

· 研究简报 ·

6-甲基-2,5-二羰基吗啉与乙交酯二元共聚物的合成及表征*

杜福胜 叶卫平 顾忠伟 杨纪元

(国家计生委科研所药物研究室 北京 100081)

关键词 6-甲基-2,5-二羰基吗啉,乙交酯,开环共聚

聚羟基乙酸 (polyglycolide, PGA) 是最简单的聚 α -羟基酸酯类材料。其均聚物结构的规整性使之具有良好的结晶性和成纤性,主要用于外科手术缝线^[1]。PGA 均聚物高结晶性、高熔点、难于加工成型等特点使之应用范围受到限制。为了改善 PGA 的力学性能、生物降解性能及其它各种理化性能,以使其适合不同的医用要求,人们尝试采用共聚的方法合成了乳酸/羟基乙酸 (PLGA), 己内酯/羟基乙酸 (PCGA) 共聚物,降低了 PGA 的结晶性,使其机械性能及降解性能得到明显改善。由 6(R,S)-甲基-2,5-二羰基吗啉 (6-methyl-2,5-morpholinedione, MMD) 开环聚合得到的 PMMD 由于含有亲水性较强且为易水解酯键所间隔的酰胺键,因此具有较快的降解速率且呈无定型状态^[2]。Feijen 等人研究了 MMD 与丙交酯、己内酯的开环共聚行为及所得共聚物的降解行为。其研究结果表明 MMD 的引入使降解速率明显加快^[2,3]。同样,将 MMD 引入聚羟基乙酸中,预计对其结晶性、降解性能及其它性能有较大的影响。为了改善聚羟基乙酸的性能,我们合成了分子内含有酯键和酰胺键的环状单体-6-甲基-2,5-二羰基吗啉,将其与乙交酯共聚,得到了一系列不同组成的共聚物,并对其各种性能进行了表征。

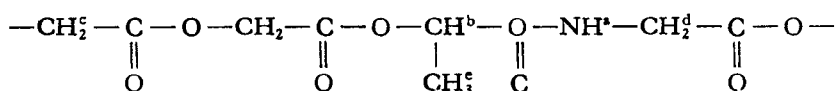
6(R,S)-甲基-2,5-二羰基吗啉是按照文献[2]方法合成的。乙交酯 (Glycolide) 是 polyscience Co 的产品。MMD 和 Glycolide 聚合前均经升华提纯。开环聚合是以辛酸亚锡为引发剂于密封管中进行的本体聚合。聚合产物溶于六氟异丙醇,然后于乙醇中再沉淀。共聚物的组成是利用高分辨核磁共振仪,根据 MMD 分子中甲基和 Glycolide 中亚甲基位移及其信号强度的不同测得的。聚合物的玻璃化转变温度,熔点及熔融热是利用岛津 DSC 热分析仪测得。聚合物的特性粘数是以六氟异丙醇为溶剂用乌氏粘度计于 30℃ 测得。

1 6(R,S)-甲基-2,5-二羰基吗啉和乙交酯的共聚合

MMD 和乙交酯皆为六元环状单体,能进行本体开环聚合。聚合条件的不同对其共聚有很大的影响。在本研究工作中于不同聚合条件下合成了一系列不同组成的共聚物,并对其进行了表征。图 1 为纯化后 MMD 与乙交酯共聚物的 ¹H-NMR 谱图。图中

