

官能团化聚己内酯的合成与表征*

戴炜枫 何月英 黄浩燕 郎美东**

(华东理工大学材料科学与工程学院 超细材料制备与应用教育部重点实验室 上海 200237)

摘 要 通过分子结构设计合成了新型含有侧基官能团的聚己内酯材料. 首先, 通过亲核加成反应, 由溴乙酸乙酯与烯胺合成 2-乙氧甲酰甲基环己酮, 然后以间氯过氧化苯甲酸为氧化剂, 通过 Baeyer-Villiger 氧化反应, 得到带有官能团的己内酯单体, 6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯. 该单体在异辛酸亚锡($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)的催化下, 本体开环聚合得到相应的均聚物及其与 ϵ -己内酯的共聚物. 采用 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、GPC 和 DSC 表征了聚合物的结构和热力学性能. 随着 6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯在共聚物中的含量增加, 共聚物的分子量降低, 同时熔点和熔融焓也随之降低.

关键词 聚己内酯, 侧基官能团, 生物可降解材料, 开环聚合

聚己内酯(PCL)是由 ϵ -己内酯(ϵ -CL)单体开环聚合得到的线性脂肪族聚酯. 它是一种半结晶性聚合物, 具有较低的玻璃化转变温度($T_g = -62^\circ\text{C}$)和熔点($T_m = 57^\circ\text{C}$)^[1-5]. PCL 具有优良的药物透过性和机械性能, 是一类优良的药物载体. 但由于其结晶性强, 亲水性差, 生物降解速度慢, 限制了其在生物医用领域的更广泛应用^[6-10].

ϵ -己内酯的环状结构上有 5 个亚甲基, 其 α -和 γ -位容易引入官能团, 目前国内外的研究主要集中在对这两个取代位上的改性. Jérôme^[11,12] 等通过 1,4-环己二酮的 Baeyer-Villiger (BV) 氧化反应得到 4-羟基- ϵ -己内酯(OPD), 然后在异辛酸亚锡($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)催化下在 90°C 甲苯溶液中开环聚合(ROP), 得到带有羧基官能团的聚己内酯, 提高了 PCL 的熔点和玻璃化转变温度. Trollsas 等^[13] 在氯仿溶液中分别对在 γ 位带有甲基、乙基和苯基的环己酮 BV 氧化得到具有相应基团的 ϵ -CL 单体, 然后开环聚合得到带有 3 种不同侧基官能团的聚己内酯, 玻璃化转变温度均有所提高. 在 PCL 上引入功能性侧基官能团既可有效地降低结晶性、改善亲水性、调控降解速率, 同时又可通过反应性官能团进行化学改性, 或对材料进行生物活性化修饰^[14-16].

本文通过分子结构设计, 合成了一种新型己内酯单体——6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯, 在己内酯的 6 号位引入官能团, 然后在异辛酸亚锡

($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)催化下与 ϵ -CL 共聚得到 6 号位含取代基团的新型聚己内酯材料.

1 实验部分

1.1 原料

ϵ -己内酯(ϵ -CL), 美国 Aldrich 化学公司, 纯度 $> 99\%$, 使用前经 CaH_2 干燥 48 h, 后减压蒸馏提纯; 异辛酸亚锡, 分析纯, 美国 Aldrich 化学公司; 环己酮, 化学纯, 中国医药集团上海化学试剂公司, 使用前减压蒸馏提纯; 吗啉, 分析纯, 中国医药集团上海化学试剂公司; 对甲基苯磺酸, 分析纯, 中国医药集团上海化学试剂公司; 溴乙酰溴, Alfa Aesar 公司; 间氯过氧化苯甲酸($m\text{CPBA}$), 购于 Acros, 纯度 $70\% \sim 75\%$, 使用前用 $\text{pH} = 7.4$ 缓冲溶液进行处理, 真空干燥 24 h; 苯, 分析纯, 中国医药集团化学试剂公司, 无水 CaCl_2 干燥 24 h 后常压蒸馏提纯; 三乙胺、苯甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇均为分析纯, 使用前用分子筛干燥 24 h 后蒸馏提纯; 石油醚、乙醚为分析纯, 中国上海有机化学研究所; 疏代硫酸钠、碳酸钠、碳酸氢钠、无水硫酸钠均为分析纯.

