

1,1,1-三羟基丙烷为核的三臂星型聚乙二醇合成及表征^{*}

王康成¹ 黄卫^{2**} 周永丰² 颜德岳²

(¹湖州师范学院化学系 湖州 313000) (²上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

摘 要 以1,1,1-三羟基丙烷与过量癸二酸二乙酸酐反应,制得了端羧基的三官能度小分子核三癸二酸三羟基丙烷酯(TMP-SK₃)。在辛酸亚锡催化下,以二苯醚为共沸脱水剂,将三官能度小分子 TMP-SK₃ 作为偶联剂,进一步与不同分子量的端羟基聚乙二醇(PEG)和聚乙二醇单甲醚(PEGm)缩合,减压下共沸脱水,制备了以TMP-SK₃ 为核,PEG 或 PEGm 为臂的三臂星形大分子。通过¹H-NMR, DSC, GPC, XRD 等手段对所得聚合物进行了表征。DSC 测试结果表明,与线型聚乙二醇相比,三臂星型聚乙二醇由于 TMP-SK₃ 核的存在,不仅影响聚乙二醇的结晶速度,同时也影响结晶的完善程度,导致其结晶温度和结晶熔融温度发生变化。

关键词 星型聚合物, 1,1,1-三羟基丙烷, 癸二酸二乙酸酐, 聚乙二醇

星型聚合物是指3条或3条以上的线型聚合物链,以化学键连接于同一点所形成的支化聚合物,且各条链之间无主、支链区分。与同分子量的线型聚合物相比,星型聚合物分子链一端被化学键所束缚,在单位体积内其“自由末端”数比线型聚合物少,这种特殊的分子结构,使其具有更小的流体力学半径和更低的粘度,并展示出特殊热性能和降解行为,具有许多潜在的应用前景,因而受到科学界和工业界的广泛关注^[1]。

目前,采用活性负离子聚合、活性正离子聚合、活性可控自由基聚合等方法,由乙烯基单体制备星型聚合物的研究已经非常深入^[2~7]。但总的来说,星型聚合物的合成路线主要有两种^[8]。第一种方法是先核后臂方法,即采用多官能团引发剂引发单体聚合,星型聚合物的臂数由引发剂中的引发基团数目确定。第二种方法是先臂后核方法,即用预先合成好的臂(通常由活性聚合得到)与多官能团的偶联剂反应得臂长一致的星型聚合物。

线型聚乙二醇(PEG)是一种重要的具有生物相容性的水溶性聚合物材料,在科学研究和实际应用,尤其是在生物技术和药物学领域中得到广泛使用。近年来的研究表明^[9~18],在相同分子量的情况下,支化聚合物的粘度要比线型聚合物的小,而降解速率却比线型聚合物要大,更有利于用于药物的负载和输送。文献[19,20]报道了以超支化

聚醚多元醇或端羟基树枝状聚合物为核,用环氧乙烷负离子或正离子开环聚合制备星型聚乙二醇或星型杂臂聚乙二醇。本文以1,1,1-三羟基丙烷与过量的癸二酸二乙酸酐反应,制得端羧基的三官能度小分子核后,再通过简便的直接缩合方法,与不同分子量的端羟基 PEG 反应,得到结构明确,分布较窄的三臂星型聚乙二醇。此外,本研究还发现直接用1,1,1-三羟基丙烷作为核来制备星型聚合物的合成路线是不可行的,必须通过内核的改性,引入一定长度的间隔基以降低官能团的空间密度,才能有效合成所需的三臂星型聚合物。这种引入间隔基的合成工艺对采用多官能度小分子核来制备星型聚合物的研究具有一定的指导意义。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

聚乙二醇单甲醚(PEGm),平均分子量为750, Acros 公司;聚乙二醇(PEG)平均分子量分别为800,2000,4000;1,1,1-三羟基丙烷(TMP),以上药品在含P₂O₅的真空干燥箱中,75℃干燥12 h 备用。癸二酸二乙酸酐(SK),由癸二酸和乙酸酐参照文献[21,22]的方法合成和纯化,即癸二酸与乙酸酐发生乙酰化反应,脱除乙酸,得到癸二酸二乙

^{*} 2006-11-24 收稿,2007-01-22 修稿。国家重点基础研究发展计划(973 计划,项目号 2005CB623803, 2007CB808000)、国家自然科学基金重点(基金号 50233030)、浙江省自然科学基金(基金号 Y404348)和上海市科学技术基础研究项目(项目号 05DJ14005)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: hww66@sjtu.edu.cn

酸酐;1,4-二氧六环、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)用无水硫酸镁干燥后减压蒸馏;二苯醚用0.3 nm分子筛干燥备用;丙酮、甲苯、四氯化碳、乙醚、氯仿、辛酸亚锡等直接使用,均为上海试剂总公司分析纯产品.

