

星型两亲性聚己内酯-*b*-聚甲基丙烯酸(2-羟乙酯) 嵌段共聚物的合成和表征^{*}

王蓓蓓¹ 涂 松¹ 邱永兵¹ 陈元维¹ 罗祥林^{1,2**}

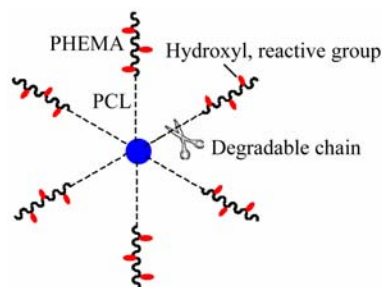
(¹四川大学高分子科学与工程学院 ²高分子材料工程国家重点实验室(四川大学) 成都 610065)

摘 要 通过开环聚合(ROP)和原子转移自由基聚合(ATRP)制备了一类新型的两亲性嵌段共聚物——六臂星形聚(ϵ -己内酯)-*b*-聚甲基丙烯酸(2-羟乙酯)(6sPCL-*b*-PHEMA). 6sPCL-*b*-PHEMA 通过三步反应合成:(1)双季戊四醇开环聚合 ϵ -己内酯的合成 6sPCL;(2)以 2-溴异丁基酰溴封端星形聚合物制备大分子引发剂 6sPCL-Br;(3)采用溴化亚铜 [Cu(I)Br] 和 2,2'-联吡啶(Bpy)催化甲基丙烯酸(2-羟乙酯)(HEMA)单体聚合合成具有不同亲疏水链段比的 6sPCL-*b*-PHEMA. 通过核磁氢谱(¹H-NMR)和红外光谱(FT-IR)对共聚物的化学结构进行表征,确认合成了目标产物. 利用示差扫描量热仪(DSC)对其热性能并利用接触角测量仪对材料的膜的亲水性进行了研究,结果表明,PCL 与 HEMA 进行共聚以后,可以降低 PCL 的结晶性并提高聚合物的亲水性,随着 HEMA 在共聚物中含量的增加,这种趋势更加明显.

关键词 星型聚己内酯, 甲基丙烯酸(2-羟乙酯), 两亲性嵌段共聚物, 原子转移自由基聚合

聚己内酯(PCL)是一种生物相容性好的可生物降解高分子,具有良好的药物通透性,是一种理想的药物载体材料^[1,2]. 但是,由于 PCL 链段较强的疏水性和缺乏可修饰功能基团,限制了它更广泛的应用^[3]. 通过接枝、共聚等方法可以克服其不足,改善亲水性和可修饰性;Mikhail 等引入聚乙二醇(PEG)与 PCL 共聚作为药物载体^[4];Witte mann 等将 PCL 与聚丙烯酸(PAA)和聚环氧乙烷(PEO)做成三嵌段共聚物^[5];侯静文等利用酶促方法合成了末端巯基化聚己内酯聚乙二醇共聚物^[6],关畅等采用聚(ϵ -己内酯-*b*-L-丙交酯)/聚乙二醇单甲醚(P(CL-*b*-LLA)-*b*-mPEG)等两亲嵌段共聚物作为药物载体^[7]. 聚甲基丙烯酸(2-羟乙酯)(PHEMA)是亲水性较强高分子,生物相容性好. HEMA 已用于聚乳酸的改性得到 PLA-PHEMA 两亲嵌段共聚物^[8]. 但到目前为止,用 HEMA 改性 PCL 还鲜见报道. 为此,本文设计和合成了一种六臂星形聚(ϵ -己内酯)-*b*-聚甲基丙烯酸(2-羟乙酯)(6sPCL-*b*-PHEMA)(如示意图 1). 星型聚合物分子存在的疏水内部空间为疏水性药物包载提供了场所;PHEMA 不仅为聚合物胶束在水中稳定存在提供亲水的壳层,而且其羟基可以连接药物或靶向分子. 因此,这种新型的两亲

性聚合物有望用作为新的药物载体.