1.2 单体的合成

1.2.1 溴乙酸乙酯的合成 在冰盐浴搅拌条件下, 溴乙酰溴 100.9 g (0.5 mol) 的 CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液缓慢加入乙醇 29.7 g (0.55 mol) 和三乙胺 52.62 g (0.52 mol) 的 CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液后, 常温

* 2008-07-22 收稿, 2008-08-19 修稿; 国家自然科学基金(基金号 20374013, 20674019)、上海市曙光计划、上海市科委项目(项目号 03JC14023)和高等学校博士学科点专项科研基金(基金号 20060251015)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: mdlang@ecust.edu.cn

搅拌反应 12 h, 所得粗产物依次用饱和 Na_2CO_3 溶液洗 2 次, 5% 的稀盐酸洗 1 次, 水洗 1 次, 萃取有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥 24 h, 过滤, 蒸除 CH_2Cl_2 溶剂, 柱层析(石油醚: 乙酸乙酯 = 10:4, V/V) 提纯, 蒸除溶剂后得到淡黄色油状液体, 产率为 90%。

1.2.2 烯胺(1)的合成^[17] 在带有油水分离器的圆底烧瓶中加入 98 g (1 mol) 环己酮、130 g (1.5 mol) 吗啡啉, 0.2 g 对甲苯磺酸以及 200 mL 无水苯, 加热回流, 直到被苯带出水约 18 mL, 蒸出苯, 减压蒸馏得产物 1, 产率 70%。

1.2.3 2-乙氧甲酰甲基环己酮(2)的合成

42 g (0.25 mol) 1 加 50 mL 甲醇, 滴加 50 g (0.3 mol) 溴代乙酸乙酯, 回流 50 min 后蒸出甲醇, 剩余物加 60 mL 水, 70℃ 下回流 1 h, 冷却后用乙醚萃取 (3 × 50 mL), 合并萃取液, 无水硫酸钠干燥, 蒸去乙醚, 减压蒸馏得产物 2, 产率 55%。¹H-NMR (CDCl_3 , δ): 5.18 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.85 (m, 1H, $-\text{CH}$), 2.41, 2.21 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 2.28 (t, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.69 ~ 1.56 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.90, 1.51 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$)。

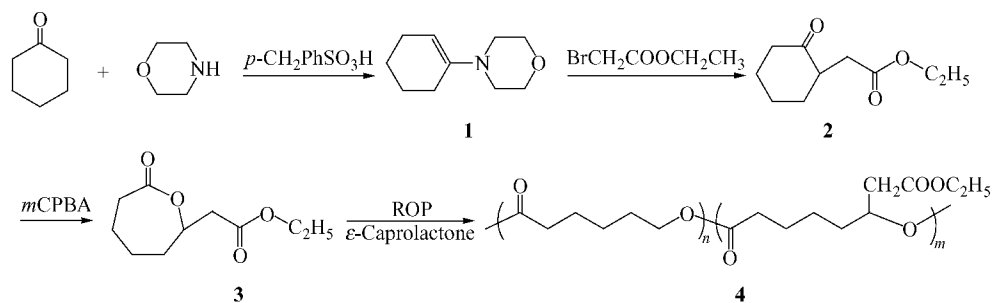
1.2.4 6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯(3)的合成