用 Varian 公司的 Mercury Plus 400 MHz 型核磁共振仪在室温测定产物的¹H-NMR 谱(TMS 为内标),以 CDCl₃ 或 DMSO-d₆ 为溶剂.采用 PE 200 型凝胶渗透色谱仪(GPC)分析样品的分子量及其分布,以含 0.01 mol/L LiBr 的 DMF 作淋洗相,流速为 1.0 mL/min,温度为 70℃,用窄分布聚苯乙烯作为标样.聚合物的熔融和结晶过程采用 Perkin Elmer Pyris-1 差热扫描仪(DSC)在氮气中测定,升温速率 10 K/min.XRD 采用配备 Cu-K_α 辐射源(40 kV,20 mA)的 Rigaku X-射线衍射仪(D/MAX-2200/pc)测试,扫描速度 4.0 (°)/min,扫描范围 10 ~ 40°(2θ).

1.2 星型聚合物的合成

1.2.1 三癸二酸三羟甲基丙烷酯(TMP-SK₃)的合成 3.35 g TMP 溶于 20 mL DMF 中,18.00 g SK (过量)在搅拌下分批加入,待大部分固体溶解后加入 40 mL 甲苯,在氮气流中回流 6 h 后,转移到

旋转蒸发器中,110℃ 下负压至反应物全部透明(约 1 h),得到米色粘稠物.产物用 40 mL 丙酮溶解后,冷却到 10℃ 以下,抽滤除去不溶物.滤液慢慢倒入 200 mL 去离子水中,放入冰箱冷藏 12 h 后,抽滤得到白色固体,60℃ 真空干燥 12 h,收率 82%.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, δ):11.95, 3.93, 3.35 (H₂O), 2.48 (DMSO), 2.15 ~ 2.25, 1.46, 1.21,0.80.

1.2.2 三臂星型聚乙二醇的合成 以 TMP-SK₃-(PEG800)₃ 的合成为例.1.372 g TMP-SK₃ 和 5.6 g PEG800 (过量)溶于 20 mL 丙酮中,加入 0.02 g 辛酸亚锡催化,10 mL 二苯醚,置于旋转蒸发器上,0.09 MPa,160℃ 反应 3 h 后,200 Pa,160℃ 继续反应 1 h,得到淡黄色粘稠物,冷却后将其溶于 10 mL 氯仿,慢慢倒入 10 倍体积的无水乙醚中冷冻析出白色固体,抽滤,80℃ 下真空干燥 12 h,收率为 84%.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ):7.27 (CDCl₃), 4.16,3.93,2.23,1.52,1.21,0.80.

其余聚合物样品采用相同方法合成,合成路线见图 1,投料配比见表 1.

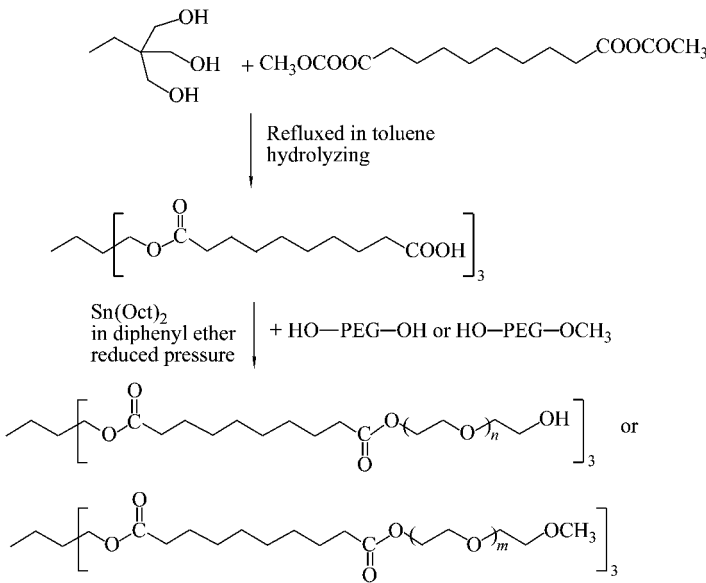


Fig. 1 Synthetic process of 3-arm-star-shaped PEG (method 1)