Scheme 1 The Structure of six-arm star diblock copolymers

1 实验部分

1.1 实验试剂

ϵ -己内酯(ϵ -CL), ABCR 公司, 纯度 >99%; 双季戊四醇(dipentaerythritol), Sigma 公司, 纯度 99%; 辛酸亚锡(stannous octoate, Sigma 公司, 纯度 95%); 甲基丙烯酸(2-羟乙酯)(HEMA, Acros 公司, 纯度 >99%)使用前先用 CaH₂ 处理 48 h, 然后减压蒸馏; 溴化亚铜[Cu(I)Br], 成都科龙化学试剂公司, 使用前先用乙酸、乙醇各洗 3 次, 最后再用丙酮洗 3 次; 其余溶剂和试剂均购自成都科龙化学试剂公司, 纯度为分析纯, 用于合成的试剂均经过蒸馏处理; 所用水为二次蒸馏水.

^{*} 2010-08-31 收稿, 2010-11-15 修稿; 国家自然科学基金(基金号 50873065)资助项目; ^{**} 通讯联系人, E-mail: luoxl_scu@126.com
doi: 10.3724/SP.J.1105.2011.10254

1.2 聚合物的表征

核磁共振氢谱¹H-NMR 在 Bruker 核磁共振波谱仪上 20℃ 测定. 以 CDCl₃ 为溶剂, 四甲基硅烷为内标, 测试频率为 400 MHz.

红外光谱 (FTIR spectra) 在 Nicolet Magna 560 傅里叶变换红外分光光度计上采用 KBr 压片法测得.

差热扫描数据由 Universal V4.5A TA Instruments 示差扫描量热仪 (DSC) 在 10 mL/min 的氮气流下测得. 测量方法为: 以 10 K/min 的速度从 40℃ 升至 100℃, 稳定 3 min 消除热历史; 然后再以 10 K/min 的速度降至 -20℃, 稳定 3 min, 测试结晶行为; 最后再以 10 K/min 的速度升至 100℃, 测量熔融过程.

水接触角数据由 Drop Shape Analysis System DSA100 (Kruss, Hamburg, Germany) 测得. 所用膜是用血盖片做为基底材料, 使用前在铬酸洗液中浸泡 12 h, 用双蒸水冲洗干净后放入丙酮中浸泡, 使用时用氮气吹干; 涂膜时, 先将血盖片置于表面皿中, 表面皿表面用保鲜膜封住, 保鲜膜上留几个小孔, 将材料用四氢呋喃溶解, 然后用移液枪将溶液滴到血盖片上, 让溶剂缓慢挥发成膜.

1.3 合成部分

1.3.1 ϵ -己内酯的开环聚合 (ROP)

典型反应过程如下: 在干燥烧瓶中加入引发剂双季戊四醇 (0.427 g, 1.6796 mmol)、 ϵ -CL 单体 (23.320 g, 204.31 mmol)、 ϵ -CL 重量 0.1% 的辛酸亚锡 (Sn(Oct)₂) 催化剂 (甲苯为溶剂), 将反应瓶连接到双排管上抽真空—充氮气除水、除氧以及甲苯, 反复进行 3 次; 于真空、120℃ 条件下反应 24 h. 反应结束后用二氯甲烷溶解, 冷甲醇沉淀, 过滤得到白色粉末固体真空干燥. 产物重 20.8 g, 转化率 87.5%.

1.3.2 ATRP 大分子引发剂 6sPCL-Br 的合成

典型反应过程如下: 向干燥的 schleck 瓶中加入 6sPCL₂₀ (2.991 g, 0.2407 mmol), 连接到体系上经抽真空—充氮气 3 次, 在 N₂ 保护下加入 30 mL 甲苯和 0.45 mL 三乙胺, 在 -20℃ 缓慢滴加 2-溴异丁酰溴 (0.27 mL, 2.1722 mmol); 滴加完后缓慢升温至室温反应 36 h. 反应完后滤除去不溶性盐, 溶液旋蒸浓缩, 冷甲醇沉淀, 得到白色固体, 真空干燥. 产物重 2.6 g, 转化率 78.8%.

