http://pmse.scu.edu.cn

铋/锡催化L-丙交酯与乙交酯本体开环共聚

郑 文[1,3]，张建纲[2]，张跃胜[2]，刘 雄[2]，包建娜[1,3]，张先明[1,3]，陈文兴[1,3]
（1. 浙江理工大学 材料科学与工程学院，浙江 杭州 310018；2. 扬州惠通科技股份有限公司，江苏 扬州 225000；
3. 浙江省现代纺织技术创新中心，浙江 绍兴 312000）

摘要：为探究金属催化剂辛酸亚锡($Sn(Oct)_2$)与次水杨酸铋（BiSS）对L-丙交酯（L-LA）与乙交酯（GA）本体开环聚合（ROP）反应过程及产物性能的影响，使用不同含量的$Sn(Oct)_2$或BiSS合成一系列聚丙交酯-乙交酯共聚物（PLGA）。通过核磁共振波谱仪、傅里叶变换红外光谱仪、凝胶渗透色谱仪对聚合物的微观结构、聚合反应动力学和相对分子质量进行了表征，借助热重分析仪和差示扫描量热仪对聚合物的热性能进行了分析。结果表明，BiSS是一种非常有吸引力的催化剂，在ROP制备PLGA共聚物中获得了与$Sn(Oct)_2$类似的结果，其催化性能可与$Sn(Oct)_2$相媲美。BiSS催化制备的PLGA的热稳定性显著提高，例如，1000×10^{-6} Bi催化制备的PLGA73在氮气氛围下的$T_{5\%}$和$T_{90\%}$分别为269.6 ℃和379.2 ℃，相较于$Sn(Oct)_2$分别升高了36 ℃和82.7 ℃。由BiSS催化制备的PLGA链段具有更高的随机性和更短的L-LA序列长度。BiSS可以替代商业使用的$Sn(Oct)_2$用于生产生物医学领域应用的低毒性PLGA。

关键词：L-丙交酯；乙交酯；金属催化剂；开环聚合
中图分类号：TQ316.341 **文献标识码：**A **文章编号：**1000-7555（2024）02-0039-13

聚丙交酯-乙交酯又称聚乳酸-羟基乙酸（PLGA），是一种脂肪族聚酯，其结构单元由乳酸和乙醇酸组成，由于其良好的生物相容性和体内可降解性，在生物医学领域越来越受到人们的关注[1,2]。一般情况下，高分子量的PLGA只能通过L-丙交酯（L-LA）与乙交酯（GA）的开环聚合（ROP）来获得，而不能通过乳酸与乙醇酸直接缩合得到[3]。ROP已被证明是一种工业化生产聚合物非常有用的途径，其关键在于催化剂的选择。由于辛酸亚锡($Sn(Oct)_2$)在各种内酯中的可溶性及高催化活性，已经成为PLGA生产中使用和研究最广泛的催化剂。

工业上$Sn(Oct)_2$的使用浓度标准在$(140\sim281)\times10^{-6}$之间[4]。尽管锡(II)不被认为是有毒的重金属，并且在日常使用的牙膏中也含有氟化亚锡，但有研究表明，锡(II)在$(26\sim125)\times10^{-6}$的范围内会抑制细胞生长，长期使用存在一定的神经毒性[5]。因此，使用低毒或者无毒的绿色催化剂制备PLGA具有十分重要的实用意义和研究价值[6]。近年来，高分子聚合催化剂的研究发展迅速，在众多$Sn(Oct)_2$潜在的替代品中，铋盐及其络合物因毒性低、聚合效果好而出类拔萃[7]。Kricheldorf等以乙二醇、1,1,1-三(羟甲基)丙烷和季戊四醇为引发剂，乙酸铋为催化剂，在150 ℃进行己内酯（ε-CL）的ROP聚合，获得了具有2，3和4个端羟基的聚己内酯（PCL）[8]。Behnken等证实有机金属二苯基乙二醇铋是ε-CL ROP的有效催化剂，即使在40 ℃的反应温度时也能使ε-CL聚合[9]。Vuorinen等报道了3种铋（III）醇盐，他们在L-LA和ε-CL的ROP反应中表现出良好的催化性能，其中含大体积醇氧配体的均相铋（III）醇盐的催化活性较高[10]。

本文使用不同含量的金属催化剂次水杨酸铋（BiSS）和$Sn(Oct)_2$，通过本体ROP制备了一系列PLGA共聚物，详细地比较了二者的催化活性，并对产物的相关性能进行了表征。详细评估了催化剂用量对聚合物热稳定性的影响，并通过^{1}H-NMR分析

doi:10.16865/j.cnki.1000-7555.2024.0012
收稿日期：2023-03-30
基金项目：浙江省自然科学基金资助项目（LY22E030006）；浙江理工大学基本科研业务费专项资金（2022Q008）
通讯联系人：包建娜，主要从事生物基可降解材料研究，E-mail: baojianna@zstu.edu.cn

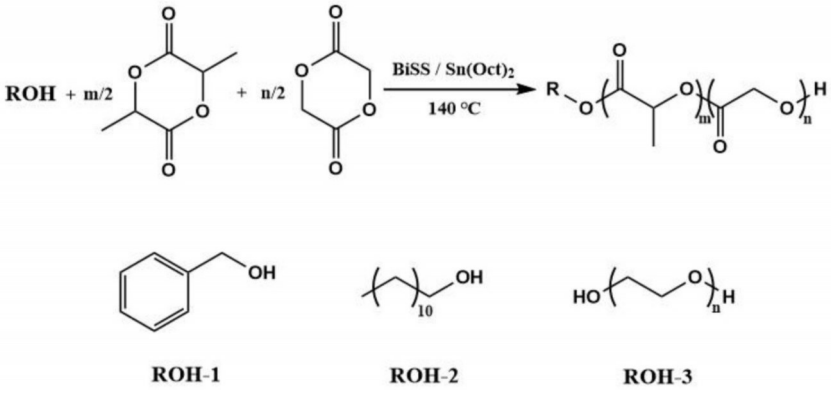


Fig. 1 Synthesis route of PLGA

确定了共聚物的链微观结构和反应动力学，旨在为理解BiSS与$Sn(Oct)_2$对合成PLGA的催化活性及对产物性能的影响提供基础数据和理论指导。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

L-LA：＞99%，荷兰普拉克公司；GA：＞99.5%，济南岱罡生物工程有限公司；BiSS，$Sn(Oct)_2$：＞99%，西格玛奥德里奇（上海）贸易有限公司；苯甲醇（BnOH）、聚乙二醇（mPEG，M_n=600）、月桂醇（1-Dodecanol）：＞99%，梯希爱（上海）化成工业发展有限公司；氘代氯仿-d（$CDCl_3$）：＞99.8%，阿拉丁试剂（上海）有限公司；乙酸乙酯、三氯甲烷、甲醇：分析纯，国药集团化学试剂有限公司；四氢呋喃：色谱纯，国药集团化学试剂有限公司。

核磁共振波谱仪：Bruker 400型，美国Bruker公司；傅里叶变换红外光谱仪：Nicolet 5700型，美国热电公司；凝胶渗透色谱仪：Waters 1525/2414型，美国Waters公司；差示扫描量热仪：DSC 3型，瑞士Mettler-Toledo公司；热重分析仪：TGA/DSC 1型，瑞士Mettler-Toledo公司；二维X射线衍射仪：D8 Discover型，美国Bruker公司；万能试验机：INSTRON 34TM-30型，美国INSTRON公司。

1.2 制备过程

1.2.1 L-丙交酯提纯：为去除meso-丙交酯、乳酸和低聚物等杂质对实验的干扰，采用重结晶法提纯购得的L-LA。用500 mL洁净烧杯称取250 g的L-LA，倒入约200 mL乙酸乙酯，置于加热磁力搅拌器上溶解15 min，设置温度为170 ℃。之后，低温冷却5~8 h，抽滤，重复操作2~3次后放入真空烘箱中60 ℃干燥至恒量。

