。作者还通过添加硫醇取代的荧光染料来探索其修饰功能性共聚物薄膜表面的潜力, 成功将含硫醇的荧光染料添加到 Ene-PL 薄膜上, 该共聚物有望作为生物材料。

此外, Kalelkar 等^[71]还发展了一种合成带有硫醇取代基的聚丙交酯共聚物的方法。此类硫醇取代的聚乳酸共聚物可作为一种亲核试剂, 通过“点击”化学 (click chemistry) 与缺电子的烯烃发生反应。除了将化学官能团引入聚合物外, 硫醇的引入还可用于调整酯-酰胺共聚物的物理性质。将硫醇取代的聚乳酸定量添加到缺电子的烯烃中, 为其在生物共轭化学 (如马来酰亚胺取代的生物分子) 中的潜在应用提供了基础。此外, 由于该共聚物具有良好的生物相容性和生物可降解性, 扩展了聚乳酸在生物医学中的应用。

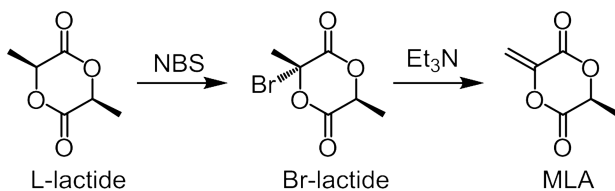
上述方法均涉及到 α -羟基酸衍生物的制备, 然后通过内酯化形成开环聚合所需的环酯。在该类衍生物的制备中, 关环过程需要外界提供能量, 之后在开环聚合过程中释放能量。

2.2 丙交酯的直接化学修饰

1969 年, Scheibelhoffer 等^[72]首先证明了丙交酯可以直接功能化 (见图 14)。首先, 用 *N*-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) 丙交酯进行溴化, 然后在三乙胺 (Et_3N) 的作用下消除 HBr, 即可得到带有双键的内脂单体, 即 3-亚甲基-6-甲基-1,4-二噁烷-2,5-二酮 (亚甲基丙交酯, MLA)。Britner 等^[73]的研究表明, MLA 的反

图 13 氯取代丙交酯单体的合成路线^[70]Figure 13 Monomer synthesis of the chlorine-substituted lactide monomer^[70]

应活性较高,有许多实际的应用和进一步开发的潜力。虽然 MLA 容易进行自由基聚合,但由于亚甲基会与末端醇形成酮而重排,故使用常规催化剂不能使 MLA 进行开环聚合^[74]。

图 14 由 L-丙交酯合成亚甲基丙交酯 (MLA)^[75]Figure 14 Synthesis of methylene lactide (MLA) from L-lactide^[75]

2008 年, Jing 等^[76, 77]从 Scheibelhoffer 设计的路线出发,使用 MLA 作为亲双烯体与双烯体环戊二烯通过 Diels-Alder 反应,构建了新的三环化合物降冰片烯丙交酯 (NL)。特别地, NL 具有两种可能的聚合方式(见图 15a)。一方面,使用 1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (TBD) 作为催化剂,可以实现内酯环的开环聚合。由于具有大尺寸的侧基,该聚合物的玻璃化转变温度 (glass transition temperature, T_g) 约为 113℃, 远高于聚乳酸 (~60℃)。另一方面,利用 Grubbs 催化剂,可以实现降冰片烯的烯烃复分解聚合 (ring-opening metathesis polymerization, ROMP)。此外, NL 也可以与 1,5-环辛二烯 (COD) 进行共聚,然后再将这种具有 3 : 97 (NL : COD) 摩尔比的共聚物与 D, L-丙交酯共聚(见图 15b),结果表明,该三元共聚物的断裂应变、拉伸强度和模量均低于 PLA 均聚物,与 PLA、PCOD 或 PLA-PCOD 二元混合物相比,该聚合物的韧性有了明显的提升。此外, NL 与 1,5-环辛二烯的共聚物的断裂伸长率为 65%, 抗拉强度为 24MPa, 抗拉韧性为 16MJ·m⁻³, 而 PLA 均聚物的这些值分别为 5%、44MPa、2MJ·m⁻³。作者认为,这可能是由于接枝共聚物的存在降低了 PLA 与橡胶相的界面张力,从而增加了它们的界面附着力,进而显著提高了韧性。

