

聚己内酯/聚缩水甘油醚两亲性 超枝状大分子的合成及表征

李晓慧, 王亮, 杨菁, 宋存先

(中国医学科学院生物医学工程研究所, 天津生物材料研究重点实验室, 天津 300192)

摘要 通过简单的两步反应, 合成出新型超枝状聚己内酯/聚缩水甘油醚嵌段共聚物. 以月桂醇为引发剂, 通过开环聚合反应合成羟基封端的聚己内酯; 将聚己内酯进一步和萘钾反应, 得到基于己内酯的大分子引发剂; 引发缩水甘油醚的聚合, 最终形成聚己内酯/聚缩水甘油醚嵌段共聚物. 通过核磁共振氢谱、红外光谱和葡聚糖凝胶色谱对聚合物进行定性表征. 结果表明, 所得到的聚合物既具有聚己内酯的特征峰, 又有聚缩水甘油醚的特征峰, 通过核磁共振氢谱计算出二者在嵌段共聚物中的比例. 在这些聚合物骨架上存在大量的羟基末端基团, 葡聚糖凝胶色谱表征得到单峰, 进一步证明聚合物为嵌段共聚物. 相对于单纯的聚己内酯, 这种聚合物结构的突出优势在于其具有大量可修饰的高活性端基基团, 通过对端基基团的后修饰, 可实现各类配体及多种药物的偶联, 使这种新型材料有可能应用于多功能靶向药物传递.

关键词 PCL-b-HPG; 超枝状大分子; 聚己内酯; 聚缩水甘油醚

中图分类号 O631

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2008)10-2107-04

聚己内酯(Poly caprolactone PCL)是一种美国食品药品监督管理局批准的生物相容性材料, 可用于药物传递系统等领域. 但由于其疏水特性和高结晶度, 导致其降解和吸收动力学与其它脂肪族聚酯相比过于缓慢. 因此 PCL 的应用受到了一定程度的限制.

缩水甘油醚是一种商业可获得的、具有高度反应性的环氧化物, 其在酸性或碱性条件下可发生开环反应, 生成具有树枝状结构的端羟基聚合物^[1]. 近期研究结果表明, 这种类似于聚乙二醇的树枝状聚合物具有很好的生物相容性^[2]. 通过将其和 PCL 聚合, 能产生带有大量羟基末端基团的聚己内酯/聚缩水甘油醚嵌段共聚物 [Poly(epsilon-caprolactone)-b-hyperbranched polyglycidol, PCL-b-HPG]. PCL-b-HPG 具有两亲性, 可在水溶液中自发形成具有壳核结构的纳米胶束. 与目前研究较多的聚酯/聚乙二醇嵌段共聚物相比, 这种聚合物结构最突出的优点就是其丰富的高活性端基可给出更大的后修饰空间, 使可调控修饰、不同配体修饰甚至小分子药物共价偶联得以实现. 这些结构上的优势必将使 PCL-b-HPG 嵌段共聚物成为优良的靶向纳米药物载体^[3~5].

本文以辛酸亚锡 [Sn(Oct)₂] 为催化剂, 月桂醇(1-Dodecanol) 为引发剂, 将己内酯单体聚合成具有一定分子量的 PCL. 然后采用二氧六环为溶剂, 在萘钾为催化剂作用下, 合成了 PCL-b-HPG. 所得产物通过核磁共振氢谱(¹H NMR)、红外光谱(IR)和葡聚糖凝胶色谱(GPC)进行表征, 证明了其具有大量可修饰端羟基基团的结构特征, 为进一步应用提供了可能.

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

己内酯单体(纯度≥99.0%, Aldrich 公司); 辛酸亚锡(纯度≥95.0%, Sigma 公司); 缩水甘油醚(纯度≥96.0%, Acros 公司); 月桂醇、二氧六环等其它试剂均购于天津市第一化学试剂厂分析纯. 其中二氧六环用钠除水除氧, 缩水甘油醚、己内酯单体和月桂醇经干燥后, 减压蒸出使用.

收稿日期: 2008-03-06.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 50473059)和天津市自然科学基金(批准号: 08JCYBJC11200)资助.

联系人简介: 宋存先, 女, 研究员, 博士生导师, 主要从事医用高分子材料和药物控释方面的研究. E-mail: scxian@tom.com

Bruke 公司 Mercuryvx 300(300 MHz)核磁共振波谱仪; Bio-Rad 公司 FTS 6000 傅里叶红外光谱仪; Waters 公司 510 色谱泵, 410 示差折光检测器.

