

生物可降解聚磷腈接枝聚酯共聚物的合成和表征*

蔡晴¹ 张腾¹ 贝建中² 王身国² 金日光^{1**}

(¹北京化工大学材料科学与工程学院 北京 100029) (²中国科学院化学研究所分子科学中心 北京 100080)

摘要 初步探索了利用酯交换方法制备聚磷腈接枝聚酯共聚物的可能性. 实验发现, 利用聚酯的端羟基与甘氨酸乙酯全取代的聚磷腈进行酯交换反应, 是可以获得聚磷腈接枝聚酯共聚物的. 但这种制备过程, 不仅要求聚酯材料的热稳定性相对较好, 以及融体粘度较低, 还要求氨基酸酯取代聚磷腈的热稳定性较好, 才能获得比较满意的结果. 因此此法更适宜于制备聚磷腈接枝聚己内酯共聚物, 而且聚己内酯的分子量不宜超过8000.

关键词 聚磷腈, 聚酯, 接枝, 生物可降解

聚磷腈独特的结构和性质使人们对它的研究产生了极大的兴趣, 尤其是通过改变其侧基的结构, 可以调节聚合物的水解性能、机械性能和表面性能在很宽的范围内变化, 以及赋予材料良好的生物相容性, 更重要的是可以通过侧基的改变来达到促进细胞粘附和增殖的目的^[1]. 到目前为止, 已经有超过700种的聚磷腈材料被研究报道, 而其中氨基酸酯、羟基酸酯、烷氧基、葡萄糖单元、甘油基等基团单独或共同取代的聚磷腈材料已被证实具有良好的生物相容性^[2-6], 广泛用于药物控制释放研究^[7]. 正因为聚磷腈具有这样一些独特的性能, 与传统的生物可降解材料(聚酯、聚酸酐等)相比, 聚磷腈在组织工程的研究中将具有潜在的应用前景和不可忽视的优势^[8], Laurencin 和 Alcock 等就曾将氨基酸酯或羧基苯氧基取代的聚磷腈制备成三维多孔支架用于骨组织工程的研究^[9]. 但是, 目前很少见到利用双氨基酸酯取代聚磷腈和脂肪族聚酯的端羟基进行酯交换反应, 来制备聚磷腈接枝聚酯共聚物的报道. 本文对此作了比较系统的研究, 并考察了不同聚酯分子量和不同聚酯种类对酯交换效率的影响, 希望能获得一种新型的组织工程细胞支架材料.

1 实验部分

1.1 主要原料

六氯环三磷腈单体根据文献[10]制备, 经减压升华和重结晶纯化(熔点 112~113℃, 与文献值

112.8℃接近). 甘氨酸乙酯盐酸盐(化学纯, 北京石鹰化工厂), 使用前于50℃减压干燥5h. 己内酯单体(分析纯, Aldrich), 用CaH₂干燥后, 减压蒸馏. 丙交酯和乙交酯(分析纯, Purac, Netherland), 用乙酸乙酯重结晶一次. 异辛酸亚锡(分析纯, Sigma), 直接使用. 十六醇、乙二醇(北京益利精细化学品有限公司)及其它试剂都按照常规方法干燥纯化.

1.2 双甘氨酸乙酯取代聚磷腈(PGP)的合成

双甘氨酸乙酯取代聚磷腈根据文献方法[2]合成和纯化, 而聚二氯磷腈是由六氯环三磷腈于250℃本体开环聚合48h而得. 本研究合成得到的PGP的特性粘数为0.65 dL/g(以氯仿为溶剂, 30℃), 凝胶渗透色谱测定聚合物的分子量分散系数为2~3.