2010 年, Fiore 和 Jing 等^[75]对上述工作做了进一步的拓展,探索了环状取代基对 PLA 的 T_g 的影响。MLA 除了可与环戊二烯进行 Diels-Alder 反应外,还可与 1,3-环己二烯和异戊二烯发生 Diels-Alder 反应,进而通过开环聚合得到侧链带有环状结构的聚合物(见图 16)。此外,通过将降冰片烯-丙交酯氢化制备出的饱和降冰片烷-丙交酯衍生物(1-L, 见图 16)也可以进行聚合。通过对这几种相应聚合物的热性

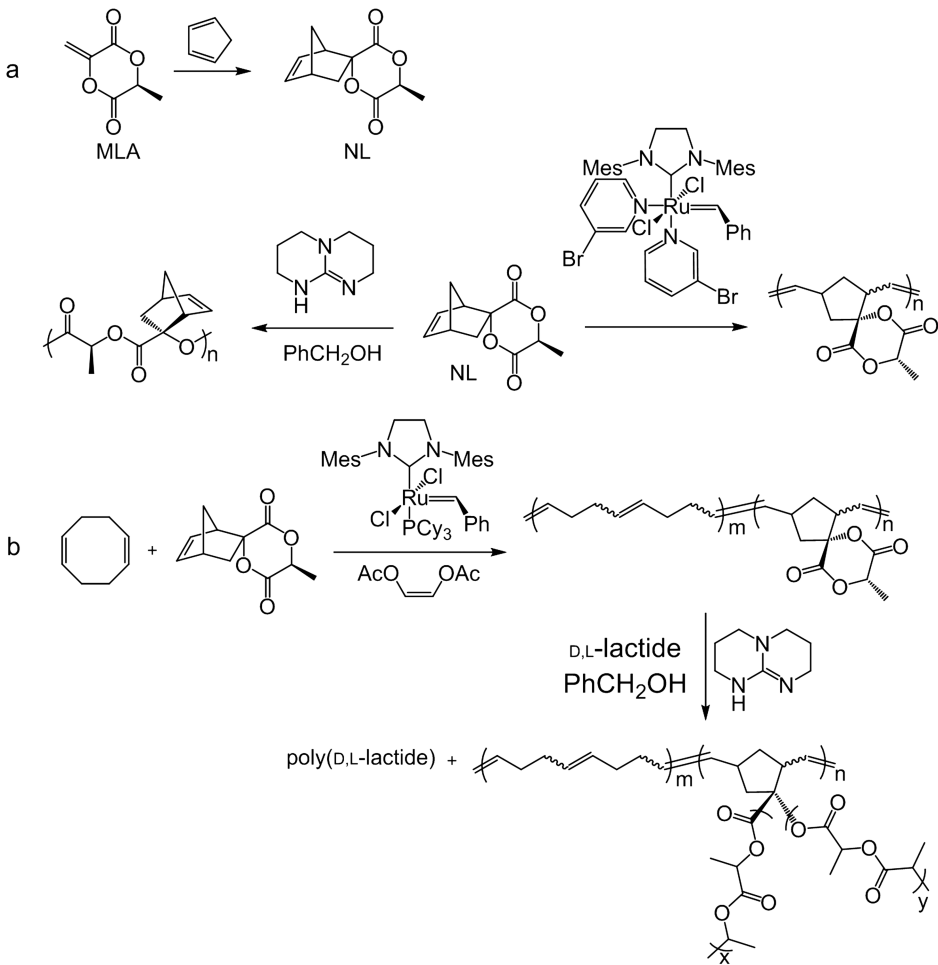


图 15 (a)降冰片烯丙交酯 (NL) 的合成及聚合；(b) 聚乳酸-聚 1,5-环辛二烯的制备过程^[76]
Figure 15 (a) Synthesis and polymerization process of norbornene lactide (NL)；(b) Preparation of a PLA-polyCOD composite^[76]

能分析表明,环状结构直接与丙交酯环连接可以显著提高材料的 T_g 。通过将 NL 氢化然后聚合为 P1-L (107℃)或通过将双环结构扩展一个碳原子(P2-L,119℃),可以检测到 T_g 的适度变化。相比之下,EML 与异戊二烯的 Diels-Alder 反应制得的 P3-L 侧链单环结构则会导致 T_g 值(77℃)大大降低。可以看出侧链环状结构的细微变化也会对类聚乳酸的 T_g 产生较为显著的影响。该报道为调节乳酸基材料的耐热性能提供了一种可行的方法。