1.2.2 L-丙交酯与乙交酯本体开环共聚：采用本体开环聚合的方法，将L-LA与GA按照一定摩尔比放入反应器中，加入催化剂BiSS或$Sn(Oct)_2$（Bi/Sn的含量为$(500\sim3000)\times10^{-6}$）和引发剂苯甲醇（单体的物质的量的0.15%）。在60 ℃油浴锅中真空干燥1 h，再用氩气置换反应瓶中的气体3次。在氩气保护下，将油浴温度升至140 ℃反应5 h，其合成反应路线如Fig.1所示。反应结束后，将所得粗产品用液氮冷却，加入适量三氯甲烷溶解，并于大量冰甲醇中沉降，抽滤，所得固体在60 ℃真空干燥24 h，得到共聚酯产物。根据L-LA和GA的投料摩尔比100:0，90:10，80:20，70:30和60:40，将产品分别记为PLLA，PLGA91，PLGA82，PLGA73和PLGA64。

1.3 测试与表征

1.3.1 核磁共振氢谱表征：采用核磁共振波谱仪（NMR）对合成的聚合物进行测试。所用溶剂为氘代氯仿（$CDCl_3$），四甲基硅烷（TMS）作为内标。

1.3.2 红外光谱分析：在室温，通过傅里叶变换红外光谱仪（FT-IR）以衰减全反射（ATR）模式对合成的聚合物进行测试。测试范围为500~4000 cm^{-1}，分辨率为4 cm^{-1}，扫描次数为32次。

1.3.3 相对分子质量测定：用色谱级的四氢呋喃将待测样品配制成浓度3 mg/mL的待测溶液，使用凝胶渗透色谱仪（GPC）测量其相对分子质量和分子量分布。仪器的流动相为四氢呋喃，流速设置为1.0 mL/min，进样量设为50 μL，校正的标样为聚苯乙烯（PS）。

1.3.4 *差示扫描量热分析*：将密封在打孔铝坩埚中的待测样品放入差示扫描量热仪（DSC）中测试。在第1次加热过程中，样品以10 ℃/min的升温速率从25 ℃加热到220 ℃，并在220 ℃稳定2 min。然后，将样品以10 ℃/min的冷却速率从220 ℃冷却至－50 ℃并停留3 min。在第2次加热过程中，样品再以10 ℃/min的升温速率从－50 ℃加热至220 ℃。样品在测试过程中用干燥氮气以50 mL/min的流速吹扫，记录第2次升温曲线。

1.3.5 *热重分析*：使用热重分析仪（TG）在氮气和空气的气氛下，将待测样品以10 ℃/min的升温速率从25 ℃加热到500 ℃。

1.3.6 *拉伸性能测试*：拉伸试验在万能试验机上进行。拉伸速率为20 mm/min，试验温度为25 ℃。哑铃样条的长度为50 mm，横截面宽度为4.0 mm，厚度约为0.4 mm，由二氯甲烷浇铸的薄膜切割而成。每组样品拉伸5根哑铃样条后取平均值。

1.3.7 *共聚反应动力学分析*：将L-LA与GA按照摩尔比70:30放入带有磁子的100 mL圆底烧瓶中，加入催化剂BiSS或$Sn(Oct)_2$（加入Bi/Sn的含量均为1000×10^{-6}）和引发剂苯甲醇（单体物质的量的0.15%）。然后，接上三通阀封口，在60 ℃油浴锅中真空干燥1 h，再用氩气置换反应瓶中的气体3次。在氩气保护下，将油浴温度升至140 ℃反应。在适当的时间间隔内，取样做^{1}H-NMR分析，并使用式(1)计算总转化率[11]。

$$\mathrm{Conv}=\frac{A_{\mathrm{CHP-LGA}}+\frac{A_{\mathrm{CH_2-PLGA}}}{2}}{A_{\mathrm{CH-PLGA}}+A_{\mathrm{CH-LA}}+\frac{A_{\mathrm{CH_2-PLGA}}}{2}+\frac{A_{\mathrm{CH_2-GA}}}{2}} \tag{1}$$

式中：$A_{\mathrm{CH-PLGA}}$与$A_{\mathrm{CH-LA}}$——分别为L-LA重复单元（δ 5.1~5.26）和L-LA单体（δ4.98~5.08）的次甲基质子峰面积；$A_{\mathrm{CH_2-PLGA}}$与$A_{\mathrm{CH_2-GA}}$——分别为GA重复单元（δ 4.64~4.88）和GA单体（δ4.9~4.94）的亚甲基质子峰面积。

1.3.8 *共聚酯的R值计算*：在^{1}H-NMR谱图中，δ5.15为L-LA的次甲基的信号，δ4.75是GA的亚甲基信号。共聚物PLGA的组成和微观结构大小可由平均二元相对摩尔分数获得。式(2~4)用于获得L-LA和GA的数均序列长度（l_i）、伯努利随机数均序列长度$(l_i)_{\mathrm{random}}$和随机性（R）[12]

$$l_{\mathrm{LLA}}=\frac{2x_{\mathrm{LLA}}}{x_{\mathrm{LLA-GA}}}\quad l_{\mathrm{GA}}=\frac{2x_{\mathrm{GA}}}{x_{\mathrm{LLA-GA}}} \tag{2}$$

$$(l_{\mathrm{LLA}})_{\mathrm{random}}=\frac{1}{x_{\mathrm{GA}}}\quad (l_{\mathrm{GA}})_{\mathrm{random}}=\frac{1}{x_{\mathrm{LLA}}} \tag{3}$$

$$R=\frac{(l_{\mathrm{LLA}})_{\mathrm{random}}}{l_{\mathrm{LLA}}}=\frac{(l_{\mathrm{GA}})_{\mathrm{random}}}{l_{\mathrm{GA}}}=\frac{x_{\mathrm{LLA-GA}}}{2(x_{\mathrm{LLA}})\,(x_{\mathrm{GA}})} \tag{4}$$

式中：x_{LLA}和x_{GA}——2种共聚单体的摩尔分数，通过L-LA的次甲基信号峰和GA的亚甲基信号峰的积分获得；$x_{\mathrm{LLA-GA}}$——LLA－GA的平均二元相对摩尔分数。

2　结果与讨论

2.1　L-丙交酯与GA开环共聚

为了探究2种催化剂及其含量对L-LA与GA聚合反应的影响，以BnOH为引发剂，单体L-LA与GA的摩尔比为7:3，使用不同量的金属催化剂BiSS或$Sn(Oct)_2$通过本体ROP合成了一系列PLGA共聚物，所得材料在真空下干燥、称量计算收率，并通过^{1}H-NMR测试以确定总转化率。对所有合成样品进行GPC测量，得到数均分子量（$M_{\mathrm{n,GPC}}$）和分子量分布（PDI）。在PLGA中进行^{1}H-NMR分析以确定共聚物的链微观结构大小，即随机性（R）以及L-LA和GA的平均序列长度（$l_{\mathrm{L\text{-}LA}}$和l_{GA}）。BiSS或$Sn(Oct)_2$催化制备的PLGA73的^{1}H-NMR谱图如Fig.2所示，GPC曲线如Fig.3所示，其他相关信息在Tab.1中示出。

在$Sn(Oct)_2$-ROP中，PLGA73共聚物的收率均在91%以上，总转化率均高于97%。随着催化剂含量的增加（按Sn记，$(500\sim3000)\times10^{-6}$），共聚物的$M_{\mathrm{n,GPC}}$逐渐增加，由5600增加至21100；PDI逐渐变窄，由2.9下降至1.8。当使用BiSS-ROP时，PLGA73共聚物的收率均在90%以上，总转化率均高于97%。随着催化剂含量的增加（按Bi记，$(500\sim3000\times10^{-6})$），共聚物的$M_{\mathrm{n,GPC}}$呈现出先增加后减小的趋势，当Bi含量为$1000\times10^{-6}$时，$M_{\mathrm{n,GPC}}$最大，为31200；PDI先减小后增加，Bi含量为1000×10^{-6}时，分子量分布最窄为1.9。上述结果表明，BiSS与$Sn(Oct)_2$类似，是一种有效的