在冰盐水溶液搅拌的条件下, 向 NaHCO_3 , mCPBA

的 CH_2Cl_2 溶液中逐滴加入 2-乙氧甲酰甲基环己酮的 CH_2Cl_2 溶液后, 在室温下反应 24 h, 所得粗产物依次用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗 2 次, 饱和 NaHCO_3 溶液洗两次和饱和 NaCl 水溶液洗 1 次, 萃取 CH_2Cl_2 溶液层, 无水硫酸钠干燥 24 h 后过滤除去溶剂即得粗产物, 再用柱层析的方法提纯, 产率 80%。¹H-NMR (CDCl_3 , δ): 4.72 (s, 2H, $-\text{CH}$), 4.10 (m, 1H, $-\text{CH}$), 2.78, 2.54 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.95 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.65 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$); ¹³C-NMR (CDCl_3 , δ): 176.2, 171.5, 77.3, 59.2, 41.2, 35.2, 34.7, 27.8, 22.6, 14.1; MS: m/z (%) = 198 (15), 107 (82), 94 (100), 85 (20), 55 (23)。

1.3 共聚物的合成

聚合物的合成如示意图 1 所示。将一定比例的 ϵ -己内酯和 6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯单体加入聚合管中, 以重量百分比为 0.05% 的异辛酸亚锡为催化剂, 用三级真空有扩散泵抽真空后通入 N_2 , 反复 3 次后封管。在 130℃ 油浴下反应 48 h。产物用氯仿溶解, 在石油醚沉降, 然后用过量甲醇洗涤掉未反应的残余单体, 得到白色聚合物, 真空干燥 48 h。产率 > 90%。



Scheme 1 The routine to synthesis poly(6-ethoxycarbonylmethyl- ϵ -caprolactone-co- ϵ -caprolactone) (PECL-co-CL) copolymer

1.4 测试方法

红外光谱采用美国 MAGNA-IR550 型红外吸收光谱进行测试, KBr 压片。¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 采用德国 AVANCE 500 MHz 核磁共振波谱仪测定, 以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标。单体分子量在美国 Micromass GCT 型质谱仪上采用电子轰击法 (EI) 测得。GPC 分析采用美国沃特斯公司 Waters 1515 型凝胶渗透色谱仪, 以四氢呋喃为淋洗剂, 流动相 THF, 流速 1 mL/min, 测量温度 30℃, 色谱柱为 3 根 PL 柱子联用, 检测器为示差折光检测仪, 窄分布聚苯乙烯作标样。示差扫描量热法在美国 1090B 型差示扫描量热仪进行, N_2 保护, 测试

过程为样品直接以 10 K/min 的升温速率由 -100℃ 加热至 200℃, 恒温 2 min, 淬火至 -100℃ 然后样品再以 10 K/min 的升温速率加热到 190℃。

2 结果与讨论

2.1 内酯单体的结构分析

烯胺常用的制备方法是在酸性催化剂存在下醛或酮与仲胺缩合。本文通过环己酮和吗啡啉生成相应的中间体烯胺来提高环己酮的亲核性, 然后与溴代乙酸乙酯在极性溶剂甲醇中发生亲核取代反应, 生成 2-乙氧甲酰甲基环己酮。有效提高了亲

核反应的转化率.

2-乙氧甲酰甲基环己酮采用 mCPBA 作为氧化剂,通过 B-V 反应在常温下合成 6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯(ECL).由于 mCPBA 在氧化还原反应中存在选择性的问题,在 B-V 反应中,形成两种同分异构,6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯(I)和 2-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯(II).通过 $^1\text{H-NMR}$ 的计算,两者的比例是 95/5,其中 6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯是主要产物.在聚合反应中,两种内酯单体都可以顺利地进行开环反应.本文通过 $^1\text{H-NMR}$ (图 1) 和 $^{13}\text{C-NMR}$ (图 2) 很好地表征了它们的结构.