1.3 端羟基脂肪族聚酯的合成

按照所设计的目标分子量, 称取一定量的己内酯(或L-丙交酯、或L-丙交酯和乙交酯)、十六醇和0.05 wt%的异辛酸亚锡, 装入聚合管中, 抽真空、充氩气3次后封管. 置于130℃油浴中聚合24h(制备丙交酯和乙交酯共聚物时, 180℃聚合18h). 得到的初产物用氯仿溶解、乙醇沉淀、真空干燥后, 进行¹H-NMR测定并计算聚合物的分子量. 本研究合成的数种脂肪族聚酯的分子量和熔点(或粘流温度)数据列于表1. 根据内酯单体的开环聚合机理^[11], 此类聚合物应具有单端羟基.

具有双端羟基的聚己内酯采用乙二醇引发已

*2004-01-15 收稿, 2004-05-25 修稿; 国家重点基础发展规划项目(项目号 G1999054305)和国家“863”高技术计划项目(项目号 2002AADF3202)资助; ** 通讯联系人

内酯单体开环聚合而得,聚合物的合成和纯化过程同单端羟基聚酯。

Table 1 Physicochemical properties of several aliphatic polyesters with low molecular weight

Sample	M_n^a	$[\eta]$ (dL/g)	T_m (°C) ^b	T_g (°C) ^b
PCL-1	3,700	0.24	-	-
PCL-2	8,000	0.35	-	-
PCL-3	10,000	0.44	62.1	-
PLLA	2,000	0.10	134.4	-
PLGA730	-	0.35	-	143.2
PLGA550	-	0.35	-	154.1
HO-PCL-OH	2,000	0.14	-	-

^a Calculated from ¹H-NMR spectra

^b Determined by DSC measurement

1.4 PGP 与脂肪族聚酯的酯交换反应

称取一定量的聚酯和 PGP 置于圆底烧瓶中, 搅拌下抽真空, 于 160°C 进行酯交换反应。

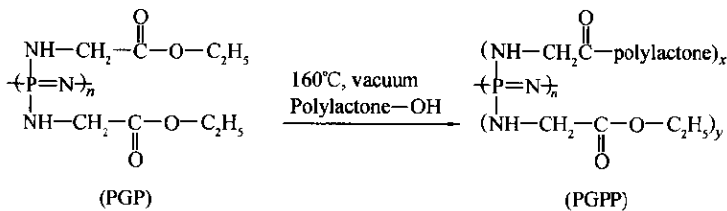


Fig. 1 Transesterification of hydroxyl-ended poly lactone with poly[(glycine ethyl ester)phosphazene] (PGP)

基于以下实验事实, 认为采用酯交换方法制备聚磷腈接枝聚酯共聚物是可行的。

首先, 用乙二醇引发己内酯聚合得到的 PCL (即聚合物链两端均为羟基) 与 PGP 在 160°C 进行酯交换反应仅 1 h, 体系就生成了不溶不熔的产物, 说明两者之间确实有酯交换反应发生, 并且二官能团的 PCL 使体系发生了交联。

其次, 用 PCL-1 (即单端羟基聚合物) 与 PGP 在 160°C 反应 8 h, 所得聚合物在氯仿中溶解性良好。

第三, 酯交换反应前, PCL-1 的 $[\eta]_0 = 0.24$ dL/g, 而被 PCL 取代了 50% 的 PGPP 产物的 $[\eta] = 0.44$ dL/g. 与 PCL-1 相比, 聚合物的分子量明显增大。

第四, 采用 GPC 测定了 PCL-1 和其酯交换反应后产物 (PGPP (PCL-1)) 的分子量及分子量分布的变化. 结果表明 (图 2), 产物的分子量已明显增大, 且产物中没有 PCL-1 起始物的残余. 而 PGPP (PCL-1) 的 GPC 图形中出现的肩峰, 是与 PGP 及 PCL-1 的分子量分布相关的。

1.5 测试与表征

¹H-NMR, Bruker DMX 300 兆超导核磁谱仪, 以 d-CHCl₃ 为溶剂, TMS 为内标. DSC, Mettler-Toledo DSC822e 热分析仪, N₂ 氛, 升温速率 10 K/min, 升温范围 0 ~ 200°C. GPC, Waters510 高效液相色谱仪, 氯仿为淋洗剂, 流速 1.0 mL/min, 温度 35°C, 以聚苯乙烯为标样。