Tab. 1 Results of L-LA and GA ROP catalyzed with BiSS or $Sn(Oct)_2$

Sample	$C\times10^6$	Yield/%	Conv/%	$M_{n,GPC}\times10^{-3}$	PDI	l_{LA}	l_{GA}	R	[LA]/[GA]
1	500Bi	90.1	97.1	18.8	2.0	2.48	1.52	0.15	1.4:1
2	1000Bi	92.9	97.2	31.2	1.9	2.68	1.31	0.10	1.6:1
3	1500Bi	94.4	98.3	23.6	2.0	2.75	1.26	0.09	1.6:1
4	2000Bi	95.1	98.5	21.8	2.3	2.75	1.23	0.12	1.9:1
5	3000Bi	96.6	98.1	18.7	2.4	2.72	1.28	0.11	2.1:1
6	500Sn	91.4	97.3	5.6	2.9	2.87	1.14	0.08	1.6:1
7	1000Sn	92.9	97.8	9.7	2.5	2.84	1.14	0.07	1.8:1
8	1500Sn	95.1	99.1	11.1	2.1	2.74	1.16	0.07	2.1:1
9	2000Sn	94.4	98.5	19.6	1.9	2.90	1.09	0.06	2.1:1
10	3000Sn	93.7	98.2	21.1	1.8	2.90	1.10	0.05	2.3:1

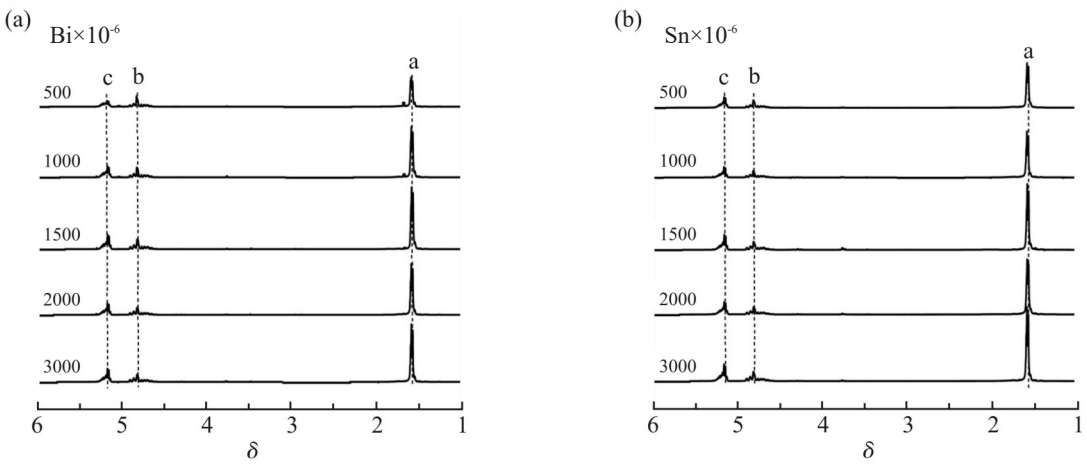


Fig. 2 ^{1}H-NMR spectra of PLGA73 prepared with (a)BiSS or (b)$Sn(Oct)_2$

ROP催化剂，可以成功使L-LA与GA本体开环聚合制备PLGA73共聚物。通过核磁分析可知，所有PLGA73共聚物的R值都在0.05~0.15之间。相较于$Sn(Oct)_2$，BiSS-ROP制备的PLGA73共聚物的R值较大，嵌段性较差，更趋向于无规共聚物。$l_{L\text{-}LA}$和l_{GA}变化不大，$l_{L\text{-}LA}$在2.48~2.90之间，l_{GA}处于1.09~1.52之间。BiSS-ROP制备的PLGA73共聚物的l_{GA}较大，而$Sn(Oct)_2$-ROP制备的PLGA73共聚物的$l_{L\text{-}LA}$较大，故BiSS对GA的选择性更好，$Sn(Oct)_2$对L-LA的催化活性更高。如Fig.2所示，峰a为L-LA聚合后的甲基质子峰，峰b为GA聚合后的亚甲基质子峰，因此PLGA73共聚物中L-LA和GA的重复单元摩尔比可通过峰面积之比($S_a/3:S_b/2$)计算。由计算结果可以看出，随着催化剂含量的增加，PLGA73共聚物中L-LA的摩尔含量逐渐变大，但最终参与聚合反应的L-LA含量要少于初始投料，主要是因为L-LA的竞聚率较小($r_{L\text{-}LA}$=0.2，r_{GA}=2.8)、反应活性较低[13]。

2.2 共聚物的化学结构分析

对相同含量(Bi/Sn均为1000×10^{-6})的BiSS和$Sn(Oct)_2$催化制备的共聚产物PLGA73进行化学结构分析。

Fig.4(a)为PLGA73的^{1}H-NMR谱图。峰c(δ 5.11~5.28)的多重信号和峰a(δ1.51~1.64)的信号分别归属于L-LA重复单元(—LA—)中次甲基(—CH)和甲基(—CH_3)质子共振。峰b(δ4.60~4.91)的多重信号归属于GA重复单元(—GA—)中亚甲基(—CH_2)质子。

Fig.4(b)为PLGA73的红外光谱图。在3000 cm^{-1}

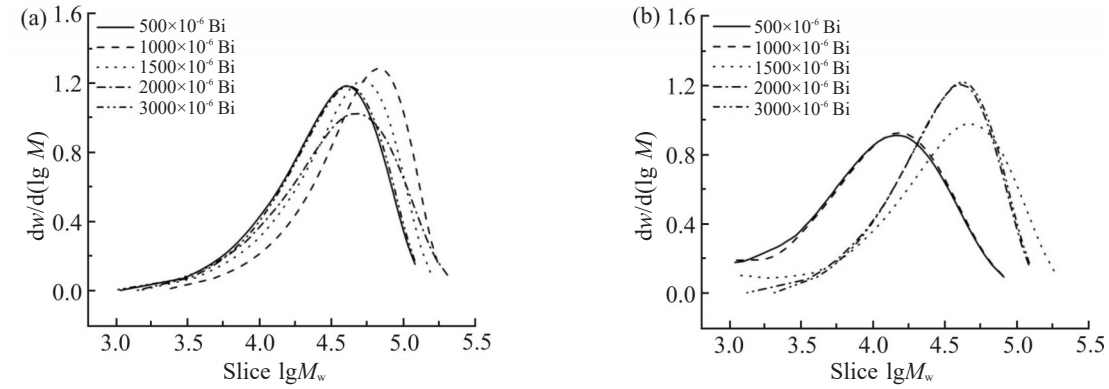


Fig. 3 GPC curves of PLGA73 prepared with (a)BiSS or (b)$Sn(Oct)_2$

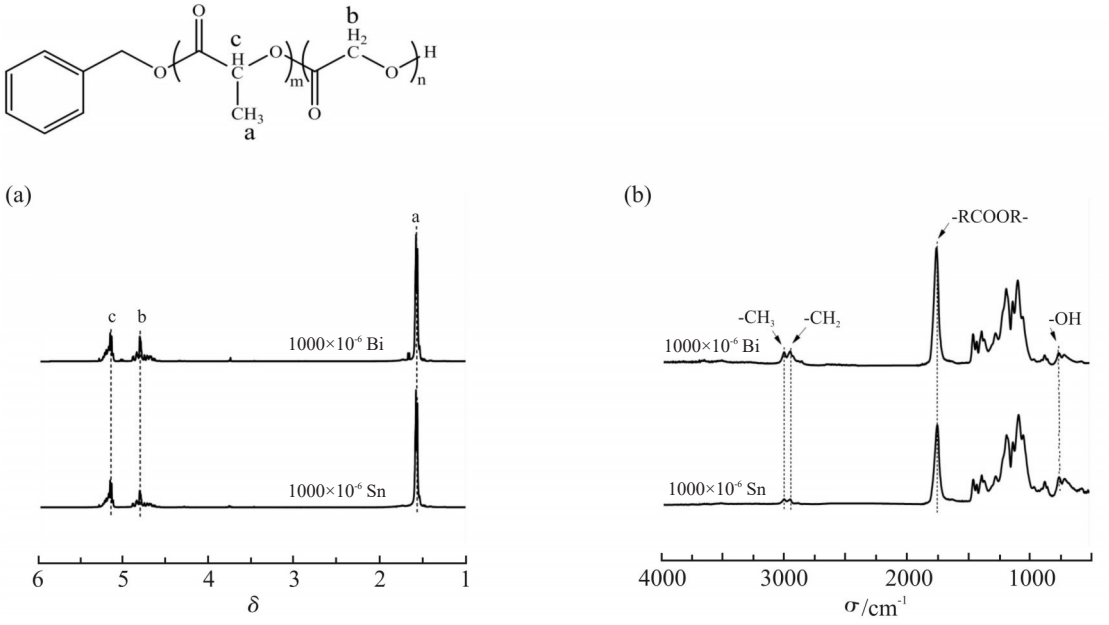


Fig. 4 Chemical structure analysis of PLGA73
(a): ^{1}H-NMR spectra; (b): FT-IR spectra