1.3.3 6sPCL-Br 与 HEMA 的 ATRP 反应

典型反应过程如下: 向干燥的 schleck 瓶中加入 6sPCL₂₀-Br (0.990 g, 0.0739 mmol), 联二吡啶 (Bpy, 0.207 g, 1.3302 mmol) 和 15 mL DMSO, 低温反复抽真空—充氮气 3 次, 在 N₂ 保护下加入 HEMA (1.730 g, 1.61 mL, 13.302 mmol), 然后继续抽真空 0.5 h; 随后在 N₂ 保护下加入 CuBr(I) (0.095 g, 0.6651 mmol), 于 80℃ 反应 24 h. 反应结束后加 10 mL THF, 于透析袋中透析 3 天. 冷冻干燥后得到产品 1.8 g, 转化率 65.9%.

2 结果与讨论

2.1 星型两亲性聚合物合成

采用开环聚合 (ROP) 结合原子自由基转移聚合 (ATRP) 反应合成两亲嵌段共聚物 6sPCL-*b*-PHEMA, 合成的具体过程如示意图 2. ATRP 能够合成出低分散度和确定分子量及分子结构的聚合物^[9-11]. 合成过程中通过加入引发剂与 ϵ -CL 的比例控制疏水链段的长短, 通过加入 HEMA 与大分子引发剂的比例控制亲水链段的长短.

合成聚合物原料和配比以及获得的聚合物组成列于表 1. 表中聚合物的组成是由核磁氢谱 (图 1) 特征峰确定, 即 PCL 单元亚甲基 ($\delta = 4.06$) 与链段末端—CH₂OH ($\delta = 3.65$) 的峰面积的比值可以得出分子的单臂臂长 (臂长 = $S_{\delta=4.06}/S_{\delta=3.65} + 1$) 和平均分子量. 峰 $\delta = 3.41$ (H^a) 代表核心分子中的亚甲基, 如果 6sPCL 中核心分子 6 个臂都完全反应, 那么 $\delta = 3.65$ 和 $\delta = 3.41$ 处峰面积的比值应该为 3, 本实验中所合成的 6sPCL 这两个峰的峰面积比在 2.89~2.94 之间, 故可以认为核心分的 6 个臂全部引发了反应. 从表 1 中数据可以看到, 通过开环聚合得到的 6sPCL 与设计臂长完全符合, 6sPCL-*b*-PHEMA 的组成可以通过 HEMA 单体与大分子引发剂投料比较好地进行控制.

2.2 星型两亲性聚合物的结构确证

图 1(A) 给出了典型的星形 6sPCL 的核磁氢谱, $\delta = 3.65$ 出现的三重小峰是链段末端—CH₂OH 的峰. 在 $\delta = 1.35$ 、1.62、2.30 和 4.06 处的峰则分别代表了 PCL 主链段中—(CH₂)₃—, —OCCH₂— 和 —CH₂OOC— 基团中的氢原子, 这些结果说明已合成了 6sPCL. 在图 1(B) 中可以看到, 当 6sPCL 与 2-溴异丁酰溴反应以后, 原来位于 $\delta = 3.65$ 处的三重峰消失, 在 $\delta = 4.18$ 处出