Table 1 The molar ratio in feed

Samples	TMP-SK ₃			PEG			PEGm			Yield (%)
	FW ^a	(mol)	(g)	MW ^b	(mol)	(g)	MW ^b	(mol)	(g)	
1	686	0.0005	0.343	4000	0.00175	7.0	—	—	—	93
2	686	0.001	0.686	2000	0.0035	7.0	—	—	—	92
3	686	0.002	1.372	800	0.007	5.6	—	—	—	83
4	686	0.002	1.372	—	—	—	750	0.007	5.25	82

^a Formula weight ; ^b Molecular weight in average

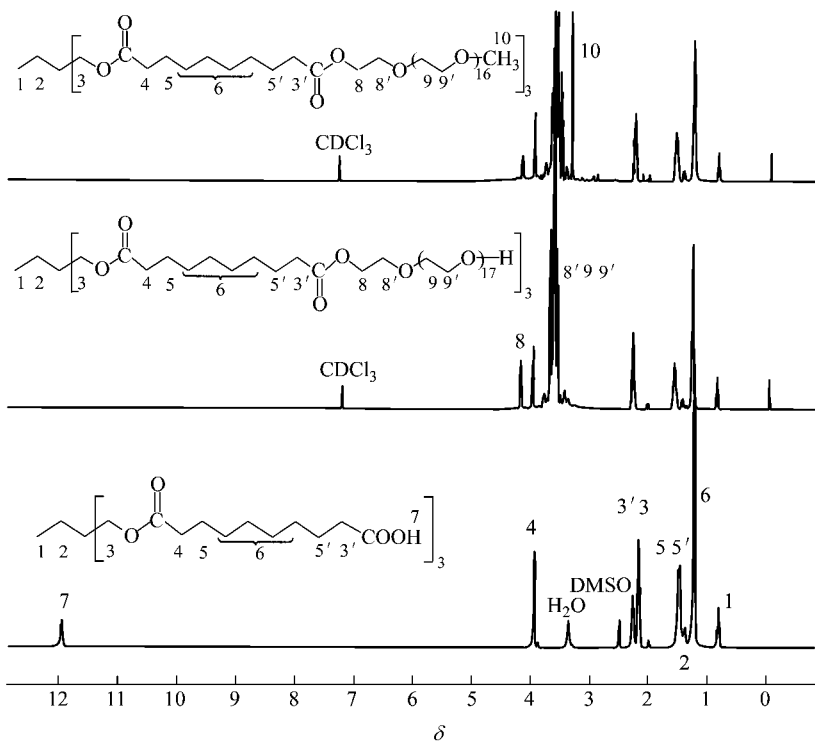


Fig. 4 ^1H -NMR spectra of intermediates and 3-arm star-shaped PEG in DMSO or CDCl_3

体的羧基峰 7 完全消失,而核的其余各峰仍存在并发生了轻微的位移,在化学位移 3.40 ~ 3.72 和 4.15 处分别出现了一个新的强峰和一个弱峰,前者为 PEG 臂上的氢质子峰($-\text{CH}_2\text{O}-$)而后者为 PEG 臂上最靠近酯基的亚甲基上($-\text{COOCH}_2-$)的氢质子峰。比较 $\text{TMP-SK}_3-(\text{PEG}_{750})_3$ 与 $\text{TMP-SK}_3-(\text{PEG}_{800})_3$ 的 ^1H -NMR 谱可以发现,仅在化学位移 3.30 处出现了一个新峰,为臂上端甲氧基的质子峰,其余各峰均相同。由此可见,采用图 1 的合成路线来制备三臂星型的聚乙二醇(或甲基封端的聚乙二醇)是成功的,内核间隔基的引入对于星型聚合物的合成至关重要。