2 结果与讨论

2.1 酯交换方法合成聚磷腈接枝聚酯共聚物的证明

酯交换反应是合成聚酯过程中常采用的一种方法. 因此, 我们考虑利用聚酯的端羟基与 PGP 的甘氨酸乙酯侧基进行酯交换, 期望脱除乙醇后可合成得到聚磷腈接枝聚酯共聚物, 具体过程如图 1 所示。

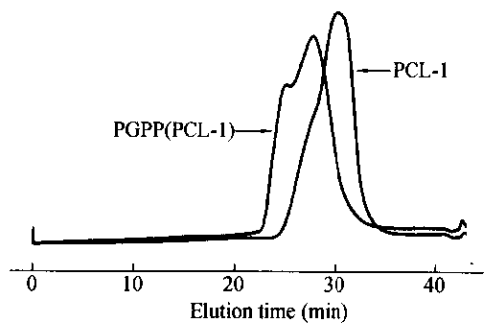


Fig. 2 GPC profiles of PCL-1 and transesterification product of PCL-1 with PGP

最后, 从 PCL-1 的 ¹H-NMR 谱图 (图 3) 中可以观察到, 由于 PCL 高分子链端的己内酯单元 (ω -亚甲基) 是与羟基直接相连的, 其质子信号峰出现在 3.6 ~ 3.7 (peak a, 三重峰, 根据此峰可计算聚合物的分子量); 但是在酯交换反应后的产物中, 此峰基本消失, 说明羟基末端消失, PCL-1 已全都接枝到聚磷腈的侧链上. 但是, 由于聚磷腈主链在共聚物中的含量较低, 未能检测到明显的甘氨酸乙酯的质子峰。

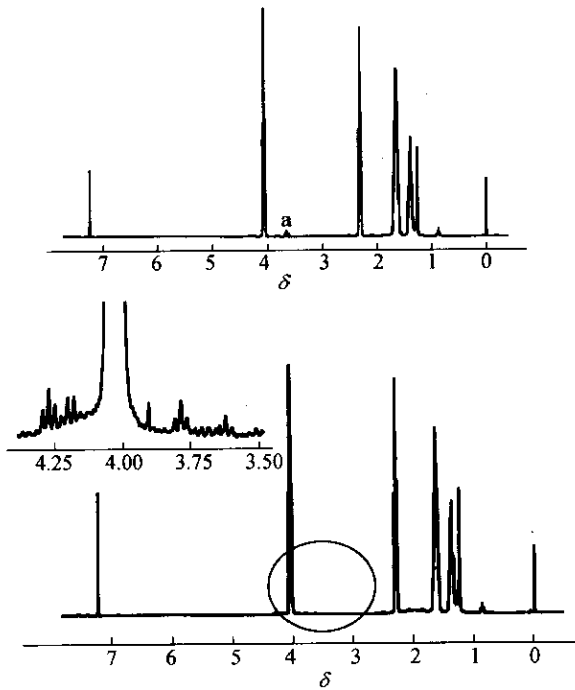


Fig. 3 $^1\text{H-NMR}$ spectra of PCL-1 (upper) and PGPP(PCL-1) (lower)

2.2 影响酯交换反应效率的因素

2.2.1 聚酯的分子量 选用数种不同分子量的 PCL (见表 1), 按目标取代率 50% 投料, 在 160°C 反应 8 h 后, 进行粘度和 GPC 测试 (图 4). 结果发现, 当 PCL 的分子量为 8000 时, 聚合物的特性粘数从酯交换反应前的 0.35 dL/g 上升到酯交换产物的 0.56 dL/g , 同时 GPC 谱图也揭示了聚合物的分子量有了明显增加. 但当 PCL 的分子量进一步增大到 10000 后, 酯交换产物的特性粘数和起始物间没有发现差别, GPC 谱图间也没有差别, 说明酯交换反应根本没有发生. 造成这种现象的原因是, 随着 PCL 分子量的增大, 致使羟端基的活动性和反应性减弱, 因而阻碍了酯交换反应的发生.