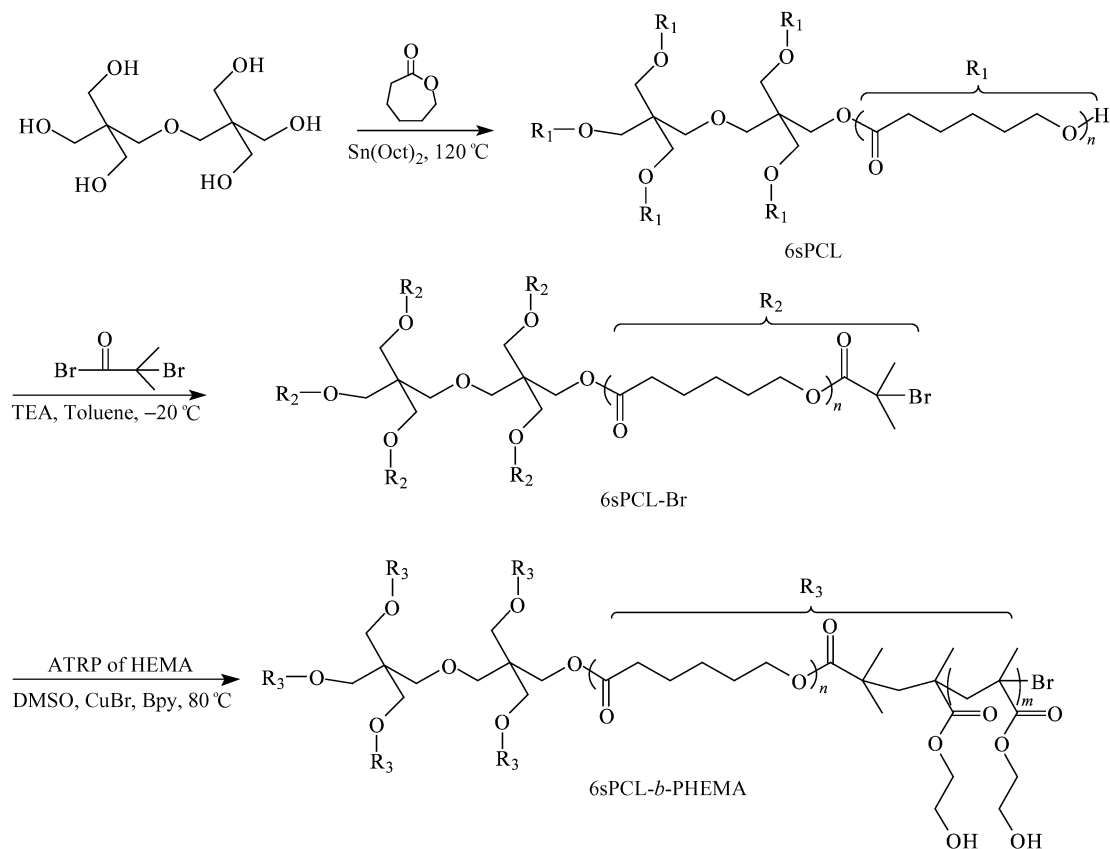
Scheme 2 Synthesis Route to 6sPCL-*b*-PHEMA diblock copolymer

Table 1 Composition data for 6sPCL-based macroinitiators and the resulting 6sPCL-*b*-PHEMA block copolymer

Polymers	Initiator (I)	Monomer (M)	M/I ^a	Reaction time (h)	Conv ^b	Composition ^b
6sPCL1	Di-PE	ϵ -CL	120/1	24	87.5%	6s PCL ₂₀
6sPCL2	Di-PE	ϵ -CL	240/1	24	89.3%	6s PCL ₄₀
6sPCL1- <i>b</i> -PHEMA1	PCL1-Br	HEMA	180/1	18	67.2%	6s PCL ₂₀ -HEMA ₂₁
6sPCL1- <i>b</i> -PHEMA2	PCL1-Br	HEMA	360/1	18	65.9%	6s PCL ₂₀ -HEMA ₃₈
6sPCL2- <i>b</i> -PHEMA3	PCL2-Br	HEMA	48/1	18	68.5%	6s PCL ₄₀ -HEMA ₅
6sPCL2- <i>b</i> -PHEMA4	PCL2-Br	HEMA	180/1	18	69.3%	6s PCL ₄₀ -HEMA ₁₇
6sPCL2- <i>b</i> -PHEMA5	PCL2-Br	HEMA	360/1	18	71.6%	6s PCL ₄₀ -HEMA ₃₉

^a Molar ratio; ^b Calculated by ¹H-NMR peak area ratio; Di-PE: Abbreviation for dipentaerythritol

现了三重峰 g'' , 这说明 PCL 链端的羟基被异丁酰溴基团结合; 另外, $\delta = 3.65$ 处的质子峰基本上完全消失, 可以确定羟基几乎已完全反应.

