

端基为巯基的聚己内酯的合成

许宁, 王睿, 杜福胜, 李子臣

(北京大学化学与分子工程学院高分子科学与工程系, 高分子化学与物理教育部重点实验室, 北京 100871)

摘要 以三氟甲烷磺酸亚锡为催化剂, 2-巯基乙醇为引发剂, 在温和条件下引发 ϵ -己内酯的开环聚合, 得到端基为巯基的聚己内酯, 其分子量可控且分布较窄. 在此过程中, 巯基不需要保护而不会影响聚酯的结构, 当聚合温度升高时, 聚合物端基结构不发生改变, 但分子量分布变宽. 端基为巯基的聚己内酯能够通过偶合反应生成中间含二硫键的聚己内酯; 同时, 以 2-羟乙基二硫化物为引发剂合成得到分子中间含二硫键的窄分布聚己内酯, 经还原后也可得到端基为巯基的聚己内酯. 这两种方法条件温和, 效率较高, 具有良好的可控性.

关键词 巯基; 聚 ϵ -己内酯; 开环聚合; 生物可降解性

中图分类号 O631 **文献标识码** A **文章编号** 0251-0790(2007)09-1791-05

含有巯基的聚合物具有独特的氧化还原性, 能够在金的表面上进行组装, 因此, 这类材料在生物医药和纳米科学等领域中已引起了众多研究者的兴趣^[1-4]. 这类材料的合成可以通过大分子反应等方法将巯基引入到聚合物的侧基或端基上^[5-7]. 其中, 端基含巯基的生物降解性脂肪族聚酯可以通过对聚酯进行化学修饰等^[8-11]及内酯单体的酶催化聚合^[12]方法来合成. 据文献[8~10]报道, 可分别通过对引发剂的保护-脱保护以及直接对聚酯进行修饰两种方法合成端基为巯基的聚己内酯. 另外, 利用 2-巯基乙醇 (ME) 为引发剂, 酶为催化剂引发 ϵ -己内酯 (ϵ -CL) 的开环聚合, 能够直接得到端基为巯基的聚己内酯^[12]. 但是, 保护和脱保护的步骤较为繁琐, 不仅降低了反应的收率, 而且也增加了副反应发生的可能性. 而通过酶催化聚合合成聚酯的分子量一般较难控制, 分子量分布也比较宽. 本文尝试通过如下两种简单的方法合成分子量可控的端基为巯基的窄分布聚己内酯: (1) 以三氟甲烷磺酸亚锡 [Sn(OTf)₂] 为催化剂, 2-巯基乙醇 (ME) 为引发剂直接引发 ϵ -CL 的开环聚合; (2) 以 2-羟乙基二硫化物 (HEDS) 为引发剂引发 ϵ -CL 的开环聚合, 再还原二硫键, 得到端基为巯基的聚己内酯.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

ϵ -己内酯 (ϵ -CL) 为 Acros 公司产品, 于室温和搅拌下经 CaH₂ 48 h 后减压蒸出; 2-巯基乙醇 (ME)、三氟甲烷磺酸亚锡 [Sn(OTf)₂]、辛酸亚锡 [Sn(Oct)₂] 和二巯基苏糖醇 (DTT) 为 Acros 公司产品; 2-羟乙基二硫化物 (HEDS) 按文献[9]方法合成.

¹H NMR 谱分别由 Bruker ARX-400 或 Varian-300 型核磁共振仪测定, 溶剂为 CDCl₃; 聚合物的分子量由凝胶渗透色谱仪 (GPC) 测定, 使用 Water 515 高效液相色谱泵, Water 2410 示差折光检测器和 Styragel (HT-2 + HT-3 + HT-4) 凝胶柱, 以四氢呋喃 (THF) 为淋洗剂, 将样品配制成质量浓度为 5 mg/mL 的 THF 溶液, 淋洗速率为 1 mL/min, 凝胶柱温度恒定为 35 °C, 用单分散线性聚苯乙烯作参比, 数据处理软件为 Millennium 32.