处出现的峰属于甲基（—CH_3）的特征吸收峰；在2949 cm^{-1}处的峰属于亚甲基（—CH_2）的特征吸收峰，表明共聚产物中含有甲基和亚甲基基团。在1750 cm^{-1}处显示出酯基（—RCOOR—）的特征吸收峰，证明有酯基的存在；1000~1500 cm^{-1}区域内，为PLGA的指纹区；750 cm^{-1}处为端羟基的伸缩振动峰[14]。这些结果表明，在BiSS或$Sn(Oct)_2$的催化作用下，L-LA与GA可以成功进行本体开环聚合得到PLGA共聚物。

2.3　共聚反应动力学比较

为比较BiSS和$Sn(Oct)_2$对L-LA与GA本体开环共聚的催化活性，将不同反应时间间隔的样品做^{1}H-NMR测试以确定总转化率。Fig.5 (a)为总转化率随时间的变化，由图可知，二者对L-LA与GA的本体开环共聚反应具有类似的催化活性。在$Sn(Oct)_2$-ROP的情况下，不到1 h的时间内转化率达到90%以上，而BiSS-ROP需要4 h才能观察到相同的转化率，这种差异已有文献报道[11]。^{1}H-NMR结果证实GA具有更高的反应性：在$Sn(Oct)_2$-ROP的情况下，GA单体的亚甲基质子峰约在20 min左右消失，而BiSS-ROP则需2 h。如Fig.5(a)所示，在BiSS-ROP的情况下观察到诱导期，这可能是因为该催化剂在反应介质中的溶解性较差。BiSS的催化活性取决于表面活性位点，对于给定的BiSS含量，聚合产物的相对分子质

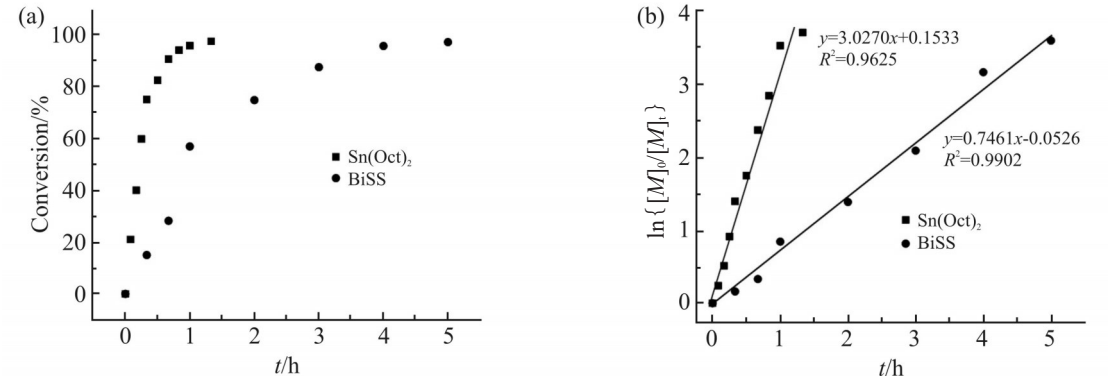


Fig. 5 Reaction kinetics of the copolymerization of L-LA and GA by BiSS or $Sn(Oct)_2$
(a): change of total conversion with time; (b): linear graph of $\ln\{[M]_0/[M]_t\}$ with time

Tab. 2 Thermal performance parameters of PLGA73 prepared with BiSS or $Sn(Oct)_2$

Sample	$C\times10^6$	$T_{5\%}$/℃[a]	$T_{90\%}$/℃[a]	T_{peaks}/℃[a]	$T_{5\%}$/℃[b]	$T_{90\%}$/℃[b]	T_{peaks}/℃[b]	T_g/℃
1	500Bi	243.7	378.6	235.2/364.1	228.1	347.7	321.1	44.1
2	1000Bi	269.6	379.2	236.7/361.2	233.7	356.2	342.0	47.3
3	1500Bi	239.5	379.1	238.2/364.7	226.8	329.7	299.6	47.1
4	2000Bi	237.5	372.3	240.6/359.3	218.3	323.4	294.1	46.0
5	3000Bi	232.5	372.1	238.3/367.6	207.2	315.7	306.4	45.4
6	500Sn	231.2	296.7	276.3	218.4	286.2	273.3	40.6
7	1000Sn	233.6	296.5	278.1	224.8	283.2	269.6	42.8
8	1500Sn	223.5	295.3	278.7	210.7	282.1	266.4	43.7
9	2000Sn	225.1	289.2	272.1	218.2	280.4	268.9	46.0
10	3000Sn	212.6	278.1	263.4	218.5	279.3	265.2	47.3

a: in N_2 atmosphere; b: in air atmosphere

量可能随BiSS粒度大小发生变化。

Fig.5(b)为$\ln\{[M]_0/[M]_t\}$与时间的线性图，由图可知，$Sn(Oct)_2$的聚合速率较快，约为BiSS的2倍。$\ln\{[M]_0/[M]_t\}$随时间的线性变化证实活性物质的浓度几乎恒定，直到高转化率，因此每个催化系统在聚合过程中显示出不明显的链终止。然而，线性周期的结束取决于使用的催化剂。在$Sn(Oct)_2$-ROP的情况下，观察到线性直到转化率为95.8%，而有趣的是，当使用BiSS-ROP时，线性持续到转化率的97.2%。

2.4 热性能比较

聚合物在高温加工时如果会发生热分解反应，则会导致在使用过程中无法保持其性能和可靠性，因此对聚合物热稳定性的了解十分关键。影响聚合物热降解的因素，除了其结构单元本身的耐热性外，金属催化剂的影响尤为重要。故对含有不同金属催化剂及含量的PLGA73进行热重分析，其质量损失百分比与温度的热重曲线（TG曲线）和质量损失率与温度的一阶导数的微分热重曲线（DTG曲线）如Fig.6和Fig.7所示。从TG曲线和DTG曲线中获得样品5%和90%质量损失的温度$T_{5\%}$和$T_{90\%}$以及不同的峰值温度T_{peaks}，相关信息见Tab.2。

Fig.6为$Sn(Oct)_2$-ROP产物的TG曲线和DTG曲线，由图可知，随着Sn含量的增加，所有样品的$T_{5\%}$和$T_{90\%}$均减小，表明金属催化剂$Sn(Oct)_2$含量的增加会使聚合物的热稳定性降低。当Sn含量从500×10^{-6}增至3000×10^{-6}时，聚合物在N_2氛围下表现出$T_{5\%}$由231.2 ℃降至212.6 ℃，$T_{90\%}$由296.7 ℃降至278.1 ℃，T_{peaks}在263.4~278.7 ℃间的热性质变化；在空气氛围下，聚合物的$T_{5\%}$从224.8 ℃降至218.5 ℃，$T_{90\%}$从286.2 ℃降至279.3 ℃，T_{peaks}在265.2~273.3 ℃之间。