图 2 给出了典型的 6sPCL-*b*-PHEMA 的核磁氢谱图。H^{a-e} 归属于 PCL 链段中的亚甲基, 在 $\delta = 3.58$ 和 3.89 (H^b, Hⁱ) 代表了 PHEMA 中侧链上—COO—CH₂—C—和—CH₂—OH 中的质子; $\delta = 0.81$ (H^g) 归属于 PHEMA 另一侧链上的—CH₃上的质子; 在 $\delta = 1.78$ (H^f) 归属于 PHEMA 主链段上—C—CH₂—C 亚甲基的质子。这些峰的位置与之前的有关报道^[9] 基本一致。

HEMA 的臂长由 $\delta = 3.58(\text{H}^b)$ 与 6sPCL 位于 $\delta = 4.06(\text{H}^c)$ 处的亚甲基峰面积比间接得到. 通过实验可知, PHEMA 的臂长通过 HEMA 单体与大分子引发剂的投料比较好的控制.

图 3 给出的是聚合物的红外光谱图,从图 3 (a) (6sPCL₄₀) 可以看到, 3430 ~ 3580 cm⁻¹ 处有 1 个宽吸收带, 是 6sPCL 末端的一OH 的伸缩振动造成的; 同时在 1730.2 cm⁻¹ 处有 1 个强吸收峰, 是由 PCL 链段上 C=O 的伸缩振动产生的. 在图 3 (b) (6sPCL-Br) 中 648.17 cm⁻¹ 处新出现了 1 个比较弱的吸收峰, 为 C-Br 的伸缩振动吸收峰; 从图 3 (c) (6sPCL-*b*-PHMEA) 可以明显的看到