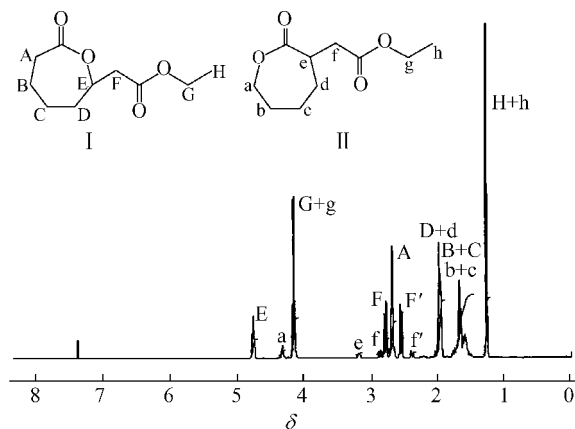


Fig. 1 $^1\text{H-NMR}$ of 6-ethoxycarbonylmethyl- ϵ -caprolactone

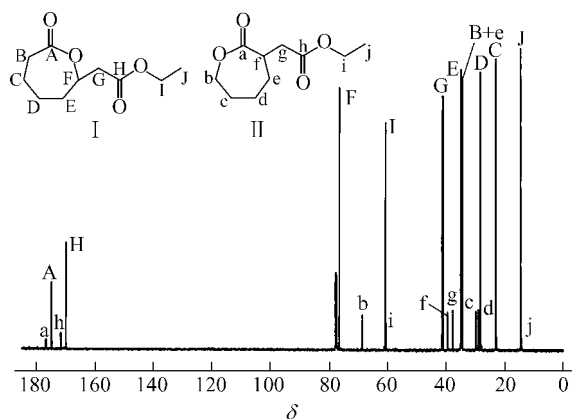


Fig. 2 $^{13}\text{C-NMR}$ of 6-ethoxycarbonylmethyl- ϵ -caprolactone

2.2 共聚物结构分析

图 3 为共聚物的红外光谱图.由图可见,1732 cm^{-1} 是 $\text{C}=\text{O}$ 的伸缩振动峰,1192 cm^{-1} 是 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 的不对称特征峰,1097 cm^{-1} 是 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 对称伸缩振动峰,2944 和 2865 cm^{-1} 是共聚物中引入 ECL 单元后出现的 $-\text{CH}_3$ 对称伸缩振动峰,通过红外分析,该物质是一个典型的脂肪族聚酯.

$\text{P}(\text{ECL-co-CL})$ 共聚物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图如图 4

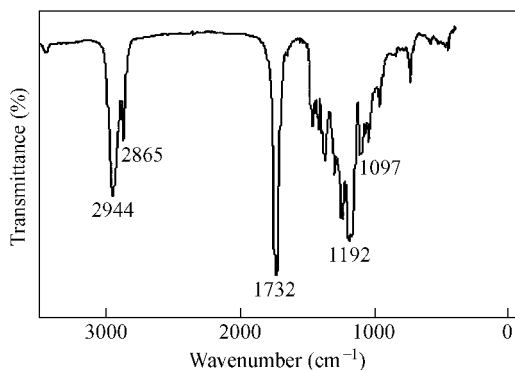


Fig. 3 FTIR of $\text{P}(\text{ECL-co-CL})$ copolymer

所示.由于单体 II 在整个投料中所占比例太小,且含官能团化己内酯的反应活性较低,聚合物的核磁谱图中并没有特征峰显示出来,我们认为单体 II 基本没有参与反应.由图 1 和图 4 对比可以发现,单体 I 在 $\delta = 4.72$ 处的峰增大到 5.21,这是由于单体 I 开环后该处氢化学环境的变化,导致其向高场偏移. $\delta = 3.95$ 处的三重峰是聚己内酯的特征峰,1.25 处的甲基峰和 4.08 处的亚甲基峰也是由于单体 I 开环后引入聚合物中,证明了产物是 6-乙氧甲酰甲基- ϵ -己内酯和己内酯的共聚物.