Castillo 等^[79]由 L-丙交酯得到降冰片烯丙交酯,然后通过 1,3-偶极环加成反应与含有叠氮化物的聚乙二醇进行反应,得到了聚乙二醇(PEG)修饰的丙交酯单体,最后使用 TBD 作为有机催化剂将单体聚合,即可得到相应的 PLA-g-PEG 接枝共聚物(见图 17)。通过热重分析(TGA)评估聚合物的热稳定性,PEG₃-PLA 的降解始于 215℃,PEG₇-PLA 的降解始于 285℃,而 PEG₄₀-PLA 在 332℃下才开始降解,因此 PEG 侧链的长度稍微增加了 PEG 接枝聚合物的热稳定性。

为了研究新型 PEG 接枝 PLA 对降低非特异性蛋白吸附和细胞粘附的能力,进行了细胞粘附研究。研究表明,向 PLA 添加 PEG 链可调节 PLA 的生物学反应。与 PLA 相比,新型 PEG 接枝的 PLA 降低了细胞黏附能力,增加了成骨细胞的机械敏感性,即对机械刺激的特异性反应,并加速了用于骨修复和组织工程的成骨细胞生长和发育。

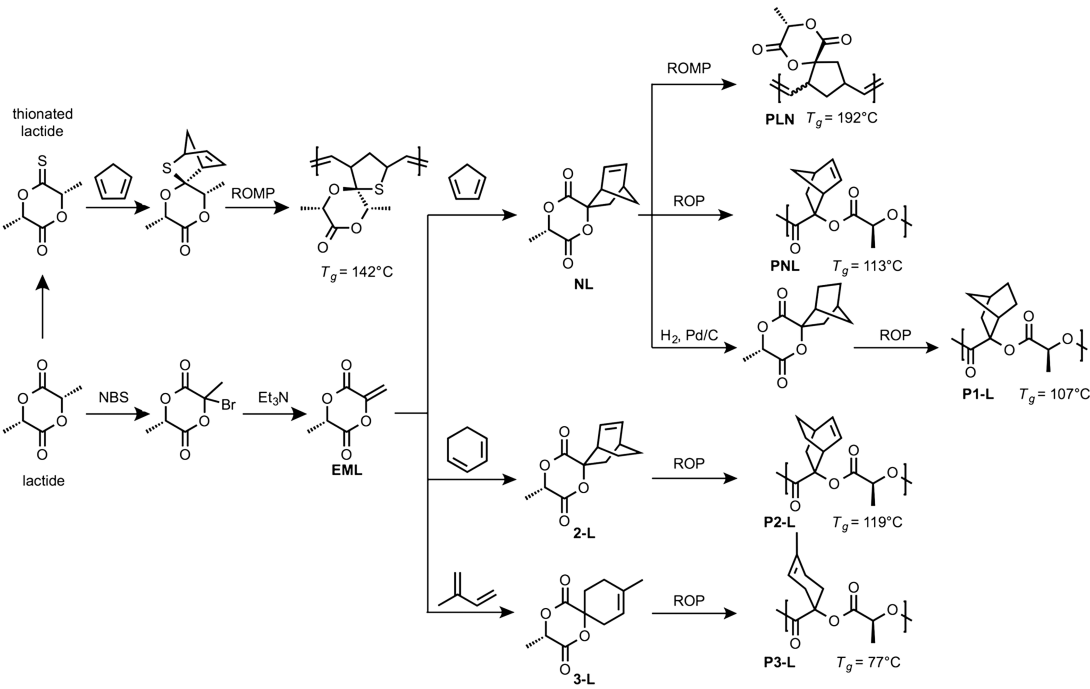


图 16 亚甲基丙交酯衍生物的合成及聚合过程^[78]

Figure 16 Synthesis and polymerization process of methylene lactide derivatives^[78]

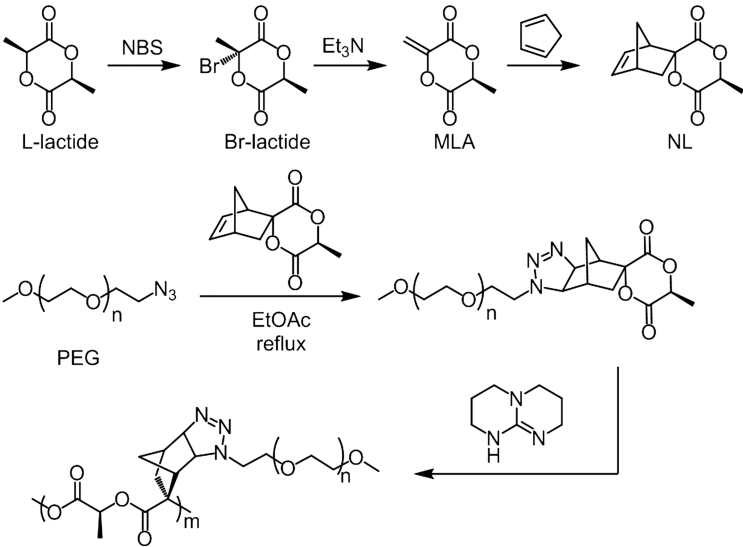


图 17 从 L-丙交酯制备 PEG-g-PLA 的示意图^[79]