* 1994-09-20 收稿;北京市自然科学基金资助项目

a, b, c, d 四组信号峰源于共聚物中 MMD 单元的酰胺基、次甲基、亚甲基和甲基氢, 而 e 峰则是羟基乙酸链段中亚甲基氢共振的结果。



根据 e 峰和 c 峰的信号强度可求出共聚物的组成。图 2 为一系列不同组成共聚物的 DSC

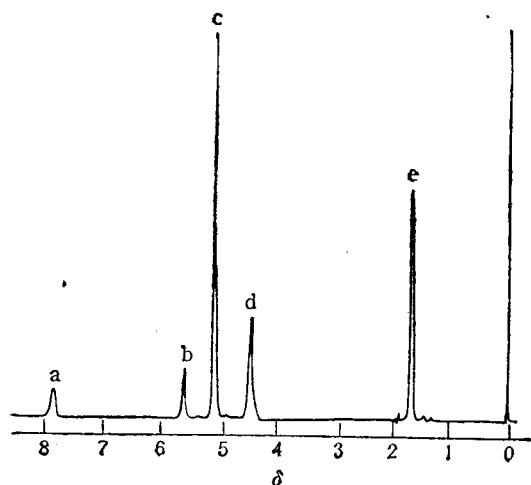


Fig. 1 ^1H -NMR spectrum of P(GA-co-MMD) with 44.6% MMD mol content

谱图。图中结果显示随 MMD 含量的增加, 共聚物的熔点逐渐降低, T_g 逐渐升高, 且单位质量聚合物的熔融热也随之降低(表 3)。当 MMD 摩尔含量增至 66% 时, DSC 谱图中不再有明显的熔融吸热峰。这表明共聚物中已不存在较完整的结晶区。此结果可归因于非结晶性 MMD 单体的引入破坏了原 PGA 链的规整性, 使之结晶性逐渐降低直至呈无定形态。

2 共聚合的影响因素

表 1、2、3 分别给出了聚合温度、聚合时间、引发剂浓度和单体投料比等因

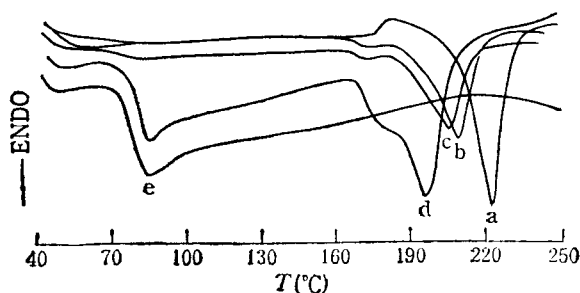


Fig. 2 DSC spectra of P(GA-co-MMD) with (a) 0; (b) 17.5%; (c) 26.2%; (d) 44.6% (e) 66.0% MMD mole content

Tab. 1 Effects of temperature and time on the copolymerization of MMD and glycolide

$T(^{\circ}\text{C})$	115	130	160	130	130
$t(\text{h})$	45	45	45	22	72
Yield(%)	85.6	91.7	91.4	93.6	92.7
MMD ^a	14.0	19.0	19.0	15.0	18.0
$[\eta]$	0.38	0.45	0.33	0.40	0.42

a: MMD mol content (%) in copolymers, MMD mol content (%) in feed: 20.0, I/Ms(mol): 6.0/10000, Yield = Wp/Wm (Wp:weight of purified polymer; Wm:weight of monomers in feed)

素对聚合的影响。从表 1 可以看出保持一定的投料比和引发剂浓度, 聚合温度以及聚合时间对聚合产物的产率、组成及特性粘数均有明显的影响。温度较低 (115°C), 聚合物产率、特性粘数及 MMD 的转化率都显著降低。这可能是由于聚合反应不够彻底所致。当温度升到 160°C 时, 聚合物的特性粘数明显低于 130°C 的产物。据文献报道 MMD 和 Glycolide 均聚合的温度分别为 130°C 和 170°C ^[2,4]。对于此共聚体系, 由于 MMD 单元的引入, 共聚物的热稳定性降低。当聚合温度过高时, 聚合物有降解的倾向, 分子量也随之降低。当聚合时间达到 22 小时时, 再增加聚合时间, 聚合物的产率和特性粘数不再明显增加。但当聚合时间较短时, 共聚物中 MMD 单元的含量却较低。这可能是由于在此聚合体系中 MMD 的聚合速率较 Glycolide 低, 只有当聚合时间足够长时 MMD 开环聚合进行得才比较完全。这同文献中报道的结果是相符的^[2]。

表 2 中列出了在合适的聚合温度和时间条件下引发剂浓度对聚合的影响结果。表中数据表明当引发剂与单体的摩尔比增加到一定值时, 聚合物的产率、特性粘数及 MMD 的摩尔含量不再随引发剂量的增加而明显变化。但当引发剂浓度较低时, 聚合产物的特性粘数、产率及 MMD 含量都明显偏低。这可能是由于体系中存在的 MMD 单体易于发生破坏引发剂引发活性的副反应或少量能破坏引发剂活性的杂质(如水、氧气等)存在的缘故。当引发剂浓度较低时, 这些阻滞作用变得比较明显, 使聚合不能彻底进行。