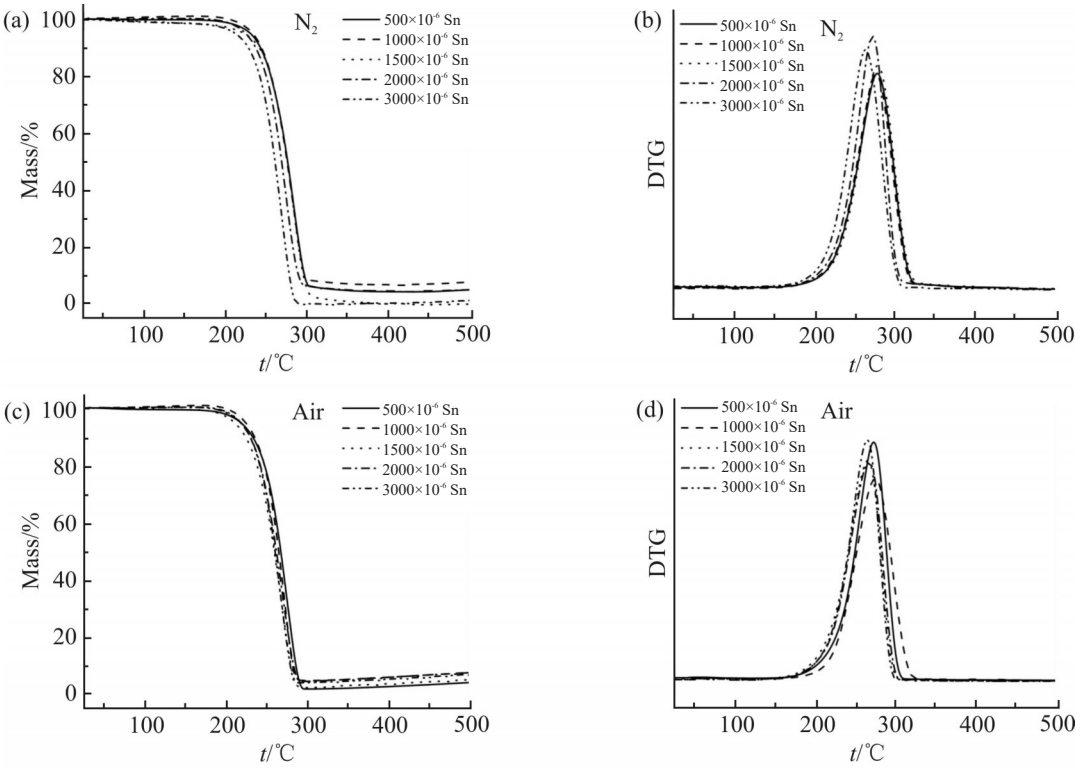


Fig. 6 (a, c)TG and (b, d)DTG curves of PLGA73 prepared with $Sn(Oct)_2$

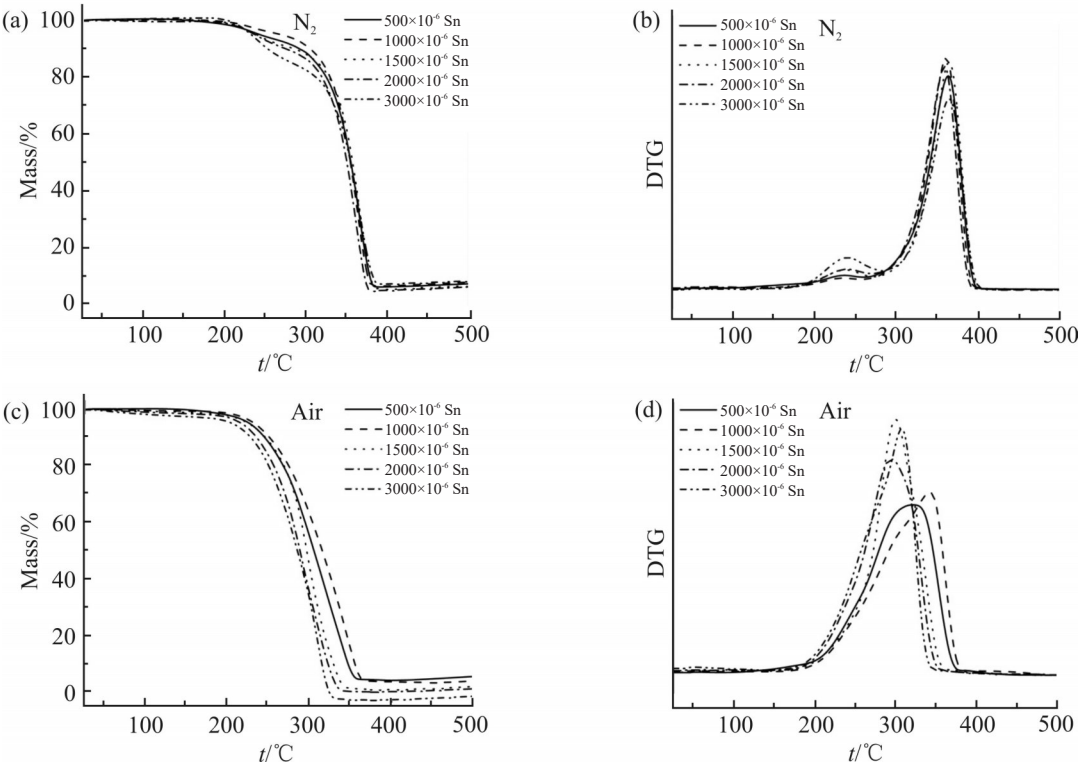


Fig. 7 (a, c)TG and (b, d)DTG curve of PLGA73 prepared with BiSS

据文献报道，$Sn(Oct)_2$对PLLA的热降解具有加速作用，主要的反应途径是分子内酯交换形成环状低聚物[15]。Fig.7为BiSS-ROP产物的TG曲线和DTG曲线，随着Bi含量的增加，所有样品的热稳定性呈现出先增加后下降的趋势。当Bi含量为1000×10^{-6}时，聚合物的$T_{5\%}$和$T_{90\%}$最大，在N_2中分别为269.6 ℃和379.2 ℃，在空气中分别为233.7 ℃和356.2 ℃。BiSS-ROP产物在空气中的T_{peaks}处于294.1~342.0 ℃区间，然而在N_2中的DTG曲线却出现了2个峰，分别在236.7~240.6 ℃和359.3~367.6 ℃区间。

同时，将1000×10^{-6} Sn和Bi制备的样品进行热稳定性对比。如Fig.8所示，在N_2氛围下，PLGA73受Bi存在的影响小于Sn，由Bi催化制备的PLGA73的热稳定性显著提高，$T_{5\%}$和$T_{90\%}$分别增加了36 ℃和82.7 ℃。可能是由于BiSS催化的PLGA73的聚合物相对分子质量较大以及链的微观结构分布不同。^{1}H-NMR谱图表明，当BiSS催化时，PLGA73链段具有更高的随机性和更短的$l_{L\text{-}LA}$。针对BiSS催化的PLGA73聚合物在N_2氛围下的2个分解阶段，将1000×10^{-6} Bi制备的样品加热到DTG曲线中两峰之间的温度（260 ℃），在室温冷却并通过^{1}H-NMR分析，结果如Fig.9所示。可以观察到，L-LA的次甲基信号在热处理后显著降低，表明第1阶段的降解主要是由于L-LA序列的降解。

Fig.10为PLGA73的DSC曲线，从图中可看出，在$Sn(Oct)_2$-ROP中，随着Sn含量的增加，共聚物的玻璃化转变温度（T_g）逐渐升高，由40.6 ℃增加至47.3 ℃；在BiSS-ROP中，随着Bi含量的增加，共聚物的T_g呈现出先增加后减小的趋势，当Bi含量为1000×10^{-6}时T_g最大，为47.3 ℃。在加热过程中，所有聚合物均未出现熔融峰，说明PLGA73没有固定的熔点，是非晶态的。