2.2.2 聚酯的熔点或粘流温度 在前面的酯交换反应制备聚酯接枝聚磷腈共聚物的试验中, 所选用的聚酯都是聚己内酯, 其出发点是因为聚己内酯的熔点较低, 酯交换反应比较容易进行. 但对于 PLLA 这种聚合物, 由于它的熔点相对较高 (表 1), 因此酯交换反应比较难以进行. 此外, 由于聚酯是一类热不稳定性聚合物, 酯交换温度也不宜再提高. 所以在进行聚磷腈接枝聚乳酸共聚物的合成中发现, 虽然随反应时间延长, 体系的特性粘数确实呈缓慢增加的趋势, 说明 PLLA 和 PGP

之间也可以发生酯交换反应, 然而当将不同反应时间产物进行 GPC 测试后却发现, 在 160°C 反应了 8 h, 即使大部分的 PLLA 已经接枝到了聚磷腈上, 产物中仍残留有 PLLA 均聚物, 而且当反应时间进一步延长后, 由于聚合物的热降解逆反应开始占主导地位, PLLA 又会从聚磷腈主链上解聚下来.

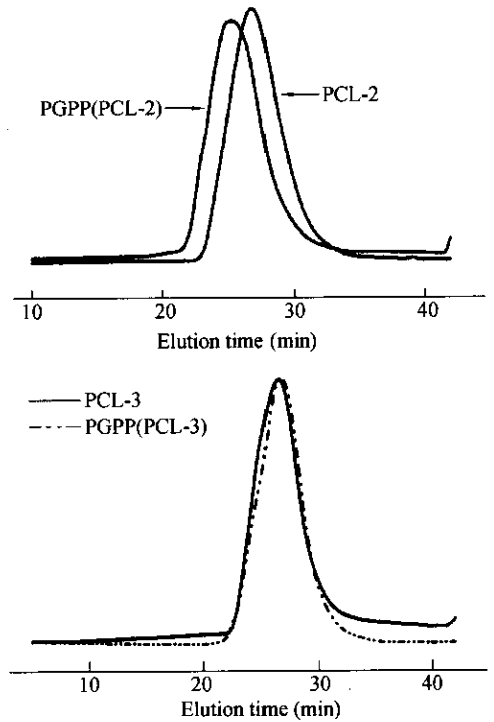


Fig. 4 GPC profiles of PCL and transesterification products of PCL with PGP

另一方面, 由于无定型聚合物没有熔点, 因此其与 PGP 进行酯交换反应的温度应该高于其粘流温度. 本文试验了两种低分子量的 PLGA 无定型聚合物 (PLGA550 和 PLGA730), 它们的粘流温度分别为 154.1°C 和 143.2°C (表 1). 但由于 PLGA 的粘流温度与进行酯交换反应的温度比较接近, 且聚合物融体比较粘稠, 不利于反应的进行. 更要指出的是, 由于 PLGA 共聚物的热稳定性较均聚物更差, 所以经 GPC 测试发现, 聚合物在反应后其分子量不仅没有增加, 反而由于热降解致使分子量下降明显.

初步的研究表明, 利用聚酯的端羟基与双甘氨酸乙酯取代的聚磷腈 (PGP) 进行酯交换反应, 是可以获得聚磷腈接枝聚酯共聚物的. 但在具体制备过程中发现, 只有在聚酯材料本身的热稳定性较好, 且熔点或粘流温度较低, 以及融体粘度较

小等条件下,才能获得较好的酯交换效率.因此,本文提出的制备方法更适宜于制备聚磷腈接枝聚己内酯共聚物,且聚己内酯的分子量不超过 8000 时较好.