1.2 端基为巯基的聚己内酯 (T-PCL) 的合成

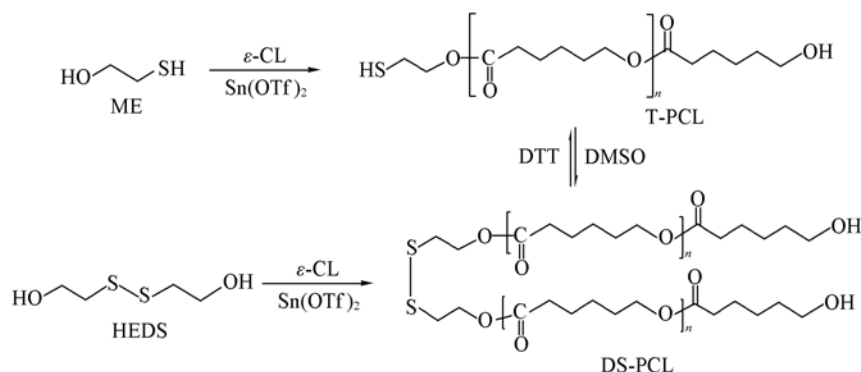
(1) 以 T-PCL-2 的合成作为例, 合成路线见 Scheme 1.

将 5.000 g ϵ -CL (44 mmol) 和 100 μ L Sn(OTf)₂ (15 mg/mL, 甲苯和 THF 体积比为 80/20) 加入到

收稿日期: 2007-02-07.

基金项目: 国家自然科学基金 (批准号: 50573002) 和教育部“新世纪优秀人才支持计划”资助.

联系人简介: 李子臣, 男, 教授, 主要从事功能高分子研究. E-mail: zeli@pku.edu.cn



Scheme 1 Synthetic routes of thiol-terminated PCL

聚合管中,于室温下搅拌 20 min,再加入 0.342 g ME(4.4 mmol),均匀混合后经过 3 次液氮冷却-抽真空-解冻循环操作,于真空条件下封管,于室温下聚合 12 h. 反应结束后将聚合管打开,反应液用 CHCl_3 稀释后在冷甲醇中沉淀,过滤,真空干燥得到产物,收率为 70%.

(2) 以 HEDS 为引发剂合成聚己内酯(DS-PCL-2). 与 T-PCL 的合成方法类似,引发剂为 HEDS,收率为 63%. 将 DS-PCL-2(0.200 g, 0.06 mmol) 和 DTT(0.100 g, 0.65 mmol)溶解在 2 mL THF 中,通入氮气 15 min 以保证还原反应在氮气氛围中进行. 将反应温度控制在 25 °C 搅拌反应 12 h,反应结束后将反应液在冷甲醇中沉淀,过滤,真空干燥后得到产物,收率为 65%.

1.3 T-PCL-2 的乙酰化反应

将 T-PCL-2(0.500 g, 0.44 mmol)溶解在 1 mL CH_2Cl_2 中,然后分别加入乙酸酐(0.690 g, 7.04 mmol)和三乙胺(0.690 g, 7.04 mmol). 将反应液在 25 °C 下反应 12 h,反应结束后将反应液在冷甲醇中沉淀,过滤干燥后得到产物,收率为 94%.

1.4 T-PCL-2 的氧化反应

将 T-PCL-2 溶解在 2 mL 二甲基亚砷(DMSO)中,将反应液在 100 °C 下反应 48 h. 反应结束后将反应液在冷甲醇中沉淀,过滤干燥得到产物,收率为 85%.

2 结果与讨论

2.1 端基为巯基的聚己内酯(T-PCL)的表征

$\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 能够在较低温度下催化环状单体如 ϵ -己内酯和丙交酯等的开环聚合,并得到分子量可控的窄分布聚酯^[13]. 本文也采用 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 催化剂进行催化聚合反应. 以 ME 为引发剂引发的开环聚合反应结果列于表 1.

Table 1 Polymerization of ϵ -CL with 2-mercaptoethanol (ME) and 2-hydroxyethyl disulfide (HEDS) as the initiators and $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ as the catalyst

Sample	Initiator	$[\text{M}]_0/[\text{I}]_0$	$t/^\circ\text{C}$	M_n^a	M_w/M_n^a	DP^b	Yield ^c (%)
T-PCL-1	ME	10	0	4200	1.13	6	50
T-PCL-2	ME	10	25	4800	1.13	8	70
T-PCL-3	ME	10	50	5000	1.20	8	71
T-PCL-4	ME	10	80	6500	1.28	13	67
T-PCL-5	ME	20	25	5800	1.14	10	72
T-PCL-6	ME	40	25	12500	1.22	28	71
DS-PCL-1	HEDS	10	25	6100	1.14	12	75
DS-PCL-2	HEDS	20	25	9500	1.14	18	63
DS-PCL-3 ^d	HEDS	20	80	11000	1.15	22	91

a. Determined with GPC; b. calculated from ^1H NMR spectra; c. determined gravimetrically; d. polymerization was catalyzed by $\text{Sn}(\text{Oct})_2$.