1.2 聚己内酯的合成

在氮气保护下, 向聚合管中加入 10 mL(0.0937 mol)己内酯单体、催化剂辛酸亚锡 0.06 mL(0.185 mmol)以及引发剂月桂醇 0.06 mL(0.269 mmol). 重复进行抽真空脱气和氮气置换过程, 将聚合管封口, 于 130 °C 下进行开环聚合反应. 聚合反应 48 h 后, 产物经冷却溶于 100 mL 丙酮中, 用 800 mL 蒸馏水沉淀, 洗去其中未反应的己内酯单体. 经抽滤处理后, 将所得白色产物置于真空干燥箱内, 于 40 °C 干燥至恒重, 得产物 9.8 g, 产率 92%.

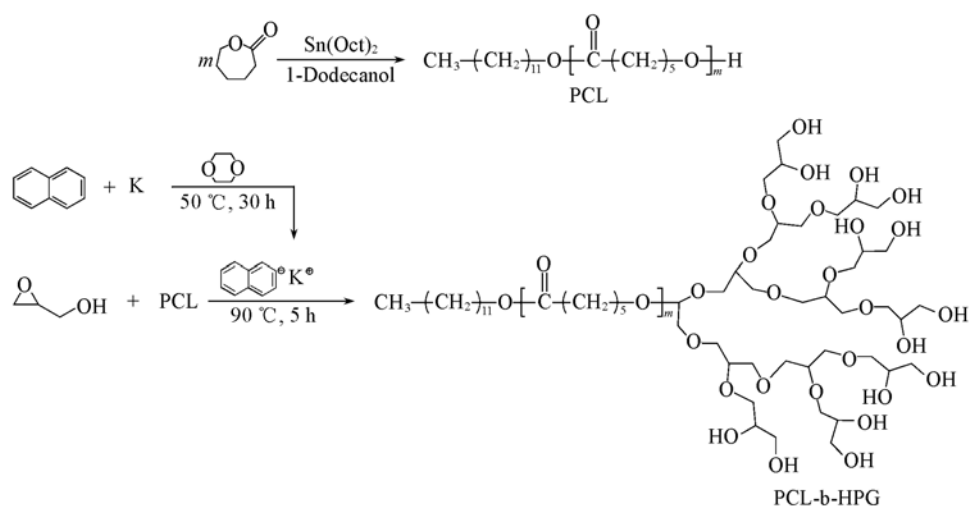
1.3 萘钾的合成

在氮气保护下, 将 2 g(0.0156 mol)萘加入到反应烧瓶中, 用 40 mL 二氧六环溶解. 称取 1 g(0.0256 mol)金属钾, 将其切成碎片, 放入溶液中, 在 50 °C 回流反应 30 h, 反应液变成红棕色后将产物避光低温保存.

1.4 聚己内酯和缩水甘油醚聚合反应

称取 5.00 g(分子量为 27700)PCL 置于 100 mL 烧瓶中, 重复进行抽真空脱气和氮气置换过程, 加热除掉其中的水分, 注入 30 mL 二氧六环, 搅拌使之溶解. 加热至 90 °C, 缓慢滴加萘钾, 直到溶液变成浅黄色且颜色不再消失为止, 共加入约 1 mL 萘钾. 将 4 mL 缩水甘油醚及 20 mL 二氧六环注入到加样器中混合均匀, 以 5 滴/min 的速度滴加到反应溶液中, 约 4 h 滴加完, 加毕后在氮气保护下于 90 °C 下继续反应 1 h. 反应结束后, 加入少量盐酸, 调溶液 pH 至中性, 旋蒸除去多余的二氧六环溶剂. 在搅拌下, 将反应液加入到 800 mL 石油醚中沉淀, 洗去其中残留的萘, 抽滤得到白色产物. 将其加入到 800 mL 蒸馏水中, 洗去其中未反应的缩水甘油醚均聚物, 抽滤处理, 所得白色产物置于真空干燥箱内, 于 40 °C 干燥至恒重. 用氘代氯仿溶解, 测定其氢谱.

具体合成路线见 Scheme 1.



Scheme 1 Synthetic routes of PCL-b-HPG

2 结果与讨论

2.1 聚己内酯的分子量测定及结构讨论

利用黏度法测定合成的一系列 PCL 的分子量, 依据文献[6]方法, 精确称取 20 mg PCL 溶于 10 mL 三氯甲烷中, 在 30 °C 的恒温水浴中, 利用 Ubbelohde 乌式黏度计测定 PCL 的分子量. 特性黏度方程^[6]为 $[\eta] = [2(\eta_{sp} - \ln \eta_r)]^{1/2}/c$, 其中, $\eta_r = t/t_0$ (t_0 为三氯甲烷流过毛细管的时间, t 为聚己内酯样品溶液流过毛细管的时间); $\eta_{sp} = \eta_r - 1$, c 为样品溶液的质量浓度(g/100 mL), 由特性黏度计算分子量, 按下式^[7]计算: $[\eta] = 1.298 \times 10^{-4} \cdot M_w^{0.828}$, 得到 PCL 的黏均分子量. 选取分子量为 27700 的 PCL, 通过 ¹H NMR 表征其结构, 在 δ 4.06 处出现一多重峰, 从而证明通过此方法得到的 PCL, 其结构中含有

明显的端羟基.