Figure 17 Schematic approach to the preparation of PEG-grafted PLA from L-lactide^[79]

3 结语

随着人们对环境问题和可持续发展的持续关注,以聚乳酸为代表的可生物降解高分子将会有更为广阔的发展前景。为了提高聚乳酸的性质,拓展其应用范围,发展“类聚乳酸”高分子具有非常重要的现实意义和研究价值。由于聚乳酸的化学结构,直接对其进行改性较为局限。而通过设计与合成丙交酯衍生物,再进行开环聚合则是一种具有较高拓展性的策略。通过这一途径,可以得到具有不同取代基团的“类

聚乳酸”高分子。对聚乳酸的化学修饰可以提高材料的机械性能,特别是可以提高类聚乳酸的玻璃化转变温度和韧性,使材料具有更高的热变形温度。同时,向聚乳酸中引入特定的官能团,如烯丙基、炔烃、羧酸等,可以赋予聚合物新的功能和特性,还可以对水解速率、亲水性、生物相容性等进行调控,从而发展类聚乳酸材料在药物传递、荧光标记等领域的应用,为新型生物基聚酯的开发提供可行的路径。

参考文献:

- [1] Smith M, Love D C, Rochman C M, Neff R A. *Curr Env Hlth Rep*, 2018, 5(3): 375~386.
- [2] Iqbal N, Khan A S, Asif A, Yar M, Haycock J W, Rehman I U. *Int Mater Rev*, 2019, 64(2): 91~126.
- [3] Eling B, Gogolewski S, Pennings A J. *Polymer*, 1982, 23(11): 1587~1593.
- [4] Tian H, Tang Z, Zhuang X, Chen X, Jing X. *Prog Polym Sci*, 2012, 37(2): 237~280.
- [5] Nampoothiri K M, Nair N R, John R P. *Bioresour Technol*, 2010, 101(22): 8493~8501.
- [6] Jiang L, Wolcott M P, Zhang J. *Biomacromolecules*, 2006, 7(1): 199~207.
- [7] 凌新龙, 林海涛, 赵树强, 蒋芳. *成都纺织高等专科学校学报*, 2016, 33(3): 141~155.
- [8] Domenichelli I, Coiai S, Cicogna F, Pinzino C, Passaglia E. *Polym Int*, 2015, 64(5): 631~640.
- [9] Tyler B, Gullotti D, Mangraviti A, Utsuki T, Brem H. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 107: 163~175.
- [10] Nofar M, Sacligil D, Carreau P J, Kamal M R, Heuzey M C. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 307~360.
- [11] Zhang Y, Xiong Z, Ge H, Ni L, Zhang T, Huo S, Song P, Fang Z. *ACS Sustain Chem Eng*, 2020, 8(16): 6402~6412.
- [12] Ray S S. *Acc Chem Res*, 2012, 45(10): 1710~1720.
- [13] Hsu S H, Hung K C, Chen C W. *J Mater Chem B*, 2016, 4(47): 7493~7505.
- [14] Farah S, Anderson D G, Langer R. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 107: 367~392.
- [15] Nicolas J. *Chem Mater*, 2016, 28(6): 1591~1606.
- [16] Brown M, Farrar D. *Plast Rubber Compos*, 2008, 37(2/4): 46~49.
- [17] Guo C, Niu Y. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(4): 1771~1783.
- [18] Lasprilla A J R, Martinez G A R, Lunelli B H, Jardimi A L, Filho R M. *Biotechnol Adv*, 2012, 30(1): 321~328.