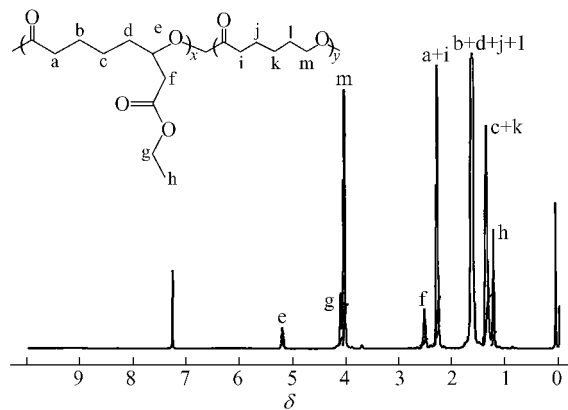


Fig. 4 $^1\text{H-NMR}$ of copolymer $\text{P}(\text{ECL-co-CL})$

图 5 为 $\text{P}(\text{ECL-co-CL})$ 的 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱图.图中 $\delta = 174.0$ 和 173.8 处的峰分别是单体 I 和己内酯聚合后的羰基峰. $\delta = 65.1$ 处是己内酯的特征峰,17.5 处是甲基的特征峰.这也进一步证明了 $\text{P}(\text{ECL-co-CL})$ 共聚物的化学结构.

通过 GPC 对分析可以发现,随着共聚物中单体 ECL 含量增加,相应的分子量逐渐下降.这是由于含有取代基的己内酯环状结构的规整性受到破坏,开环反应受到空间位阻效应增加,从而影响了官能团化单体的聚合活性.ECL 在共聚物中的

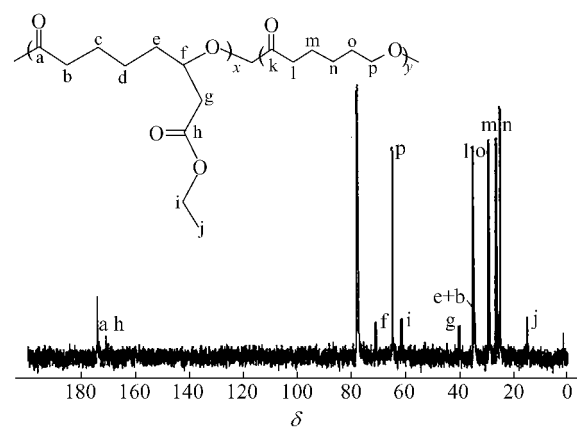


Fig. 5 ¹³C-NMR of copolymer P(ECL-co-CL)

含量 f_1 通过¹H-NMR 计算,计算结果如表 1 所示.

$$f_1 = A_E / (A_E + A_J)$$

Table 1 The mole ratio comparison before and after copolymerization of 6-ethoxycarbonylmethyl-ε-caprolactone and ε-caprolactone

Entry	F_1^a	f_1^a	Yield (%)	$M_n^b \times 10^{-3}$	$M_w \times 10^{-3}$	Polydispersity index (M_w/M_n)
P(ECL-co-CL)-1	0.099	0.103	93	171	470	1.75
P(ECL-co-CL)-2	0.102	0.149	90	105	313	1.98
P(ECL-co-CL)-3	0.168	0.124	92	64	185	1.87
P(ECL-co-CL)-4	0.490	0.395	92	59	130.6	1.19
P(ECL-co-CL)-5	0.974	0.690	91	23.5	30.3	1.20
PECL ^c	—	—	99	5.5	6.6	1.20

^a F_1 : The feed content of 6-ethoxycarbonylmethyl-ε-caprolactone in comonomer; f_1 : The content of poly(6-ethoxycarbonylmethyl-ε-caprolactone) in copolymer; ^b Determined with GPC in THF using polystyrene as calibration standard; ^c The homopolymer of PECL

2.3 共聚物热力学分析

图 6 和表 2 给出了不同 P(ECL-co-CL) 的 DSC 曲线和数据. 由图可见,随着共聚物组分中 ECL 含量增加,无规共聚物的熔点降低,熔融焓也相应降低,但是玻璃化转变温度没有明显的变化. 这是因为高聚物的熔点与它自身的链结构密切相关,当聚合物的侧基增加后,分子链空间立构规整性遭到了破坏,其结果必然是导致聚合物的结晶能力下降,使得共聚酯形成的结晶不够完善,并且随着 ECL 含量的增加而结晶度变得更差. 在 DSC 升温过程中,结晶越不完善的晶体,越容易在较低的温度下熔融,导致熔点向低温移动. 熔融焓也随之降低. 通过 DSC 的分析同时可以得出,含有侧基的聚己内酯的熔点都比聚己内酯的均聚物降低,同时结晶度也下降,能够有效地改善 PCL 结晶度高而导致降解速率太慢的问题. 对于 P(ECL-co-