T-PCL-2 的 ^1H NMR 谱图见图 1(A). 由图 1(A) 可以看到, δ 2.75 处的四重峰是与巯基相连的亚甲基的质子峰($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ —), δ 3.67 处为聚酯末端与羟基相连亚甲基的质子峰(— $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 二者的积分比值为 1:1. 通过 δ 4.0 与 3.67 处质子峰的积分比值计算出 T-PCL-2 的聚合度为 8. 通过

GPC 图谱(图 2) 和表 1 可知 T-PCL-2 的分子量分布比较窄, 说明通过一步法合成得到具有良好可控性、分子量分布窄的 T-PCL. 将 T-PCL 末端的羟基和巯基乙酰化能够进一步确定聚酯的端基结构. 从乙酰化产物的 $^1\text{H NMR}$ 图谱[图 1(B)]可以看出, δ 1.5 处巯基的质子峰消失, 与羟基相连的亚甲基的质子峰信号也由 δ 3.67 移向 δ 4.00 处; 同时, 与巯基相连的亚甲基的质子峰也从 δ 2.75 移向 δ 3.25, 并由原来的四重峰变为三重峰, 说明巯基已经完全转化为硫酯键. 因此用 ME 为引发剂, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 为催化剂催化 ϵ -己内酯的聚合能够直接得到分子量分布窄的端基为巯基的可控聚己内酯.

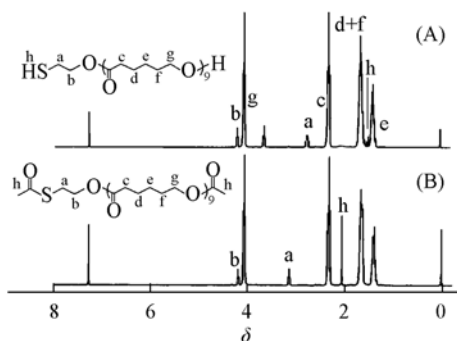


Fig. 1 $^1\text{H NMR}$ spectra of T-PCL-2 (A) and T-PCL-2 after acetylation (B)

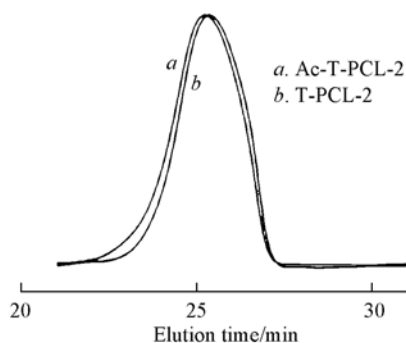
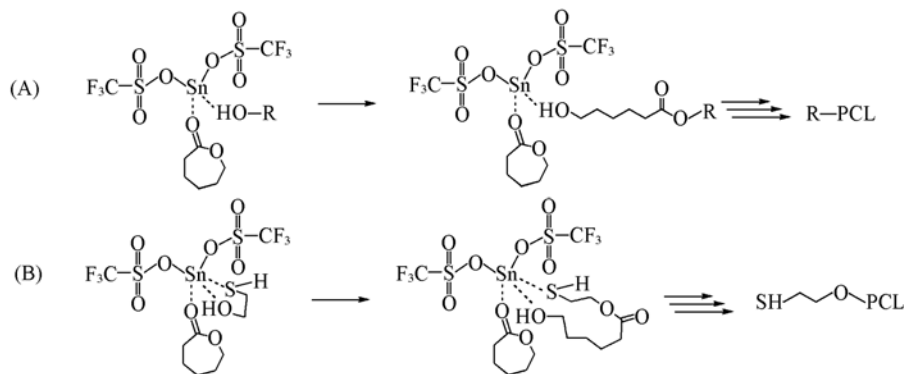


Fig. 2 GPC traces of T-PCL-2 before and after acetylation

2.2 聚合机理及温度对聚合反应的影响

研究表明, ϵ -己内酯在有机锡类催化剂存在下的开环聚合为“二次插入机理”[Scheme 2 (A)]^[14]. 本文的聚合反应可能是按 Scheme 2(B)所示的过程来进行的.