- [19] 唐志民, 马新宾. *现代化工*, 2016, 36(5): 17~22.
- [20] Saini P, Arora M, Kumar M N V R. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 107: 47~59.
- [21] Ajioka M, Enomoto K, Suzuki K, Yamaguchi A. *J Eenviron Polym Degr*, 1995, 3(4): 225~234.
- [22] Kowalski A, Duda A, Penczek S. *Macromolecules*, 2000, 33(20): 7359~7370.
- [23] Koh J J, Zhang X, He C. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 99~113.
- [24] Sinclair J, Park Y I, Chow W S, Anderson J M. *Photosynth Res*, 1996, 50(1): 33~40.
- [25] Jem K J, Tan B. *Adv Ind Eng Poly Res*, 2020, 3(2): 60~70.
- [26] Shetty S D, Shetty N. *Mater Res Express*, 2019, 6(11): 112002.
- [27] Dorgan J R, Williams J S, Lewis D N. *J Rheol*, 1999, 43(5): 1141~1155.
- [28] Dorgan J R, Janzen J, Clayton M P, Hait S B, Knauss D M. *J Rheol*, 2005, 49(3): 607~619.
- [29] Kian L K, Saba N, Jawaid M, Sultan M T H. *Int J Biol Macromol*, 2019, 121: 1314~1328.
- [30] Kimura Y, Shirotani K, Yamane H, Kitao T. *Macromolecules*, 1988, 21(11): 3338~3340.
- [31] Getme A S, Patel B. *Mater Today*, 2020, 26: 2116~2122.
- [32] Bergsma J E, Bruijn W C D, Rozema F R, Bos R R M, Boering G. *Biomaterials*, 1995, 16(1): 25~31.
- [33] Androsch R, Di L M L, Schick C. *Eur Polym J*, 2016, 75: 474~485.
- [34] Averianov I V, Stepanova M A, Gofman I V, Nikolaeva A L. *Mendeleev Commun*, 2019, 29(2): 220~222.
- [35] Veld M A J, Palmans A R A, Meijer E W. *J Polym Sci Pol Chem*, 2007, 45(24): 5968~5978.
- [36] Målberg S, Plikk P, Wistrand A F, Albertsson A C. *Chem Mater*, 2010, 22(9): 3009~3014.
- [37] Zhou L, Ke K, Yang M B, Yang W. *Compos Commun*, 2021, 23: 100548.
- [38] Ryner M, Valdre A, Albertsson A C. *J Polym Sci Pol Chem*, 2002, 40(12): 2049~2054.
- [39] Qiu H, Rieger J, Gilbert B, Jérôme R, Jérôme C. *Chem Mater*, 2004, 16(5): 850~856.
- [40] Pounder R J, Dove A P. *Polym Chem~UK*, 2010, 1(3): 260~271.
- [41] Yu Y, Zou J, Cheng C. *Polym Chem~UK*, 2014, 5(20): 5854~5872.
- [42] Kalelkar P P, Geng Z, Finn M G, Collard D M. *Biomacromolecules*, 2019, 20(9): 3366~3374.
- [43] Lee C U, Khalifehzadeh R, Ratner B, Boydston A J. *Macromolecules*, 2018, 51(4): 1280~1289.