2.5 引发剂对聚合反应的影响

引发剂可以产生自由基聚合反应的活性中心，对聚合反应速率和聚合物的相对分子质量有着重要影响。因此，除BnOH外，本文还使用1-Dodecanol

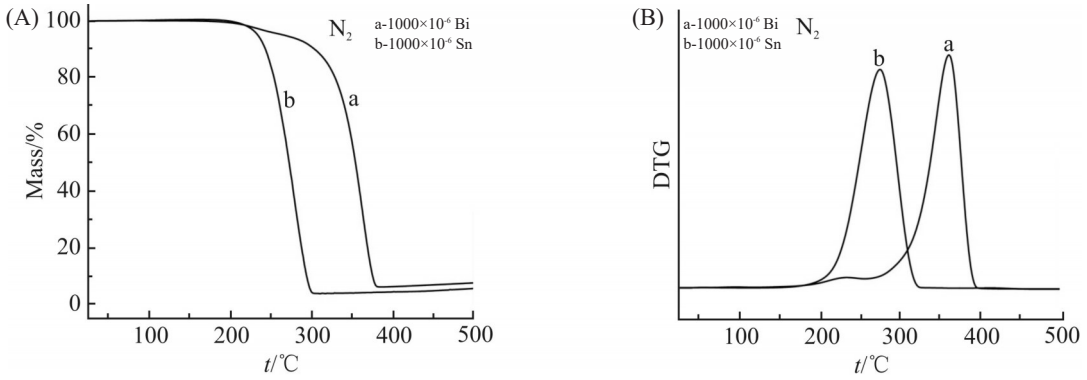


Fig. 8 Comparison of thermal properties of PLGA73 prepared at 1000×10^{-6} of Bi or Sn
(A): TG curves; (B): DTG curves

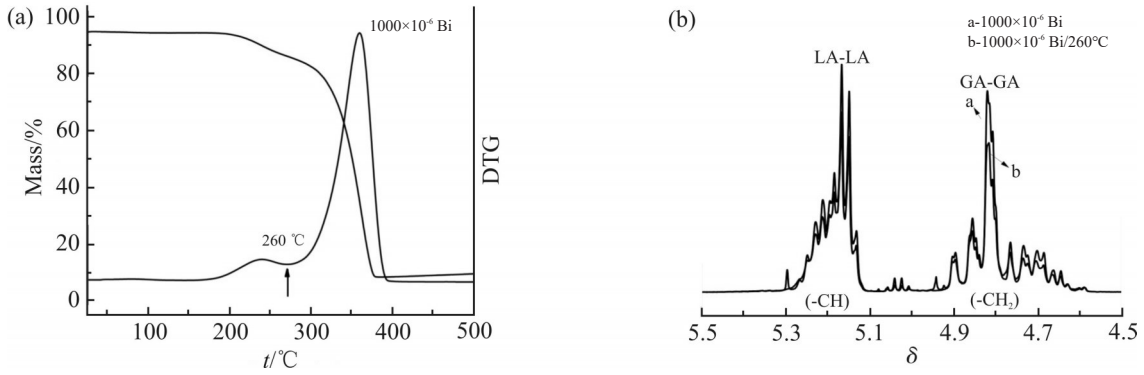


Fig. 9 (a) TG and DTG curves, (b) ^{1}H-NMR spectra of PLGA73 prepared at 1000×10^{-6} of Bi

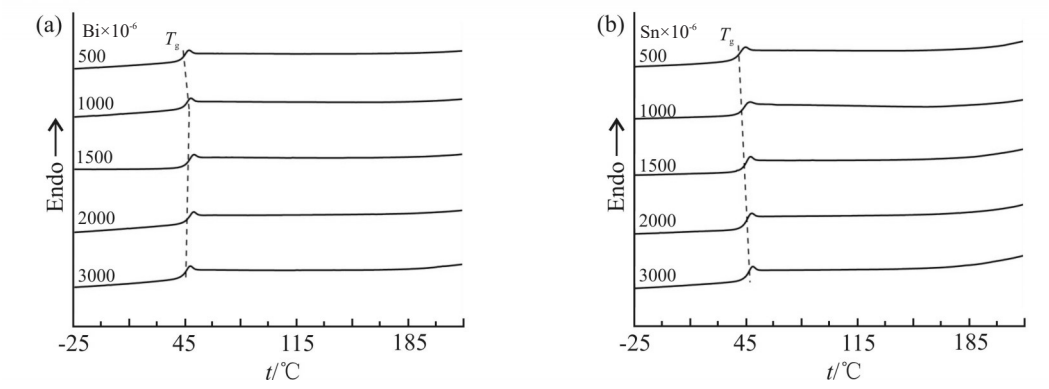


Fig. 10 DSC curves of PLGA73 prepared with (a)BiSS or (b)$Sn(Oct)_2$

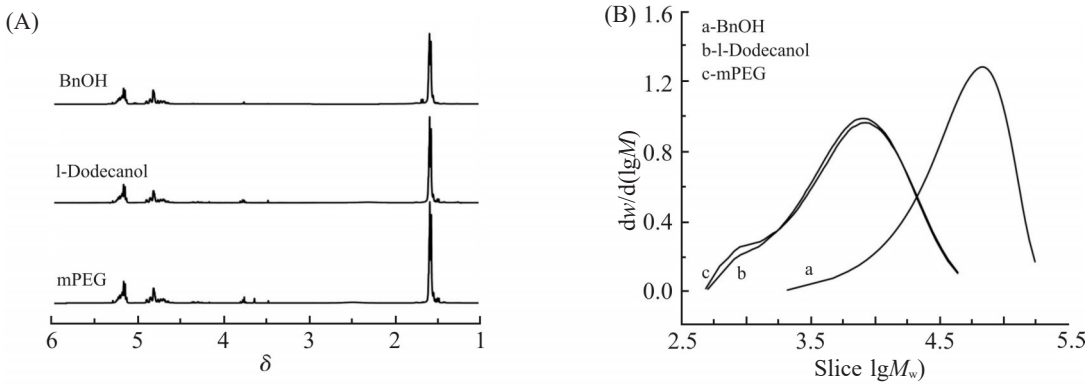


Fig. 11 (A)^{1}H-NMR spectra and (B)GPC curves of PLGA73 prepared with different initiators

Tab. 3 Effect of initiator on the ring opening copolymerization of L-LA and GA

Sample	[I]	Yield/%	Conv/%	$M_{n,GPC}$×10^{-3}	PDI	I_{LA}	I_{GA}	R	[LA]/[GA]
1	BnOH	92.9	97.2	31.2	1.9	2.68	1.31	0.10	1.6:1
2	1-Dodecanol	91.4	96.8	4.1	2.4	2.72	1.26	0.07	1.6:1
3	mPEG	90.5	94.2	3.8	2.6	2.74	1.25	0.05	1.5:1

和mPEG（M_n=600）作为引发剂，探究引发剂对合成PLGA的影响。采用单因素实验法，除引发剂不同外，其余条件均与BnOH一致（单体摩尔比[LA]/[GA]=7:3，催化剂为10000×10^{-6}Bi），相关结果总结在Tab.3中。Fig.11为产物的^{1}H-NMR谱图和GPC曲线，由图可知，3种引发剂都可以使得L-LA和GA开环共聚，生成PLGA73共聚物，收率均在90%以上，总转化率均高于94%。

值得注意的是，相较于BnOH，1-Dodecanol和mPEG引发的PLGA相对分子质量不高，分别为4100和3800，且分子量分布较宽，表明BnOH引发L-LA和GA开环共聚生成PLGA73共聚物的活性较高。Fig.12为3种产物的TG曲线和DSC曲线，其中，BnOH引发的PLGA73热稳定性最好，$T_{5\%}$为269.6 ℃，1-Dodecanol次之，为219.3 ℃，mPEG引发的PLGA73热稳定性较差（$T_{5\%}$为218.6 ℃）。共聚物的T_g随着相对分子质量的增加而逐渐升高，且在加热过程中，所有聚合物的DSC曲线都没有出现熔融峰，说明制备的PLGA73呈非晶态。