2.2 三臂星型聚乙二醇的臂数及分子量

由于设计的三臂星型聚乙二醇分子结构简单明确,首先可以通过 ^1H -NMR 谱中的特征峰面积之比确定其臂数。例如,通过峰 8 的面积 S_8 (PEG 臂上临近酯基的亚甲基质子)和峰 1 的面积 S_1 (1,1,1-三羟甲基丙烷核上甲基氢质子)之比可以换算出星型聚合物的臂数,结果见表 2,均接近于 3。

此外,三臂星型聚乙二醇的分子量可以直接理论计算得到,为了对比验证,还采用 GPC 进行了测试,结果测得三臂星型聚乙二醇 TMP-SK_3-

(PEG_{4000}) $_3$ 的数均分子量为 9600,分子量分布为 1.2,与理论值接近,而 $\text{TMP-SK}_3-(\text{PEG}_{800})_3$ 和 $\text{TMP-SK}_3-(\text{PEG}_{2000})_3$ 的分子量较小,在 GPC 测试中其出峰与溶剂 DMF 的出峰重叠,无法计算出结果。为此,还进一步通过 ^1H -NMR 谱对聚合物的分子量进行分析计算,具体结果也列于表 2。

每一个三臂星型聚乙二醇分子核部分只有一个甲基,可以作为根据 ^1H -NMR 谱进行分子量定量计算的基准,具体方法如下:

对于端羟基三臂星型聚乙二醇:

$$M_{n,\text{NMR}} = \frac{S_{8'99'}}{S_1} \times \frac{3}{4} \times 44 + 635$$

对于端甲氧基三臂星型聚乙二醇:

$$M_{n,\text{NMR}} = \frac{S_{8'99'}}{S_1} \times \frac{3}{4} \times 44 + \frac{S_{10}}{S_1} \times 17 + 635$$

其中, $S_{8'99'}$ 为 PEG 臂上氢质子峰面积, S_1 为核上甲基氢质子的峰面积,44 为 PEG 结构单元的式量,635 为核分子的分子量, S_{10} 为甲氧基氢质子的峰面积,17 为甲氧基中甲基的式量。

根据表 2 中的结果可知,通过 ^1H -NMR 谱进行分析计算得到的聚合物的分子量与理论计算值基本吻合,从 GPC 测试得到的 $\text{TMP-SK}_3-(\text{PEG}_{4000})_3$ 的分子量分布数据看,与预期的窄分

布相一致,从而证明了三臂星型聚乙二醇的设计和合成是成功的.

Table 2 The molecular weights and the arm numbers of the 3-arm star shaped PEG and PEGm

Samples	$M_{n,th}$	$M_{n,NMR}$	Arm number (NMR)
TMP-SK ₃ -(PEG800) ₃	3100	3700	2.7
TMP-SK ₃ -(PEG2000) ₃	6700	7600	2.6
TMP-SK ₃ -(PEG4000) ₃	12700	14500	2.8
TMP-SK ₃ -(PEGm750) ₃	2900	3200	2.5

2.3 三臂星型聚乙二醇的结晶性能

采用差热扫描仪 DSC 对三臂星型聚乙二醇的结晶性能进行了研究,图 5(a)为线型 PEG800, PEG2000, PEG4000 及其相应三臂星型聚乙二醇 TMP-SK₃-(PEG800)₃, TMP-SK₃-(PEG2000)₃, TMP-SK₃-(PEG4000)₃ 的 DSC 降温曲线,可以看出三臂星型聚乙二醇的结晶温度与相应的线型聚乙二醇相比呈现如下变化,其中 TMP-SK₃-(PEG800)₃, TMP-SK₃-(PEG2000)₃ 的结晶温度比相应的线型 PEG800,PEG2000 有所降低,且随着 PEG 臂长的增加,降低的幅度明显减小. 对于 TMP-SK₃-(PEG4000)₃,其结晶温度与相应的线型 PEG4000 相比反而略有升高. 因为当臂的分子量较小时,核的存在扰乱了其结晶,造成结晶温度降低;而当臂的分子量大到一定程度(如臂长为 PEG4000),核的扰乱作用可以忽略,且星型结构反而使相邻 PEG 臂之间更容易结晶,从而最终导致结晶温度有所升高. 图 5(b)为线型 PEG800, PEG2000, PEG4000 及其相应三臂星型聚乙二醇 TMP-SK₃-(PEG800)₃, TMP-SK₃-(PEG2000)₃, TMP-SK₃-(PEG4000)₃ 的 DSC 升温曲线,可以看出三臂星型聚乙二醇的熔融温度与相应的线型聚乙二醇相比均有所降低,平均降低幅度约 5~6℃. 由此可见, TMP-SK₃ 核的存在不仅影响星型聚合物的结晶速度,同时也影响了结晶的完善程度,从而导致结晶温度和结晶熔融温度发生变化.