2.2 PCL-b-HPG 结构确证

用 ^1H NMR 和 IR 对聚合物 PCL-b-HPG 结构进行表征, ^1H NMR 结果如图 1 所示.

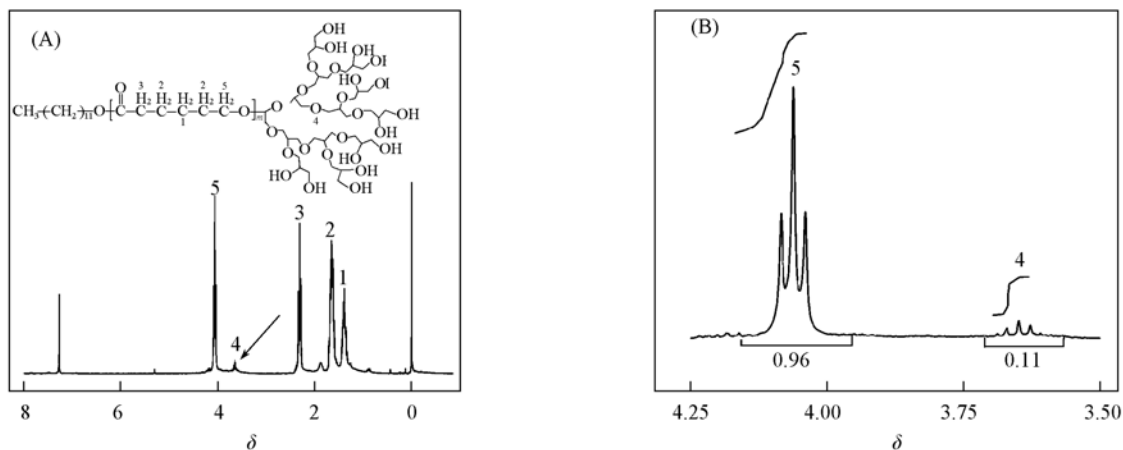


Fig. 1 ^1H NMR spectra of the PCL-b-HPG (CDCl_3)

(A) PCL-b-HPG; (B) enlarged ^1H NMR spectrum of the peaks at δ 3.5—4.25.

图 1(A) 中箭头所指的 4 号峰为 PCL-b-HPG 上缩水甘油醚— CH_2 —氢的信号峰, 5 号峰为 PCL 上与氧相连— CH_2 —氢的信号峰, 图 1(B) 为该峰的放大图, 可看出两峰的积分面积比为 9:1, 由于各质子的峰面积与质子数成比例, 以及所用 PCL 的分子量和共聚物的结构特点, 可计算出在每个 PCL-b-HPG 共聚物中平均含有 14 个缩水甘油醚结构单元. 通过分析 PCL-b-HPG 的红外光谱图发现, 与 PCL 的红外谱图相比其在 $3650 \sim 3610 \text{ cm}^{-1}$ 之间有更强的羟基 ($-\text{OH}$) 吸收峰, 在 $1200 \sim 1100 \text{ cm}^{-1}$ 之间还有一个醇的羟基碳氧 ($\text{C}-\text{O}$) 伸缩振动峰, 这些都是分子中羟基的特征吸收峰, 说明所合成的共聚物既具有 PCL 的结构特征, 又具有缩水甘油醚的结构特征, 具有预期的 PCL-b-HPG 结构.

图 2 为 PCL-b-HPG 葡聚糖凝胶色谱图. 图 2 为单峰, 证明所得聚合物为嵌段聚合物, 而不是混合物^[8]. 一般情况下聚合物黏度应随着分子量增加而增加, 但在实验过程中发现, 用 GPC 测得 PCL-b-HPG 的分子量高于 PCL, 而利用 Ubbelohde 乌式黏度计测得 PCL-b-HPG 黏度却低于 PCL, 分析这种现象的原因, 可能是因为聚合物中含有聚缩水甘油醚, 由于其含有大量的枝状结构, 与线型聚合物相比, 少了分子缠绕, 在相同分子量情况下, 有更低的黏度.