- [44] Fuoco T, Wistrand A F. *Polym Rev*, 2020, 60(1): 86~113.
- [45] Schäfer O, Barz M. *Chem-Eur J*, 2018, 24(47): 12131~12142.
- [46] Molla M R, Ghosh S. *Macromolecules*, 2012, 45(21): 8561~8570.
- [47] Jędrzkiewicz D, Kowalczyk S, Plichta A, Ejfler J. *Polymers*, 2020, 12: 1980~1997.
- [48] Beuille E, Darcos V, Coudane J, Nottelet B. *Macromol React Eng*, 2014, 8(2): 141~148.
- [49] Janorkar A V, Fritz Jr. E W, Burg K J L, Metters A T, Hirt D E. *J Biomed Mater Res B*, 2007, 81B(1): 142~152.
- [50] Carlson D, Nie L, Narayan R, Dubois P. *J Appl Polym Sci*, 1999, 72(4): 477~485.
- [51] Hwang S W, Lee S B, Lee C K, Lee J Y, Shim J K, Selke S E M, Matuana L, Rubino M, Auras R. *Polym Test*, 2012, 31(2): 333~344.
- [52] El Habnoui S, Darcos V, Garric X, Lavigne J P, Nottelet B, Coudane J. *Adv Funct Mater*, 2011, 21(17): 3321~3330.
- [53] Parrish B, Breitenkamp R B, Emrick T. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(20): 7404~7410.
- [54] Desmet T, Morent R, Leys C, Schacht E, Dubrue P. *Biomacromolecules*, 2009, 10(9): 2351~2378.
- [55] Kowollik C B, Inglis A J. *Macromol Chem Phys*, 2009, 210(12): 987~992.
- [56] Safinia L, Datan N, Höhse M, Mantalaris A, Bismarck A. *Biomaterials*, 2005, 26(36): 7537~7547.
- [57] Longo A, Poggetto G D, Malinconico M, Laurienzo P, Di Maio E, Di Lorenzo M L. *Polymer*, 2021, 227: 123852.
- [58] Kalelkar P P, Collard D M. *Macromolecules*, 2020, 53(11): 4274~4283.
- [59] Coumes F, Beauté L, Domurado D, Li S, Lecommandoux S, Coudane J, Darcos V. *RSC Adv*, 2016, 6(58): 53370~53377.
- [60] Ponsart S, Coudane J, Morgat J L, Vert M. *J Labelled Compd Rad*, 2001, 44(10): 677~687.
- [61] Yin M, Baker G L. *Macromolecules*, 1999, 32(23): 7711~7718.
- [62] Ginjupalli K, Shavi G V, Averineni R K, Bhat M, Udupa N, Nagaraja Upadhya P. *Polym Degrad Stab*, 2017, 144: 520~535.
- [63] Basu A, Kunduru K R, Katzhendler J, Domb A J. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 107: 82~96.
- [64] Vilela C, Sousa A F, Fonseca A C, Serra A C, Coelho J F J, Freire C S R, Silvestre A J D. *Polym Chem~UK*, 2014, 5(9): 3119~3141.
- [65] Wang D, Feng X D. *Macromolecules*, 1997, 30(19): 5688~5692.
- [66] du Boullay O T, Saffon N, Diehl J P, Vaca B M, Bourissou D. *Biomacromolecules*, 2010, 11(8): 1921~1929.
- [67] Yu Y, Zou J, Cheng C. *Polym Chem*, 2014, 5(20): 5854~5872.
- [68] Arıcan M O, Erdoğan S, Mert O. *Macromolecules*, 2018, 51(8): 2817~2830.
- [69] etin D, Arıcan M O, Kenar H, Mert S, Mert O. *Macromolecules*, 2021, 54(1): 272~290.
- [70] Kalelkar P P, Alas G R, Collard D M. *Macromolecules*, 2016, 49(7): 2609~2617.
- [71] Kalelkar P P, Collard D M. *Polym Chem~UK*, 2018, 9(8): 1022~1031.
- [72] Scheibelhoffer A S, Blose W A, Harwood H. *J Polym Prepr (Am Chem Soc, Div Polym Chem)*, 1969, 10: 1375~1380.
- [73] Britner J, Ritter H. *Beilstein J Org Chem*, 2016, 12: 2378~2389.
- [74] Miyake G, Zhang Y, Chen E. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2015, 53(12): 1523~1532.
- [75] Fiore G L, Jing F, Young J V G, Cramer C J, Hillmyer M A. *Polym Chem~UK*, 2010, 1(6): 870~877.
- [76] Jing F, Hillmyer M A. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(42): 13826~13827.
- [77] Britner J, Ritter H. *Macromolecules*, 2015, 48(11): 3516~3522.
- [78] Nguyen H T H, Qi P, Rostagno M, Fetea A, Miller S A. *J Mater Chem A*, 2018, 6(20): 9298~9331.
- [79] Castillo J A, Borchmann D E, Cheng A Y, Wang Y, Hu C, Garcia A J, Weck M. *Macromolecules*, 2012, 45(1): 62~69.

Progress in Synthesis of Polyester Polymers Based on Lactide Derivatives

PEI Yuan-yuan, WEN Tao*

*(School of Molecular Science and Engineering, South China Advanced Institute for Soft Matter
Science and Technology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Functional and Intelligent
Hybrid Materials and Devices, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)*

Abstract: Due to its good biocompatibility and biodegradability, polylactide (PLA) has a wide range of applications in many fields. However, the application of PLA is limited by its poor heat resistance, and it is challenging to be chemically modified nor functionalized. In recent years, lots of studies on the chemical modification and functionalization of PLA were carried out. In particular, synthesis and polymerization of lactones with different structures were developed, which providing an efficient approach to develop PLA-derived polymers with given side-chain structures by ring-opening polymerization. While retaining the biodegradability and biocompatibility of PLA, these PLA-derived polymers could possess better heat resistance and rich functionality. This review will introduce two methods for preparing PLA-derived polymers: direct chemical modification and ring-opening polymerization of lactones. Also, the application of PLA-derived polymers are summarized.

Key words: Polylactide; Lactide; Polyester; Chemical modification; Functionalization