2.6 L-丙交酯与GA投料比对聚合的影响

为分析共聚单体L-LA/GA的比例对产物PLGA性能的影响，以BnOH为引发剂、1000×10^{-6}Bi为催化

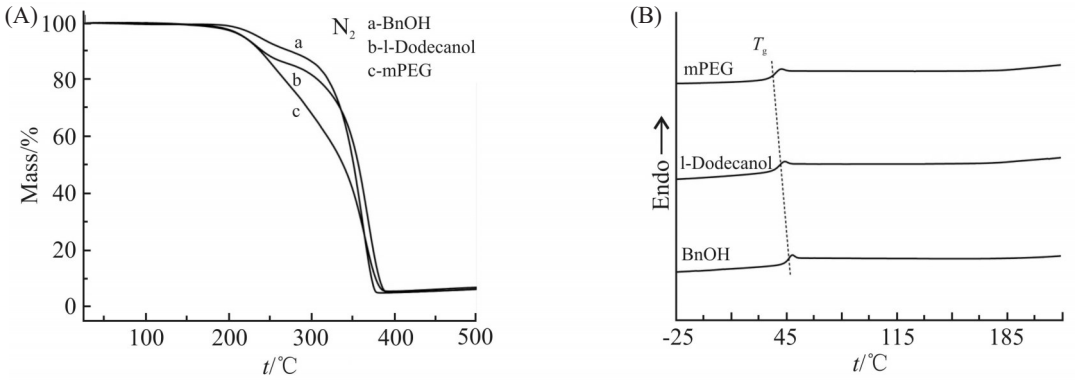


Fig. 12 (A)TG and (B)DSC curves of PLGA73 prepared with different initiators

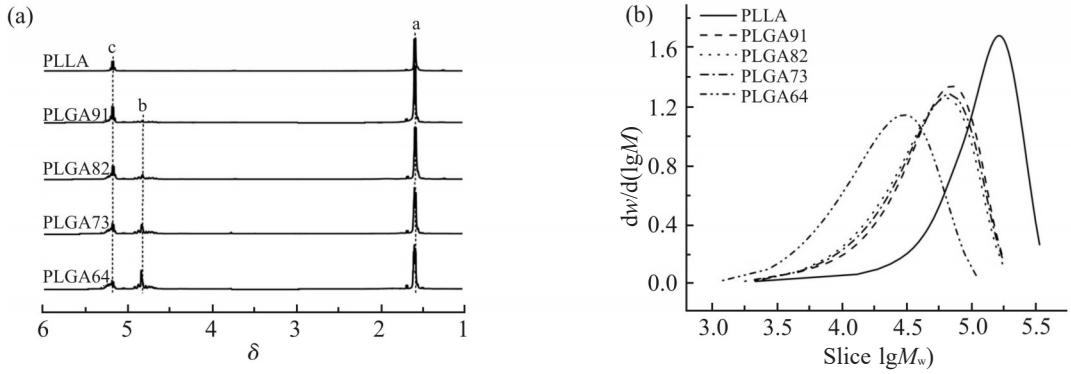


Fig. 13 (a)^{1}H-NMR spectra and (b)GPC curves of copolymers with different monomer ratios

Tab. 4 Effect of L-LA and GA feed ratio on polymerization

Sample	$[LA]_0/[GA]_0$	Yield/%	Conv/%	$M_{n,GPC}\times10^{-3}$	PDI	I_{LA}	I_{GA}	R	[LA]/[GA]
1	100/0	89.6	98.7	88.9	1.9				0
2	90/10	90.7	96.2	32.8	1.9	3.58	0.42	0.56	8.9:1
3	80/20	91.1	96.8	29.6	1.9	3.10	0.89	0.09	3.5:1
4	70/30	92.9	97.2	31.2	1.9	2.68	1.31	0.10	1.6:1
5	60/40	93.3	97.4	15.0	1.9	2.36	1.64	0.12	1.4:1

剂，制备了具有不同GA含量的PLGA。产物收率随GA含量的增加逐渐增大，进一步说明BiSS对GA的催化活性较高，总转化率均大于96%，相关结果总结在Tab.4中。Fig.13为产物的^{1}H-NMR谱图和GPC曲线，由^{1}H-NMR谱图分析可知，不管L-LA/GA投料摩尔比如何，产物中L-LA链段与GA链段的比值都小于初始投料比，且随着GA含量的增加，[LA]/[GA]的比值逐渐减小。例如，Tab.4中Sample 4的L-LA/GA初始投料摩尔比为2.3:1，在反应5 h后，产物PLGA中L-LA链段与GA链段比值仅为1.6:1。由GPC曲线分析可知，随着GA含量的增加，产物的M_n逐渐减小，纯PLLA的相对分子质量最高为88900，PLGA64的相对分子质量最低为15000。这是由于L-LA竞聚率相比于GA更低，反应初期PLGA中主要为GA单体的聚合，此时L-LA较难聚合，从而导致相对分子质量较低。所有产物的PDI均为1.9，说明GA含量的增加不会显著影响聚合物分子量分布的均一性。

Fig.14为产物的TG曲线和DSC曲线。通过TG曲线可知，PLLA，PLGA82和PLGA64的$T_{90\%}$分别为362.3 ℃，370.7 ℃和378.2 ℃，随着GA单元比例的增加，产物的$T_{90\%}$逐渐增大。在DSC曲线中，除PLLA外，产物均未出现熔融峰，表明它们均

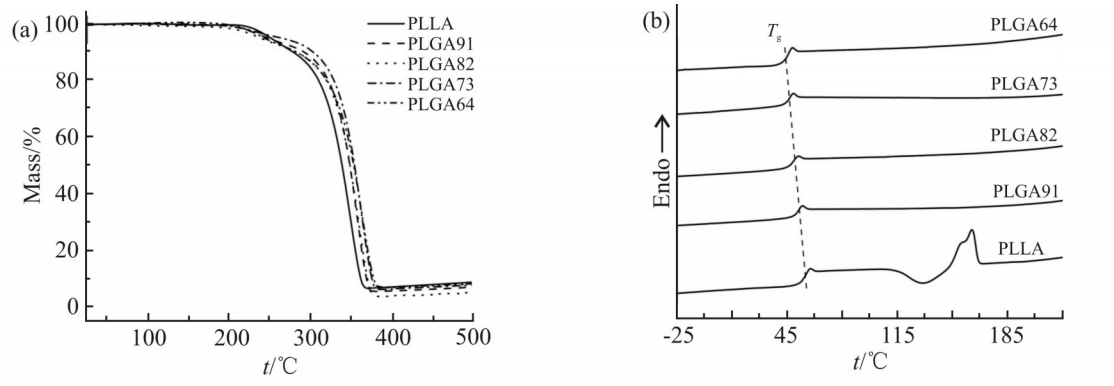


Fig. 14 (a)TG and (b)DSC curves of copolymers with different monomer ratios

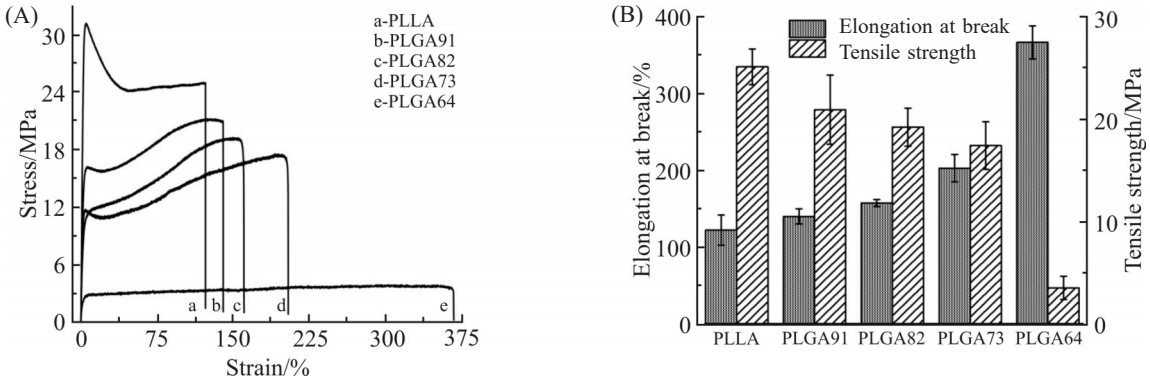


Fig. 15 (A)Tensile curves, (B)tensile strength and elongation at break of copolymers with different monomer ratios