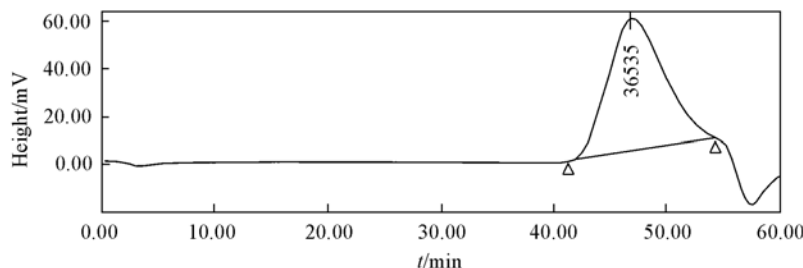


Fig. 2 GPC spectrum of the PCL-b-HPG

反应过程中随着实验条件的改变, 所得 PCL-b-HPG 物理状态不同. 在反应过程中, 产物配比、缩水甘油醚的滴加速度、反应温度和反应时间都对最终产物的物理状态产生影响. 通过氢核磁共振图谱检测, 发现随着缩水甘油醚链段含量增高, 所得聚合物物理状态由固态变成半固态, 其亲水性也逐渐增加.

综上所述, 本文采用了简单的制备方法, 合成出了聚合物 PCL-b-HPG. 分别通过核磁共振氢谱、红外光谱和葡聚糖凝胶色谱对其结构进行了表征. 其结构中含有亲水片段和疏水片段, 可在水溶液中组装成具有内核疏水、外壳亲水的胶束结构, 以便进一步应用. 由于其表面具有大量的羟基基团, 一方面提高了其表面修饰容量, 另一方面大量的端基可修饰基团具有较高的反应活性, 该材料将很有可

能成为具有多重靶向功能的药物控释载体^[5].

参 考 文 献

- [1] Sunder A. , Hanselmann R. , Frey H. , *et al.* . *Macromolecules*[J] , 1999 , **32** : 4240—4246
- [2] Kainthan R. K. , Janzen J. , Levin E. , *et al.* . *Biomacromolecules*[J] , 2006 , **7** : 703—709
- [3] Oosterom G. E. , Reek J. N. H. , Kamer P. C. J. , *et al.* . *Angew. Chem. Int. Ed.* [J] , 2001 , **40** : 1828—1849
- [4] Frechet J. M. J. . *Macromol. Symp.* [J] , 2003 , **201** : 11—22
- [5] Frey H. , Haag R. . *Reviews in Molecular Biotechnology*[J] , 2002 , **90** : 257—267
- [6] Pitt C. G. . *Biodegradable Polymers as Drug Deliver Systems*[M] , New York : Marcel Dekker, Inc. , 1991 : 71—82
- [7] Halabalova V. , Simek L. , Dostal J. , *et al.* . *Int. J. Polym. Anal. Charact.* [J] , 2004 , **9** : 65—75
- [8] XU Ning(许宁) , WANG Rui(王睿) , DU Fu-Sheng(杜福胜) , *et al.* . *Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)* [J] , 2007 , **28**(9) : 1791—1795

Synthesis and Characterization of Amphiphilic Poly(ϵ -caprolactone)-b-hyperbranched Polyglycidol

LI Xiao-Hui , WANG Liang , YANG Jing , SONG Cun-Xian *

(*Institute of Biomedical Engineering, Chinese Academy of Medical Sciences,
The Tianjin Key Laboratory of Biomaterial Research, Tianjin 300192, China*)

Abstract A novel diblock copolymer of poly(ϵ -caprolactone)-b-hyperbranched polyglycidol (PCL-b-HPG) was synthesized *via* a two-step reaction. Firstly, a hydroxyl-terminated PCL was prepared *via* the ring-opening polymerization using 1-dodecanol as the initiator. The obtained PCL was further treated with naphthalene potassium to get a PCL-based macro-initiator. Secondly, initiated by this macro-initiator glycidol segments were successfully linked to the PCL and the amphiphilic copolymer of PCL-b-HPG was obtained. The structure of PCL-b-HPG was characterized *via* ^1H NMR, GPC and IR spectra. The component ratio of the two blocks was calculated *via* the ^1H NMR spectra. IR results show that there are numerous hydroxyl end groups in these copolymers. Single peak was observed by GPC, which further confirmed that these polymers were true copolymers, not just blends. After the copolymerization of glycidol the viscosity decreased, which should increase generally as the molecular weight was increasing. This might be caused by the hyperbranched structure of polyglycidol block. These new materials may provide a promising opportunity to realize.

Keywords PCL-b-HPG; Hyperbranched macromolecule; Poly(ϵ -caprolactone); Polyglycidol ether

(Ed. : H, J, Z)