CL)-3 热失重分析结果如图 7 所示,由图可以看出该共聚物分解温度是 300℃ 左右,在 N₂ 气氛下升温到 550℃ 基本完全分解完,分解速率最大时温度约为 425℃. PCL 的分解温度一般为 350℃,而其它常规聚酯的分解温度一般为 250℃ 左右. 由此可见,新型内酯的单体引入后,对 PCL 的热力学稳定有一定影响,但是仍能满足材料的要求.

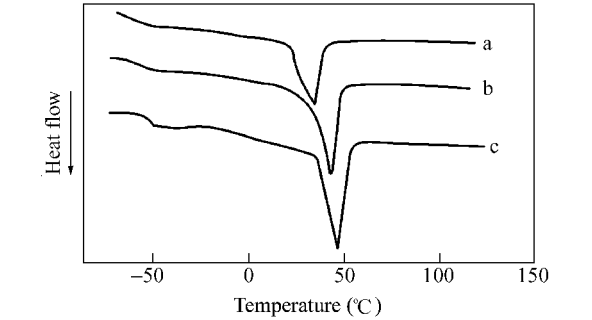


Fig. 6 The DSC curve of copolymer with 6-ethoxycarbonylmethyl-ε-caprolactone and ε-caprolactone
a) P(ECL-co-CL)-2; b) P(ECL-co-CL)-3; c) P(ECL-co-CL)-4

Table 2 Glass transition analysis of copolymer with 6-ethoxycarbonylmethyl-ε-caprolactone and ε-caprolactone

Entry	$M_n^a \times 10^{-3}$	T_g^b (°C)	T_m^b (°C)	ΔH_m^b (J/g)
P(ECL-co-CL)-2	105	-56.9	43.0	44.0
P(ECL-co-CL)-3	64	-57.0	40.9	37.0
P(ECL-co-CL)-4	59	-56.7	34.5	26.7

^a Determined with GPC in THF using polystyrene as calibration standard; ^b The melting points, heat of fusion and glass transition temperature were measured by the first scan at a heating rate of 10 K/min

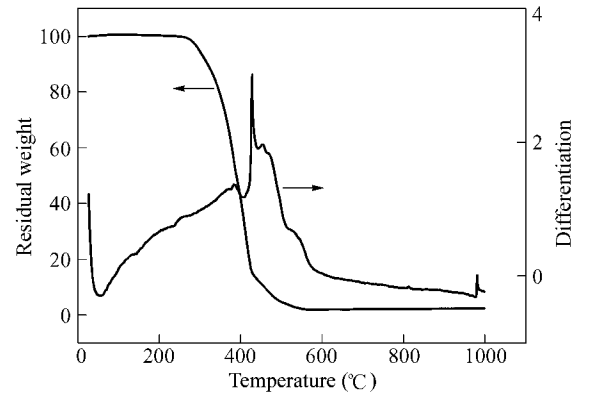


Fig. 7 The TGA curve of P(ECL-co-CL)-3 copolymer

3 结论

通过传统的烯胺化反应,由成本低廉的环己酮、吗啉合成带有侧基的环酮原料,然后通过 Baeyer-Villiger 反应合成出带有侧基官能团的新型 6-乙氧甲酰甲基-ε-己内酯,通过内酯单体与 ε-己

内酯单体的开环聚合得到相应悬挂官能团的新型官能团化 PCL 聚合物,具有较高的产率.在 PCL 上引入官能团化侧基后,有效的改善了传统 PCL

结晶度高的缺点,同时聚合物的熔点也有一定的降低,有利于改进 PCL 降解速率慢的问题.引入基团对聚合物降解速率的影响有待进一步研究.