此外,我们发现,PGP 在上述酯交换反应条件下也存在比较严重的热降解,必然对酯交换反应

会产生不利的影响.根据文献报道^[2,12,13],随着侧基种类和化学结构的改变,聚磷腈的热稳定性会有所不同,因此想要获得较为理想的聚磷腈接枝聚酯共聚物,还需要对氨基酸酯取代聚磷腈的热稳定性与酯交换效率的相互作用,以及对酯交换反应条件(如温度和时间)进行深入研究.

REFERENCES

- 1 Jaeger R D, Gleria M. *Prog Polym Sci*, 1998, 23: 179 ~ 276
- 2 Allcock H R, Fuller T J, Mack D P, Matsumura K, Smeltz K M. *Macromolecules*, 1977, 10: 824 ~ 830
- 3 Allcock H R, Scopelianos A G. *Macromolecules*, 1983, 16: 715 ~ 719
- 4 Allcock H R, Austin P E, Neenan T X, Sisko J T, Blonsky P M, Shriver D F. *Macromolecules*, 1986, 19: 1508 ~ 1512
- 5 Allcock H R, Kwon S. *Macromolecules*, 1988, 21: 1980 ~ 1985
- 6 Allcock H R, Pucher S R, Scopelianos A G. *Macromolecules*, 1994, 27: 1 ~ 4
- 7 Lakshmi S, Katti D S, Laurencin C T. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2003, 55: 467 ~ 482
- 8 Allcock H R. Synthesis of synthetic polymers: polyphosphazenes. In: Anthony Atala, Robert P Lanza, eds. *Methods of Tissue Engineering*. San Diego, CA: Academic Press, 2002. 597 ~ 608
- 9 Laurencin C T, El-Amin S F, Ilim S E, Willoughby D A, Attawia M, Allcock H R, Ambrosio A A. *J Biomed Mater Res*, 1996, 30: 133 ~ 138
- 10 Lund L G, Paddock N L, Proctor J E, Searle H T. *J Chem Soc*, 1960, 2542 ~ 2547
- 11 Kricheldorf H R, Kreiser-Saunders I, Stricker A. *Macromolecules*, 2000, 33: 702 ~ 709
- 12 Allcock H R, Cook W J. *Macromolecules*, 1974, 7: 284 ~ 290
- 13 Allcock H R, Moore G Y, Cook W J. *Macromolecules*, 1974, 7: 571 ~ 575

SYNTHESIS OF BIODEGRADABLE POLYLACTONE-GRAFTED POLYPHOSPHAZENE COPOLYMERS

CAI Qing¹, ZHANG Teng¹, BEI Jianzhong², WANG Shenguo², JIN Riguang¹

⁽¹⁾ College of Materials Science and Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029

⁽²⁾ Center for Molecular Sciences, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080

Abstract A primary study on the synthesis of polylactone-grafted polyphosphazene copolymers has been carried out for the purpose of using them as cell scaffold material in tissue engineering. It was found that the copolymer could be obtained via transesterification of hydroxyl-ended polylactone, such as polycaprolactone (PCL) and polylactide (PLA), with poly[bis(glycine ethyl ester)phosphazene] (PGP). However, it was needed to note that this process seemed more suitable for the preparation of PCL-grafted polyphosphazene copolymer than for other polylactone-grafted polyphosphazene copolymers, because the melting point of PCL (*ca.* 60°C) was far below the reaction temperature (160°C), which facilitated the mixing of the two polymers. Moreover, the transesterification of PCL with PGP could proceed satisfactorily only if the molecular weight of PCL was less than 8000, which was considered due to the weakened reactivity of hydroxyl end groups with molecular weight increase. Further detailed study is underway to optimize the reaction and it will be focused on the thermostability of poly[(amino acid alkyl ester)phosphazenes] influencing the transesterification.

Key words Polyphosphazene, Polyester, Graft, Biodegradable