为无定形聚合物，GA的加入会降低产物的结晶性能。同时，GA比例的提高会降低PLGA的玻璃化转变温度。

为了解GA的加入对产物力学性能的影响，对所有聚合物进行拉伸测试，结果如Fig.15所示。随着GA单体含量的增加，聚合物分子链的规整性降低，导致柔性增加，使得聚合物的拉伸强度下降，由PLLA的25.1 MPa降低至3.5 MPa；断裂伸长率显著提高，从PLLA的121.9%增加至366.4%。

3　结论

本文探讨了BiSS和$Sn(Oct)_2$在L-LA与GA开环聚合中的催化效果。结果显示，2种催化剂均能有效地合成PLGA共聚物。BiSS催化的PLGA具有较高的随机性、较短的L-LA序列和更高的热稳定性。与$Sn(Oct)_2$相比，BiSS催化的PLGA在N_2氛围下的热分解温度($T_{5\%}$和$T_{90\%}$)分别升高了36.0 ℃和82.7 ℃。DSC分析表明，PLGA表现为非晶态，无固定熔点。相较于1-Dodecanol和mPEG，BnOH引发L-LA与GA开环共聚的活性更高。BiSS对GA的选择性高于L-LA，致使制备的PLGA中L-LA与GA的比例小于初始投料比。增加GA含量会降低PLGA的相对分子质量，但对分子量分布的均一性影响不大。随着GA单体含量增加，聚合物的规整性降低，导致了柔性增加、拉伸强度下降和断裂伸长率提高。这些研究结果为优化PLGA合成提供了催化剂选择和共聚物结构调控的理论依据，同时也为改进合成策略和进一步理解ROP反应机理提供了重要启示。

参考文献：

[1] 邢璐, 李博宁, 肖本好,等. 医用聚乳酸材料性能及加工方法研究进展[J]. 高分子材料科学与工程, 2023,39(6): 1-11.

Xing L, Li B N, Xiao B H, *et al*. Research progress on the properties and processing methods of medical polylactic acid materials[J] Polymer Materials Science & Engineering, 2023,39 (6): 1-11.

[2] 顾伟楠, 田阳, 赵子明,等. 聚丙交酯-乙交酯的合成及表征的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(6): 819-832.
Gu W N, Tian Y, Zhao Z M, *et al*. Research progress in the synthesis and characterization of poly(lactide glycolide) [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Industry, 2022, 53(6): 819-832.

[3] Valderrama M A M, Putten R J V, Gruter G J M. The potential of oxalic- and glycolic acid based polyesters (review). towards CO_2 as a feedstock (Carbon Capture and Utilization- CCU) [J]. European Polymer Journal, 2019, 119: 445-468.

[4] Mazarro R, Gracia I, Rodríguez J F, *et al*. Kinetics of the ring-opening polymerization of D,L- lactide using zinc(II) octoate as catalyst[J]. Polymer International, 2012, 61: 265-273.

[5] Tanzi M C, Verderio P, Lampugnani M G, *et al*. Cytotoxicity of some catalysts commonly used in the synthesis of copolymers for biomedical use[J]. Journal of Materials Science Materials in Medicine, 1994, 5: 393-396.

[6] Samruddhi P, Jin Y, Yeon Y W. Investigation of the mechanisms and kinetics of DBU-catalyzed PLGA copolymerization via a full-scale population balance analysis[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2021, 60: 14685-14700.

[7] Ekaterina R, Nikita S, Evgeniya S, *et al*. Effect of preparation conditions on the size of nanoparticles based on poly(D, L-lactide-co- glycolide) synthesized with bismuth subsalicylate[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2022, 648:129198.

[8] Kricheldorf H R, Hachmann-Thiessen H, Schwarz G. Di-, tri- and tetrafunctional poly(ε-caprolactone)s by $Bi(OAc)_3$-catalyzed ring-opening polymerizations of ε- caprolactone[J]. Macromolecules, 2004, 37: 10155-10164.

[9] Behnken G, Kricheldorf H R, Schwarz G, *et al*. High molar mass poly(ε- caprolactone) by means of diphenyl bismuth ethoxide, a highly reactive single site initiator[J]. Macromolecules, 2008, 41: 4102-4107.

[10] Vuorinen S, Lahcini M, Hatanpää T, *et al*. Bismuth(III) alkoxide catalysts for ring- opening polymerization of lactides and ε-caprolactone[J]. Macromolecular Chemistry and Physics, 2013, 214: 707-715.

[11] Duval C, Nouvel C, Six J. Is bismuth subsalicylate an effective nontoxic catalyst for plga synthesis?[J]. Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry, 2014, 52: 1130-1138.

[12] 季晨霖, 介素云, 李伯耿. 苯并噁唑脲/MTBD催化L-丙交酯和δ-戊内酯开环共聚合[J]. 高分子学报, 2022, 53(5): 488-496.
Ji C L, Jie S Y, Li B G. Benzoxazole urea/MTBD catalyzed the synthesis of L- lactide and *δ*- pentolactone ring opening copolymerization[J]. Acta Polymerica Sinica 2022, 53 (5): 488-496.

[13] Yu G, Qi L, Sun Y, *et al*. Impulse noise removal by a nonmonotone adaptive gradient method[J]. Signal Processing, 2010, 90: 2891-2897.

[14] Mehdi E M, Masoome A, Hajhossein T A, *et al*. S2P peptide-conjugated PLGA- maleimide- PEG nanoparticles containing imatinib for targeting drug delivery to atherosclerotic plaques[J]. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 28: 131-138.

[15] 胡晨阳, 庞烜, 段然龙, 等. 有机金属催化剂与丙交酯(LA)开环聚合反应[J]. 中国科学: 化学, 2018, 48(8): 874-882.
Hu C Y, Pang X, Duan R L, *et al*. Ring opening polymerization of lactide (LA) over organometallic catalysts[J]. Chinese Science: Chemistry, 2018, 48(8): 874-882.

Bulk Ring-Opening Copolymerization of L-Lactide and Glycolide Catalyzed by Bismuth/Tin

Wen Zheng[1,3], Jiangang Zhang[2], Yuesheng Zhang[2], Xiong Liu[2], Jianna Bao[1,3], Xianming Zhang[1,3], Wenxing Chen[1,3]

(*1. School of Materials Science and Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China; 2. Yangzhou Huitong Technology Co., Ltd., Yangzhou 225000, China; 3. Zhejiang Modern Textile Technology Innovation Center, Shaoxing 312000, China)*

ABSTRACT: To investigate the effects of metal catalysts $Sn(Oct)_2$ and bismuth salicylate (BiSS) on the reaction process and product properties of bulk ring opening polymerization (ROP) of L- lactide (L- LA) and glycolide (GA), a series of polylactide glycolide copolymers (PLGA) were synthesized using different amounts of $Sn(Oct)_2$ or BiSS. The microstructure, polymerization kinetics and molecular weight of the polymer were characterized by NMR, FT- IR and gel permeation chromatography. The thermal stability of the polymer was analyzed by thermogravimetry and differential scanning calorimetry. The results show that BiSS is a very attractive catalyst, and its catalytic performance similar results are comparable to that of $Sn(Oct)_2$ in the preparation of PLGA. The thermal stability of PLGA prepared with BiSS catalysis is significantly improved. For example, the $T_{5\%}$ and $T_{90\%}$ of PLGA73 prepared with 1000×10^{-6} Bi catalysis in nitrogen atmosphere are 269.6 ℃ and 379.2 ℃, respectively, which are increased by 36 ℃ and 82.7 ℃ compared to those of $Sn(Oct)_2$, respectively. The PLGA segments prepared with BiSS catalysis exhibit higher randomness and shorter L- LA sequence length. BiSS can replace commercially used $Sn(Oct)_2$ for the production of low toxicity PLGAs for biomedical applications.

Keywords: L-lactide; glycolide; metal catalyst; ring-opening polymerization