Tab. 2 Effect of mole ratio of initiator/monomers (I/Ms) on the copolymerization*

I/Ms(%)	0.019	0.055	0.075	0.19	0.38
Yield(%)	83.5	92.7	94.7	93.4	94.9
MMD ^a	12.0	18.0	17.0	17.0	18.0
$[\eta]$	0.388	0.419	0.451	0.451	0.467

* a: MMD mol content (%) in copolymers, T : 130°C , t : 64h, MMD mol content (%) in feed: 20.0

表 3 中数据给出了投料中 MMD 的含量对聚合结果的影响。结果表明随投料中 MMD 含量的增加, 聚合物产率、特性粘数逐渐降低, 共聚物中 MMD 含量皆低于投料中含量。此结果可归因于以下两点: MMD 的反应活性不如 Glycolide 高, 后者先行参与聚合; MMD 单元的热稳定性较差, 高温下解聚倾向及副反应较为严重^[2,5]。以上实验结果表明, 对于 MMD-Glycolide 共聚体系, MMD 的反应性低于 Glycolide, 聚合产物中 MMD 和乙交酯单元在聚合物链中的分布可能不是完全无规的, 其中一部分链含有较多的 Glycolide 单元, 而另外一部分则含较多的 MMD 单元。这点可从表 4 中数据得到

Tab. 3 Copolymerization of GA with MMD at different mole ratio in feed*

MMD ^a	0	9.9	20.1	30.1	40.0	49.9	74.9	90.1	100
MMD ^b	0	9.4	17.5	26.1	34.9	44.6	66.0	84.9	100
Yield(%)	/	99.0	92.7	94.1	90.7	88.6	79.2	78.5	62.0
$[\eta]$	/	0.433	0.419	0.403	0.395	0.386			
$T_g(^{\circ}\text{C})$	42.5	53.8	62.5	67.5	72.1	74.8	/	86.2	90.5
$T_m(^{\circ}\text{C})$	222.9	214.7	209.3	205.8	201.2	196.6			
$\Delta H(\text{J/g})$	83.9	71.5	58.5	46.0	34.9	19.9			

* MMD mol content (%) a: in feed, b: in copolymer T : 130°C , t : 48h, I/Ms(mol): 5.5/10000

证实。PMMD 及 MMD 含量较高的共聚物可在 DMF 中完全溶解,而 PGA 均聚物难溶于 DMF。如果共聚物是完全无规的,则用 DMF 萃取前后聚合物的组成不应改变。但表中结果表明,当共聚物中 MMD 的摩尔含量大于 0.2 时,经 DMF 萃取过的共聚物中 MMD 的含量皆低于萃取之前聚合物中的含量。

Tab. 4 MMD mole contents (%) in copolymers Prior and post extraction by DMF*

Original	9.4	18.9	26.1	34.9	44.6
After extraction	10.1	18.1	16.7	22.2	20.1

* Polymer/DMF:1/100(g/ml), T: 60°C, t:10h

共聚物的 T_g 及 T_m 随其组成变化的趋势也支持这一点。图 3 为用 DSC 测得和根据 Fox 方程推得的 $1/T_g$ 与共聚物中 MMD 重量分数的关系曲线。从图中曲线可以看到实测的 T_g 与由 Fox 方程推得的值有明显偏差。实测值皆高于根据方程得到的 T_g 。这种偏差估计是由于以下因素所致:一方面对共聚物的 T_g 贡献很小的结晶区主要由 PGA 链段构成,这使对材料 T_g 起决定作用的无定形区实际所含的 MMD 量大于实测值;另一方面,如前所述, MMD 与 Glycolide 共聚所得产物不是完全无规的共聚物,其中可能含有各自的均聚物或嵌段型共聚物,而 Fox 方程则主要适用于两种非晶单体共聚得到的单元间无额外相互作用的‘理想’无规共聚物。共聚物的熔点随其组成的变化趋势也支持这一结论。对于由一种结晶性聚合物单元和一种非晶聚合物单元共聚得到的无规共聚物,其熔点随其组成的变化可由 Flory 方程^[6]或 Baur 方程^[7]描述:

$$1/T_m - 1/T_m^0 = -R * \ln(X_c)/\Delta H \text{ (Flory equation)}$$

$$1/T_m - 1/T_m^0 = -R * (\ln X_c - 1/L)/\Delta H \text{ (Baur equation)}$$

其中 X_c 为可结晶单元的摩尔分数, L 表示可结晶单元的平均序列长度, R 为气体常数, ΔH 为结晶均聚物的摩尔熔融热。图 4 中所示分别为用 DSC 方法测得的 T_m 及按 Flory 和 Baur 方程得出的 T_m 的倒数与聚合物组成的关系曲线。图中结果表明实

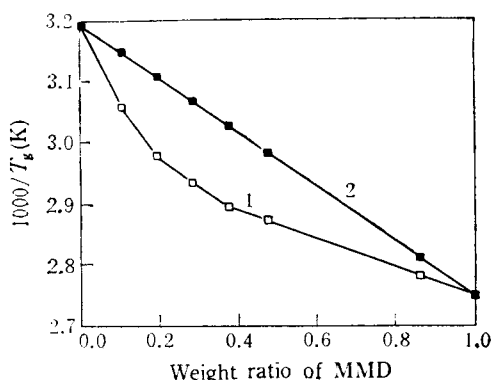


Fig. 3 $1/T_g$ vs weight ratio of MMD plots
1, Measured by DSC 2, Calculated by Fox equation

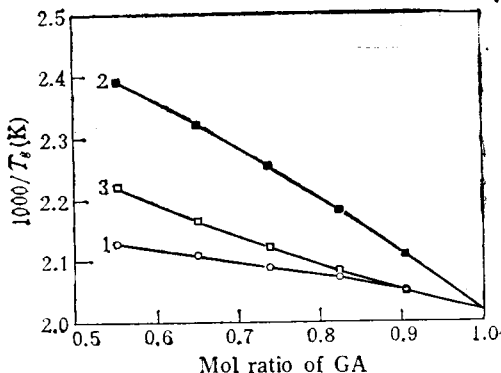


Fig. 4 $1/T_m$ vs mole ratio of Glycolide plots
1, Measured by DSC 2, Calculated by Baur equation 3 Calculated by Flory equation

的熔点大于由两方程计算得到的值。这种偏差很可能也是由于 MMD 和乙交酯单元在共聚物链中分布不均所致。

参 考 文 献

- [1] Rosensaft M N. U S Pat, 4300565
- [2] Helder J, Ph D thesis. University of Twente, Enscheda, The Netherlands 1988
- [3] Peter J A, Ph D thesis. University of Twente, Enscheda, The Netherlands 1992
- [4] Chujo K, Kobayashi H, Suzuki J, *et al.* *Makromol Chem*, 1967, **100**: 262
- [5] Pitt CG, Gratzl M M, Kimmel G L, *et al.* *Biomaterials*, 1981, **2**: 215
- [6] Flory P J. *Trans Faraday Soc*, 1955, **51**:848
- [7] Baur H. *Makromol Chem*, 1966, **98**:297

THE SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF COPOLYMER OF GLYCOLIDE AND 6-METHYL-2,5-MORPHO- LINEDIONE

DU Fusheng, YE Weiping, GU Zhongwei, YANG Jiyuan

(Department of Pharmacy, National Reserch Institute for Family Planning, Beijing 100081)

Abstract Poly (ester-amide) copolymers of glycolide (GA) and 6(R, S)-methyl-2,5-morpholinedione (MMD) were synthesized by bulk ring-opening copolymerization of GA and MMD. The effects of polymerization temperature, time, initiator content, GA/MMD mol ratio in feed were investigated, and the results showed that the optimal temperature, time and initiator/monomers mol ratio are 130°C, 48 hours and 0.1%, respectively. The DSC analysis indicated that with the increase of GA content in the copolymer, the T_g of the copolymer is decreasing, the T_m and crystallinity are increasing gradually.

Key words 6(R,S)-methyl-2,5-morpholinedione, Glycolide, Bulk ring-opening copolymerization