Scheme 2 Plausible mechanisms of ROP initiated by R-OH (A) and 2-mercapto-ethanol (B)

当引发剂分子靠近催化剂时, 羟基和巯基都能够通过配位键与 Sn 原子连接, 但是由于 Sn—S 比 Sn—O 结合得更为紧密, 不利于单体的插入, 因此聚合反应在羟基一端进行^[15]. 当反应液在甲醇中沉淀时, Sn—S 键和 Sn—O 键遭到破坏, 从而得到端基为巯基的聚己内酯. 另外, 如果以辛酸亚锡作为催化剂, 2-巯基乙醇为引发剂, 于 80 °C 下进行聚合反应, 即使反应 24 h 也没有检测到聚合物的生成, 而在相同的条件下, 以苄醇为引发剂引发 ϵ -己内酯的开环聚合, 收率可达到 95% 以上.

在反应中可以观察到一些黑色固体出现在聚合管中, 这种固体在甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、*N,N*-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷等有机溶剂中溶解度很小, 推测可能是辛酸亚锡与 2-巯基乙醇反应生成的产物, 由于在溶剂中不溶, 失去了催化开环聚合的能力. 这说明巯基与该催化剂之间存在较强的作用力, 这种作用能够影响单体的聚合过程. 考察了温度对于聚合反应的影响, 结果表明, 在 0 ~ 80 °C 之间的聚合产物均是端基为巯基的聚己内酯, 随着温度的升高, 所得聚酯的平均聚合度增大, 分子量分布也逐渐变宽(表 1 和图 3). 这可能是因为当温度升高时, 聚合过程中链增长的速率比链引发的速率增加得快, 因此较高温度下得到的聚酯具有较高的平均聚合度和较宽的分子量分布^[15].

2.3 利用二硫键的还原合成端基为巯基的聚己内酯

利用 HEDS 为引发剂引发 ϵ -己内酯的开环聚合反应并对得到的产物进行还原, 也能够得到端基为巯基的聚己内酯. 无论是 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, 还是 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, 都能够引发 ϵ -己内酯的聚合(表 1), 这进一步说

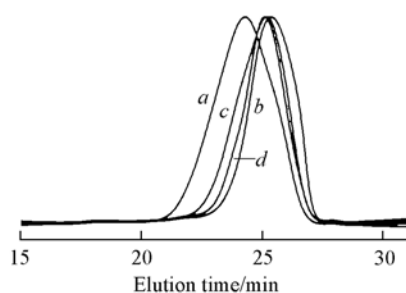


Fig. 3 GPC traces of T-PCL obtained at different polymerization temperatures

a. 80 °C; b. 0 °C; c. 25 °C; d. 50 °C.

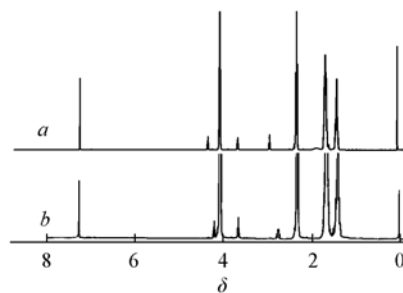


Fig. 4 ^1H NMR spectra of DS-PCL-2(a) and T-PCL through reduction of DS-PCL-2(b)

明巯基与催化剂的相互作用阻碍了辛酸亚锡催化 ϵ -己内酯的开环聚合. 从图 4 谱线 a 中的 ^1H NMR 图谱可见, 与双硫键相连的亚甲基的质子峰在 δ 2.95 处 ($-\text{SS}-\text{CH}_2-$), 与此亚甲基相连的亚甲基的质子峰 ($-\text{SSCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) 则出现在 δ 4.4 处. 利用还原剂 DTT 在干燥的 THF 中进行还原反应可以将二硫键转化为巯基. 从 ^1H NMR 图谱(图 4 谱线 b)可看到, 所得到的 T-PCL 与一步法聚合得到的聚酯的结构相同. 事实上, T-PCL 也能在一定条件下转化为 DS-PCL. 将 T-PCL-2 在 DMSO 中于 100 °C 下反应 48 h, 此时 DMSO 同时作为氧化剂和溶剂起作用^[16]. 从图 5(A)可以看出, T-PCL 完全转化为 DS-PCL. 另外, GPC 图谱也证明了偶合反应的发生[图 5(B)].