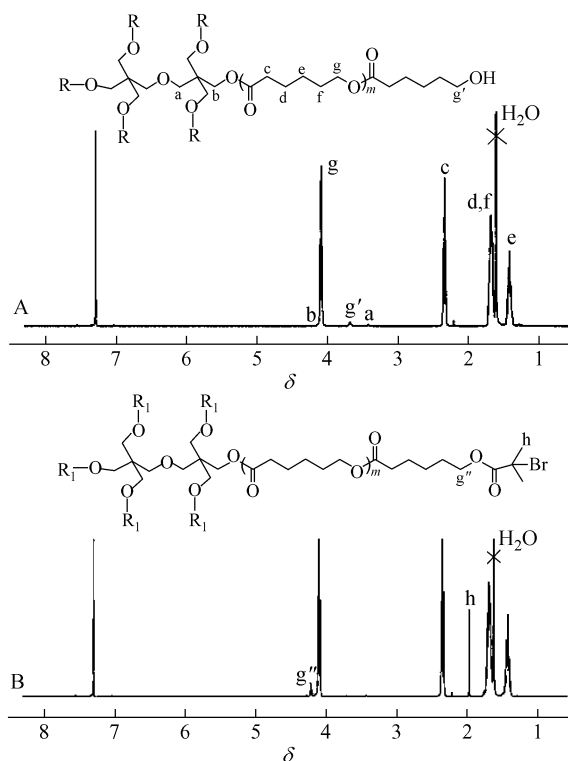


Fig. 1 ^1H -NMR spectra (400 MHz) of (A) 6sPCL₄₀ and (B) 6sPCL₄₀-Br in CDCl₃

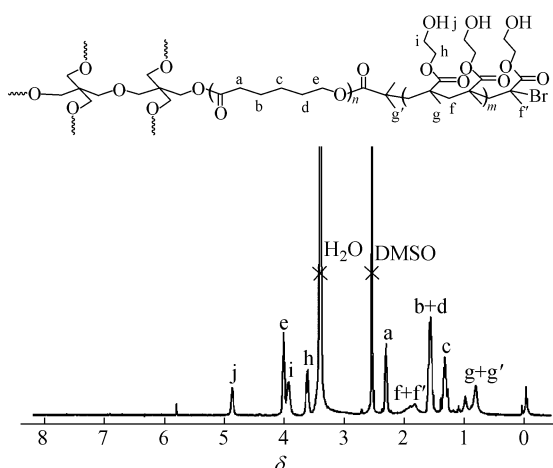


Fig. 2 ^1H -NMR spectrum (400 MHz) of 6sPCL₄₀-HEMA₂₇ in DMSO-*d*₆

—OH的伸缩振动吸收带明显的变宽、变强,这是因为共聚物中的,PHEMA 每个链段中都含有 1 个—OH,从而使得羟基的吸收峰变强.结合核磁氢谱和红外光谱可以证明,合成了星型两亲性嵌段共聚物 6sPCL-*b*-PHEMA.

2.3 聚合物的热性能研究

聚合物的热性能通过 DSC 测试得到.图 4 给出了 PCL 重复结构单元数分别为 20 和 40 的星型

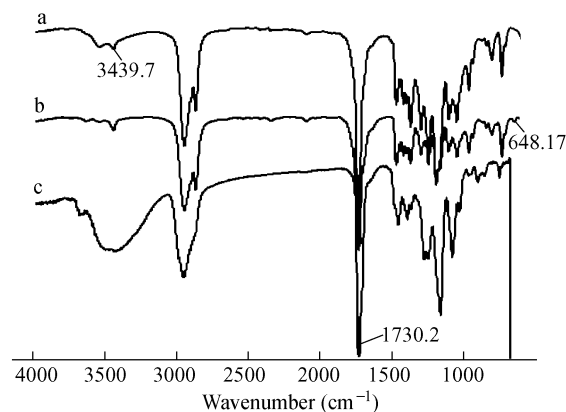


Fig. 3 FTIR (KBr) spectra of (a) 6sPCL₄₀, (b) 6sPCL₄₀-Br and (c) 6sPCL₄₀-*b*-PHEMA₁₇

聚合物用 DSC 测得的升温 and 降温曲线. 聚合物 T_c 、 T_m 、热焓和结晶度列于表 2.

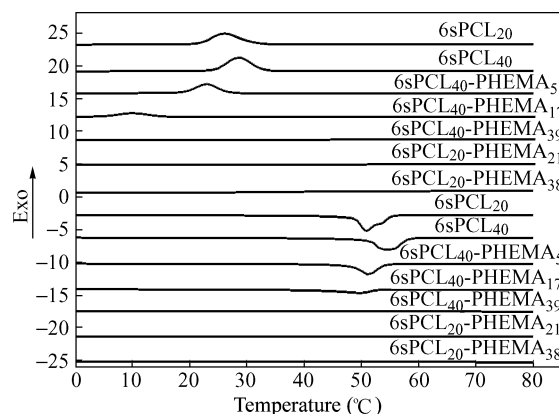


Fig. 4 DSC curves of homo- and block copolymers in the heating run and in the cooling run

将 DSC 得到的 T_m 用下列公式可以得到聚合物的结晶度(X_c),其中 $\Delta H_f^0(T_m^0) = 139.3 \text{ J/g}^{[12]}$.

$$X_c = \frac{\Delta H_f(T_m)}{\Delta H_f^0(T_m^0)}$$

从表 2 中数据可以看到,6sPCL 的 T_c 和 T_m 与文献报道^[12]的相符,6sPCL 的 T_c 和 T_m 是随着链段的生长逐渐上升的.对比 6sPCL₄₀与 6sPCL₄₀-*b*-PHEMA₅、6sPCL₄₀-*b*-PHEMA₁₇的数据可以发现,随着 PHEMA 链段的引入,共聚物的熔融温度和结晶温度变小,结晶度也有明显的下降.结晶度降低的主要原因是,PCL 结晶时需要其链段进行比较规整的折叠,但是随着 PHEMA 链段的引入,共聚物具有侧链,PCL 链段折叠将会受阻,规整度受到影响,结晶度下降.当 PHEMA 的链段长度继续增加,与 PCL 链段的长度相当或是超过时,共聚