图 6 为核分子 TMP-SK₃、三臂星型聚乙二醇 TMP-SK₃-(PEG2000)₃ 和线型 PEG2000 的 XRD 图谱. 通过对比可以发现,单纯的核分子 TMP-SK₃ 本身是结晶物,但在三臂星型聚乙二醇 TMP-SK₃-(PEG2000)₃ 的谱图中,几乎检测不到核分子 TMP-SK₃ 结晶的衍射峰,而与线型 PEG2000 的 XRD 谱相似,这表明星型聚合物的结晶性能主要由 PEG 臂决定, TMP-SK₃ 核的存在对星型聚乙二醇的晶

体结构影响较小.

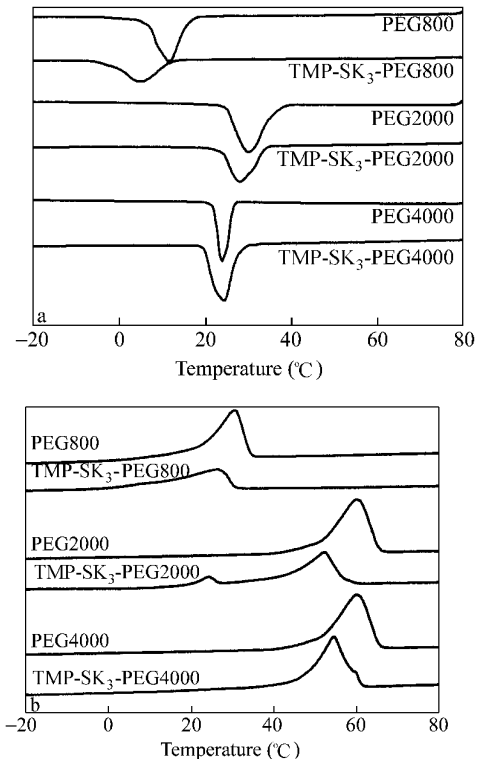


Fig. 5 The DSC curves of the 3-arm star shaped PEG and linear PEG in different molecular weights
Cooling (a) and heating (b) run at 10 K/min

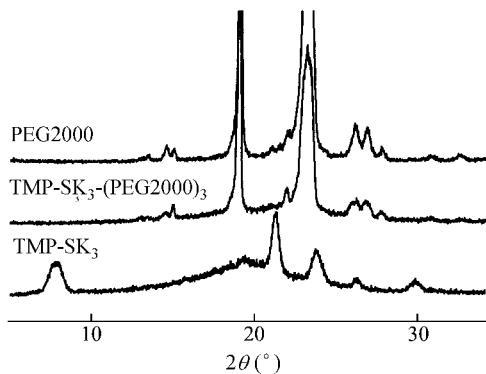


Fig. 6 XRD spectra of TMP-SK₃, PEG2000 and TMP-SK₃-(PEG2000)₃

综上所述,以 1,1,1-三羟甲基丙烷与过量的癸二酸二乙酸酐反应,经水解制得端羧基的三官能度小分子核后,再通过简便的直接缩合方法,与不同分子量的端羟基 PEG 反应,能制备结构明确、分布较窄的三臂星型聚乙二醇. 研究结果还表明间隔基的引入对于星型聚合物的合成是至关重要的. 这一发现对采用多官能度小分子核来制备星型聚合物具有指导意义.