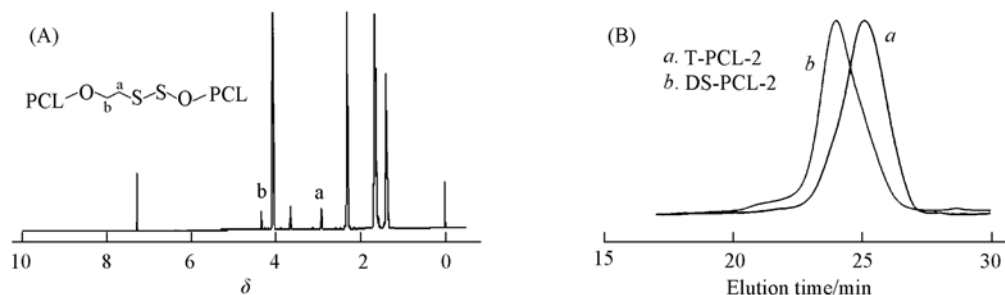


Fig. 5 ^1H NMR spectrum of DS-PCL-2 through coupling reaction(A) and GPC traces of T-PCL-2 and DS-PCL-2 through coupling reaction of T-PCL-2(B)

综上所述, 以 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 作催化剂, ME 为引发剂, 在温和条件下引发己内酯的开环聚合, 得到端基为巯基的聚己内酯, 分子量可控, 分子量分布较窄; 同时, 以 HEDS 为引发剂合成得到的分子中间含二硫键的聚己内酯, 进一步在温和条件下被还原得到端基为巯基的聚己内酯. 这两种方法的反应条件温和, 效率较高, 具有良好的可控性.

参 考 文 献

- [1] Stouffer J. M., McCarthy T. J. . *Macromolecules*[J], 1988, **21**: 1204—1208
- [2] Hirao A., Shione H., Wakabayashi S., *et al.* . *Macromolecules*[J], 1994, **27**: 1835—1841
- [3] Tohyama M., Hirao A., Nakahama S. . *Macromol. Chem. Phys.* [J], 1996, **197**: 3135—3148
- [4] Nuzzo R. G., Allara D. L. . *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1983, **105**: 4481—4483
- [5] Tsarevsky N. V., Matyjaszewski K. . *Macromolecules*[J], 2002, **35**: 9009—9014
- [6] Tsarevsky N. V., Matyjaszewski K. . *Macromolecules*[J], 2005, **38**: 3087—3092
- [7] Bontempo D., Heredia K. L., Fish B. A., *et al.* . *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2004, **126**: 15372—15373
- [8] Carrot G., Hilborn J. G., Trollsås M., *et al.* . *Macromolecules*[J], 1999, **32**: 5264—5269
- [9] Trollsås M., Hawker C. J., Hedrick J. L., *et al.* . *Macromolecules*[J], 1998, **31**: 5960—5963
- [10] Carrot G., Hilborn J., Hedrick J. L., *et al.* . *Macromolecules*[J], 1999, **32**: 5171—5173
- [11] Kalarickal N. C., Rimmer S., Sarker P., *et al.* . *Macromolecules*[J], 2007, **40**: 1874—1880
- [12] Hedfors C., Östmark E., Malmström E., *et al.* . *Macromolecules*[J], 2005, **38**: 647—649
- [13] Möller M., Känge R., Hedrick J. L. . *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* [J], 2000, **38**: 2067—2074
- [14] Kricheldorf H. R., Berl M., Scharnagl N. . *Macromolecules*[J], 1988, **21**: 286—293

- [15] Kricheldorf H. R., Lee S. R., Bush S. . *Macromolecules*[J], 1996, **29**: 1375—1381
 [16] Liang Z. A., Meng Y. Z., Li L., *et al.*. *Macromolecules*[J], 2004, **37**: 5837—5840

Synthesis of Thiol-Terminated Poly(ϵ -caprolactone)