物将完全呈现非晶态,如 6sPCL₂₀-*b*-PHEMA₂₁, 6sPCL₂₀-*b*-PHEMA₃₈, 6sPCL₄₀-*b*-PHEMA₃₉. 由此得出,当链段长度比 PHEMA/PCL > 1/2 时(6sPCL₂₀-

b-PHEMA₂₁, 6sPCL₂₀-*b*-PHEMA₃₈, 6sPCL₄₀-*b*-PHEMA₃₉),在测量条件下未发现共聚物的结晶行为.

Table 2 Melting and crystallization behaviors of homo- and block copolymer determined by DSC

Polymers	$T_{c,peak}$ (°C)	ΔH_c (J/g)	$T_{m,peak}$ (°C)	ΔH_f (J/g)	X_c (%)
6sPCL ₂₀	26.13	59.87	50.90	58.04	41.7
6sPCL ₂₀ - <i>b</i> -PHEMA ₂₁	—	—	—	—	—
6sPCL ₂₀ - <i>b</i> -PHEMA ₃₈	—	—	—	—	—
6sPCL ₄₀	28.65	61.63	54.21	61.19	43.9
6sPCL ₄₀ - <i>b</i> -PHEMA ₅	22.97	42.70	51.22	42.74	30.5
6sPCL ₄₀ - <i>b</i> -PHEMA ₁₇	10.03	22.71	49.81	20.21	14.5
6sPCL ₄₀ - <i>b</i> -PHEMA ₃₉	—	—	—	—	—

2.4 聚合物的亲水性研究

图 5 为水接触角的测试结果. 从图中可以看到,6sPCL₂₀的接触角为 97.1,疏水性较强,而两亲共聚物的亲水性比纯 PCL 有了明显的提高,而且,随着 PHEMA 链段的的增长共聚物的亲水性增

加;当 PHEMA 链段长度相同时,共聚物则随 PCL 链段增长亲水性降低. 这说明引入 HEMA 到 PCL 可以提高材料的亲水能力. 另外,当共聚物膜在水中浸泡、用 N₂ 吹干后测接触角,其值都要比相应未经浸泡的小. 这是由于高分子链段的柔性和可运动性,处于水环境中共聚物的亲水链段向表面迁移,使得材料表面的亲水性增加.

3 结论

采用开环聚合和原子自由基转移聚合结合的方法可以合成一系列不同分子量的星型两亲性嵌段共聚物 6sPCL-*b*-PHEMA,其组成可以通过投料比进行控制. 随着 PHEMA 链段的的增长,共聚物的熔融温度和结晶温度都会降低,直至结晶行为完全消失,材料变为完全非晶态;同时材料的亲水性则会随着 PHEMA 链段的的增长而不断增加. 引入 PHEMA 链段可以降低 PCL 的结晶度,有效改善其亲水性.

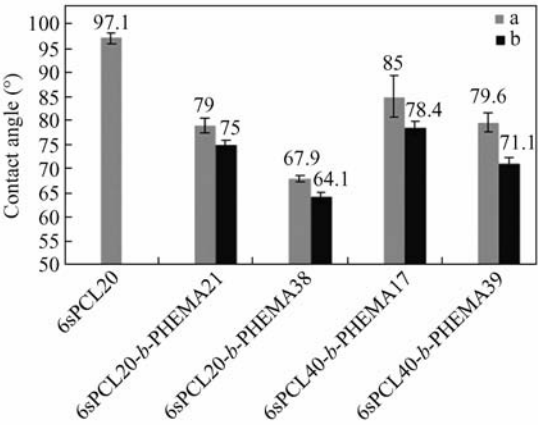


Fig. 5 Water contact angle of block copolymer
a) Measured without immersion; b) Measured after 3 h immersion in water