REFERENCES

- 1 Hong K,Uhrig D,Jimmy W. Current Opinion in Solid State and Materials Science,1999,4 531 ~ 538
- 2 Hadjichristidis N,Pitsikalis M,Pispas S,Iatrou H. Chem Rev,2001,101 3747 ~ 3792
- 3 Kannaoka S,Sawamoto M,Higashimura T. Macromolecules,1991,24 2309 ~ 2313
- 4 Mayadunne R T A,Jeffery J,Moad G,Rizzardo E. Macromolecules,2003,36 1505 ~ 1513
- 5 Yu Tao(于涛),Wang Yun(王筠),Lu Dairen(鲁代仁),Bai Ruke(白如科),Lu Weiqi(陆伟琪). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2006,(4) 597 ~ 602
- 6 Zhou Peng(周鹏),Chen Guangqiang(陈广强),Hong Han(洪瀚),Du Fusheng(杜福胜),Li Zichen(李子臣),Li Fumian(李福绵),Acta Polymerica Sinica(高分子学报),1999,(6) 757 ~ 760
- 7 Fan Zhaodong(范召东),Xie Zemin(谢泽民). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2000,(5) 590 ~ 593
- 8 Guan Z. J Polym Sci Part A Polym Chem,2003,41 3680 ~ 3692
- 9 Moniruzzaman M,Ronald N Y,Fairclough J P A. Polymer,2004,45 4121 ~ 4131
- 10 Chen L G,Liu Z L,Zhuo R X. Polymer,2005,46 6274 ~ 6281
- 11 Zhao Y L,Chen Y M,Chen C F,Xi F. Polymer,2005,46 5808 ~ 5819
- 12 Comanita B,Noren B,Roovers J. Macromolecules,1999,32 1069 ~ 1072
- 13 Sung G A,Guang H L,Chang G C. Polymer,2006,47 4154 ~ 4162
- 14 LaTisha E S,Derrick D,Terry L B. Polymer,2006,47 310 ~ 318
- 15 Bianca S S,Lon J M. Eur Polym J,2004,40 651 ~ 665
- 16 Xie H Q,Xie D. Prog Polym Sci,1999,24 275 ~ 313
- 17 Chen Jianfang(陈建芳),Zhang Hailiang(张海良),Liu Minna(刘敏娜),Wang Xiayu(王霞瑜). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2006,(2) : 314 ~ 319
- 18 Cheng Shiyuan(程时远),Xu Zusun(徐祖顺),Yuan Jianjun(袁建军). Acta Chimica Sinica(化学学报),2000,58 368 ~ 370
- 19 Knischka R,Lutz P J,Sunder A,Mulhaupt R,Frey H. Macromolecules,2000,33 315 ~ 320
- 20 Yan D Y,Zhou Y F,Hou J. Science,2004,303 65 ~ 67
- 21 Domb A J,Maniar M. US patent,C08G,5 317079. 1994-05-31
- 22 Guo W X,Huang K X,Tang R,Chi Q. Polymer,2004,45 5743 ~ 5748

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF THREE-ARM STAR-SHAPED POLYETHYLENE GLYCOLS WITH 1,1,1-TRIHYDROXYMETHYLPROPANE AS CORES

WANG Kangcheng¹, HUANG Wei², ZHOU Yongfeng², YAN Deyue²

(¹ Department of Chemistry, Huzhou Teacher College, Huzhou 313000)

(² College of Chemistry and Chemical Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

Abstract A small molecule core (TMP-SK₃) with three terminal carboxyl groups was synthesized successfully by the reaction of 1,1,1-trihydroxymethylpropane with the excessive sebacic acid diacetic anhydride. Then, the core molecule was used as a coupling agent to condensate with polyethylene glycols (PEG) of different molecular weight or polyethylene glycol monomethyl ether (PEGm) in the presence of stannous octoate as catalyst and diphenyl ether as azeotropic agent to remove water. Thus, the three-arm star-shaped polyethylene glycol was obtained successfully, and was characterized by ¹H-NMR, DSC, GPC and XRD, etc. DSC measurements indicate that the crystallizing temperature and the melting temperature of the three-arm star-shaped polyethylene glycol were different from those of the corresponding linear PEG because the existing of TMP-SK₃ altered its crystallizing velocity and the perfect degree of crystals.

Key words Star polymer, 1,1,1-Trihydroxymethylpropane, Sebacic acid diacetic anhydride, PEG