XU Ning, WANG Rui, DU Fu-Sheng, LI Zi-Chen *

(Key Laboratory of Polymer Chemistry & Physics of Ministry of Education, Department of Polymer Science & Engineering, College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract Thiol-terminated poly(ϵ -caprolactone) (PCL) was synthesized with 2-mercapto ethanol and through two mild, simple and efficient methods; one is the ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone with 2-mercaptoethanol as initiator and stannous (II) trifluoromethane sulfonate as catalyst; the other is the ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone with 2-hydroxyethyl disulfide as initiator, followed by reduction reaction. In the first method, when the polymerization temperature was increased, the molecular weight distribution of the final product was broad, while the structure remained unchanged; this thio-end capped PCL can be coupled to form a new polymer with a disulfide group in the center. The structures of these polyesters were confirmed by ^1H NMR spectra and gel permeation chromatography. The polymers show controlled molecular weights and narrow molecular weight distributions. These methods may also be used to prepare other polyesters with thiol-end groups.

Keywords Thiol; Poly(ϵ -caprolactone); Ring-opening polymerization; Biodegradability

(Ed.: D, V, Z)

(上接第 1786 页)

期 刊 名 称	总被引 频次	影响 因子	即时 指标	文章数	半衰期	期 刊 名 称	总被引 频次	影响 因子	即时 指标	文章数	半衰期
CHINESE J CHEM	1177	0.712	0.098	327	3.5	J INTEGR PLANT BIOL	107	0.515	0.085	188	1.4
CHINESE J CHEM ENG	391	0.393	0.031	130	3.9	J IRON STEEL RES INT	121	0.28	0.021	97	3.6
CHINESE J CHEM PHYS	362	0.437	0.12	117	3.3	J MATER SCI TECHNOL	574	0.384	0.127	165	4.1
CHINESE J GEOPHYS-CH	709	0.559	0.077	233	5	J RARE EARTH	612	0.368	0.08	339	3.2
CHINESE J INORG CHEM	1009	0.583	0.078	436	3.3	J UNIV SCI TECHNOL B	235	0.325	0.055	110	4.1
CHINESE J ORG CHEM	1080	0.738	0.086	302	3.4	J WUHAN UNIV TECHNOL	291	0.276	0.024	170	4.2
CHINESE J POLYM SCI	284	0.506	0.099	81	4.3	PLASMA SCI TECHNOL	156	0.331	0.041	171	2.8
CHINESE J STRUC CHEM	833	0.729	0.121	265	3	PROG BIOCHEM BIOPHYS	239	0.191	0	167	4.6
CHINESE MED J-PEKING	1948	0.615	0.122	361	4.8	PROG CHEM	326	0.52	0.044	203	3.3
CHINESE PHYS	2396	1.497	0.216	518	2.7	PROG NAT SCI	649	0.531	0.21	214	3.9
CHINESE PHYS LETT	3494	1.135	0.18	930	2.7	RARE METAL MAT ENG	751	0.251	0.029	666	3.3
CHINESE SCI BULL	3436	0.722	0.051	468	5.1	RARE METALS	157	0.378	0	253	3.7
COMMUN COMPUT PHYS	32		0.265	49		SCI CHINA SER A	873	0.311	0.109	128	8.4
COMMUN THEOR PHYS	1260	0.726	0.093	441	3	SCI CHINA SER B	870	0.617	0.069	58	>10.0
EPISODES	596	2.35	0.029	35	7.3	SCI CHINA SER C	286	0.533	0.056	71	3.9
FUNGAL DIVERS	402	2.297	0.326	46	2.8	SCI CHINA SER D	1118	0.636	0.082	170	4.8
HIGH ENERG PHYS NUC	399	0.287	0.067	386	3.1	SCI CHINA SER E	295	0.328	0.056	89	5
J CENT SOUTH UNIV T	130	0.113	0.005	196	3.7	SCI CHINA SER F	113	0.454	0.102	49	2.9
J COMPUT MATH	282	0.388	0.048	62	7.1	SCI CHINA SER G	88	0.35	0.088	68	
J COMPUT SCI TECHNOL	190	0.293	0.108	120	3.6	SPECTROSC SPECT ANAL	1702	0.666	0.115	590	3.4
J ENVIRON SCI-CHINA	421	0.395	0.028	213	3.5	T NONFERR METAL SOC	669	0.264	0.031	516	3.7
J INFRARED MILLIM W	309	0.755	0.134	112	2.7	TRANSPORTMETRICA	25	1.571	0.273	11	
J INORG MATER	566	0.377	0.028	246	4.6						