REFERENCES

1 Mondrinos M J, Dembzyński R, Lu L, Byrapogu V K, Wootton D M, Lelkes P I, Zhou J. Biomaterials, 2006, 27: 4399 ~ 4408
2 Gou P F, Zhu W P, Shen Z Q. Biomacromolecules, 2010, 11(4): 934 ~ 943
3 Wei X W, Gong C Y, Gou M L, Fu S Z, Guo Q F, Shi S A, Luo F, Guo G, Qiu L Y, Qian Z Y. Int J Pharm, 2009, 381: 1 ~ 18
4 Mikhail A S, Allen C. Biomacromolecules, 2010, 11: 1273 ~ 1280
5 Wittemann A, Azzam T, Eisenberg A. Langmuir, 2007, 23: 2224 ~ 2230
6 Hou Jingwen(侯静文), Guo Shengrong(郭圣荣). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2009, (8): 796 ~ 802
7 Guan Yang(关阳), Lin Hui(林辉), Cai Xiujun(蔡秀军), Jiang Hongliang(蒋宏亮), Tu Kehua(涂克华), Wang Liqun(王利群). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2010, (4): 390 ~ 394
8 Wolf FF, Friedemann N, Frey H. Macromolecules, 2009, 42: 5622 ~ 5628
9 Matyjaszewski K, Xia J H. Chem Rev, 2001, 101: 2921 ~ 2990
10 Wang J S, Matyjaszewski K. J Am Chem Soc, 1995, 117(20): 5614 ~ 5615
11 Hua Man(华曼), Chen Mingqing(陈明清), Liu Xiaoya(刘晓亚), Yang Cheng(杨成). Acta Polymerica Sinica(高分子学报), 2004, (5):

645 ~ 649

12 Koenig M F, Huang S J. *Polymer*, 1995, 36: 1877 ~ 1882

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF STAR-SHAPED POLY(ϵ -CAPROLACTONE)-*b*-POLY(2-HYDROXYETHYL METHACRYLATE) BLOCK COPOLYMER

WANG Beilei¹, TU Song¹, QIU Yongbing¹, CHEN Yuanwei¹, LUO Xianglin^{1,2}⁽¹⁾ College of Polymer Science and Engineering of Sichuan University, ⁽²⁾ National Key Lab of Polymer, Chengdu 610065

Abstract The six-arm star-shaped amphiphilic block copolymers poly(ϵ -caprolactone)-*b*-poly(2-hydroxyethyl methacrylate) (6sPCL-*b*-PHEMA) were prepared by a combination of ring-opening polymerization (ROP) and atom transfer radical polymerization (ATRP). The synthesis procedure was composed of three step reactions: First, 6sPCL homopolymers were prepared *via* ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone by using dipentaerythritol with 6 hydroxyl functional groups as an initiator; Second, 6sPCL was functionalized to get macroinitiator 6sPCL-Br for ATRP; Third, atom transfer radical polymerization of 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) from the macroinitiator 6sPCL-Br was conducted by using copper (I) bromide (Cu(I)Br) and 2,2'-bipyridine (Bpy) as catalyze system to synthesize the star block copolymer 6sPCL-*b*-PHEMA. Molecular structure of 6sPCL-*b*-PHEMA was confirmed by ¹H nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) and Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy. Thermal behavior and hydrophilicity of obtained 6sPCL-*b*-PHEMA were measured by DSC and water contact angle, respectively. The melting point (T_m), crystallization temperature (T_c) and crystallinity (X_c) of the 6sPCL-*b*-PHEMA were reduced with an increasing of the length of the PHEMA block until the polymers changed into amorphous, in addition, the hydrophilicity of the polymers increased visibly.

Keywords Star-poly(ϵ -caprolactone), 2-Hydroxyethyl methacrylate, Amphiphilic diblock copolymers, Atom transfer radical polymerization