REFERENCES

1 Langer R. Acc Chem Res,2000,33 94 ~ 101
2 Tsuji H,Horikawa G. Polym Int 2007,56 258 ~ 266
3 Lavik E,Langer R. Appl Microbiol Biotechnol,2004,65 1 ~ 8
4 Lang M D,Bei J Z,Wang S G. J Biomaier Sci Polymer Edn,1999,10 501 ~ 512
5 Pitt CG,Chasalow FI,Hibionada YM,Klimas DM,Schindler A. J Appl Polym Sci,1981,26 3779 ~ 3787
6 Yu J,Wu P Y. Polymer,2007,48 3477 ~ 3485
7 Andronova N,Srivastava R K,Albertsson A C. Polymer,2005,46 6746 ~ 6755
8 Cohn D,Salomon A H. Biomaterials,2005,26 2297 ~ 2305
9 Liu Yanfei(刘艳飞),Huang Kelong(黄可龙),Peng Dongming(彭东明),Wu Hong(吴弘). Acta Polymerica Sinica(高分子学报),2007,(9) 316 ~ 321
10 Lang M D,Wong R P,Chu C C. J Polym Sci,Part A Polym Chem,2002,40 1127 ~ 1141
11 Latere J P,Lecomte P,Dubois P,Jérôme R. Macromolecules,2002,35 7857 ~ 7859
12 Latere J P,Lecomte P,Dubois P,Jérôme R. Macromolecules,2003,36 2609 ~ 2615
13 Trollsås M,Kelly M A,Claesson H,Siemens R,Hedrick J L. Macromolecules,1999,32(15) 4917 ~ 4924
14 Taniguchi I,Kuhlman W A,Mayes A M,Griffith L G. Polym Int,2006,55 1385 ~ 1397
15 Taniguchi I,Mayes A M,Chan E W L,Griffith L G. Macromolecules,2005,38 216 ~ 219
16 Lang M D,Chu C C. J Polym Sci Polym Chem,2001,39 4214 ~ 4226
17 Michael R,Bernard M. Eur J Org Chem,1999,4 737 ~ 750

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLY(ε-CAPROLACTONE)
BEARING PENDANT FUNCTIONAL GROUPS

DAI Weifeng, He Yueying, HUANG Haoyan, LANG Meidong

(School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract Biodegradable aliphatic polyesters such as poly(glycolide) (PGA), poly(L-lactide) (PLA), poly(ε-caprolactone) (PCL) and their copolymers have been found widely applications in sutures,tissue engineering,bone fixation and controlled drug delivery due to their excellent biocompatible and biodegradable properties. But the shortage of functional pendant groups and low hydrophilicity limited their further applications. In this work, we explored a synthetic strategy of aliphatic polyesters functionalized with the pendant carboxylic groups through the ring-opening polymerization of novel functionalized lactone. First, 2-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexanone was synthesized *via* nucleophilic addition. Second,6-ethoxycarbonylmethyl-ε-caprolactone(ECL) was generated by the Baeyer-Villiger oxidation of the 2-ethoxycarbonylmethyl-cyclohexanone. Then,homopolymer and copolymers were accomplished in bulk (130℃) by ring-opening polymerization in the presence of stannous 2-ethyl hexanonate (Sn(Oct)₂) as catalyst. All the polymers were characterized by FTIR,¹H-NMR,¹³C-NMR, GPC, and DSC. The melting temperature (*T_m*) decreased with an increase of ECL content because the molecular weight decreased in corresponding. It was also noted that Δ*H_m* for copolymers increased with an increase in the molecular weight because the relative number of copolymer chain ends and pendant functional groups decreased with a decrease of content of ECL.We think the availability of pendent groups on poly(ε-caprolactone) has great potential for applications in medicine,surgery,and tissue engineering.

Keywords Poly(ε-caprolactone), Functional group, Biodegradable material, Ring-opening polymerization