

选择性接聚乙二醇枝聚醚氨酯的合成及其血液相容性*

张鸿志 阮继红 冯新德

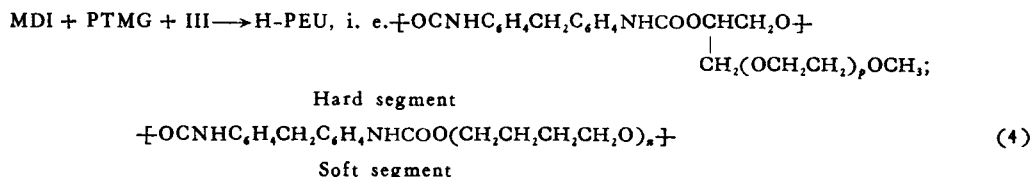
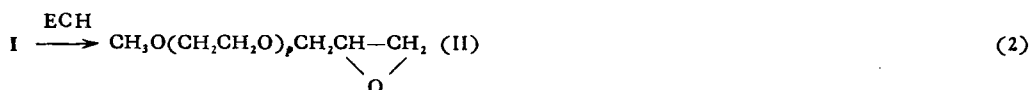
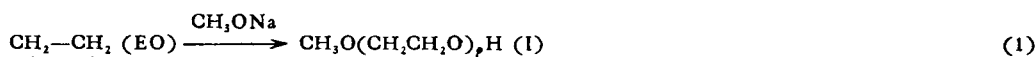
(北京大学化学系 北京 100871)

摘要 合成了 α -甲基, ω -(2, 3-环氧丙基)-聚乙二醇醚 (II)。经水解得到悬挂聚乙二醇 (PEG) 枝的丙二醇-2, 3(III)。用二元醇 (III) 为扩链剂制得了在硬链段上接有 PEG 枝的聚醚氨酯 (H-PEU)。以四氢呋喃与少量大分子单体 (II) 进行正离子开环共聚合制得每个链接有约 1.3 个 PEG 枝的聚丁二醇 (IV), 用以合成了在软链段上接有 PEG 枝的聚醚氨酯 (S-PEU)。ESCA 及抗凝血性研究结果表明, 不同位置接枝的 PEU, 其表面都有明显的聚醚氨酯富集。S-PEU 抗凝血复钙时间只比未接枝者增长约 20%, 而 H-PEU 则增约一倍, 比 S-PEU 增约 60%。随 PEG 量增大, 复钙时间增长。

关键词 聚醚氨酯, 大分子单体, 开环共聚合, 接枝共聚物, 抗凝血性

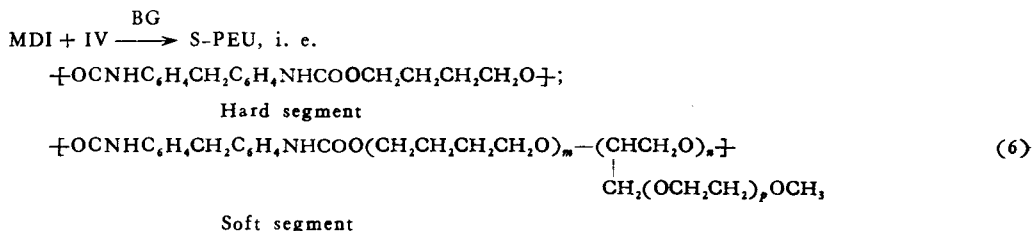
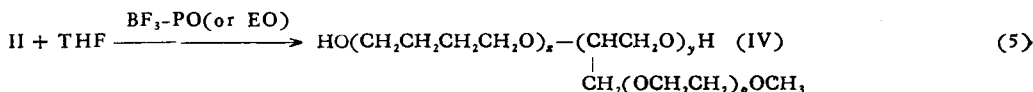
聚醚氨酯 (PEU) 是具有一定抗凝血性的弹性材料, 接枝共聚合是进一步提高其血液相容性的重要方法, 本实验室曾研究了用丙烯酸酯或 α -甲基丙烯酸羟乙酯对 PEU 膜的表面接枝, 指出用铈盐引发的方法, 水溶性枝链主要接在 PEU 的硬段上, 而用过氧化物氧化法主要接在软段上^[1]。但接枝反应较复杂, 接枝位置不单一, 而且接枝效率较低。影响因素复杂, 产物常是不同位置接枝, 接枝点集中或分散不一及完全未接枝 PEU 的混合物, 给进一步研究材料的抗凝血性的影响因素与机制带来复杂性。用大分子单体合成的接枝 PEU 则结构清楚, 较为单一。本文通过下述反应合成了软段接聚乙二醇 (PEG) 枝及硬段接 PEG 枝的 PEU (分别用 S-PEU 及 H-PEU 表示), 并研究了其抗凝血性。

H-PEU 合成路线:



* 1992-09-03 收稿;国家自然科学基金资助课题

S-PEU 合成路线:



1 实验部分

聚乙二醇单甲醚 (I), α -甲基, ω -(2, 3-环氧丙基)-聚乙二醇醚 (II) 及扩链剂 3-[ω -甲氧基-(聚亚乙基氧)]丙二醇-1, 2(III) 的合成见另文。

单端环氧聚醚 (II) 与四氢呋喃 (THF) 共聚醚 (IV) 的合成: 于 50 ml 锥形瓶中加入纯化后的 THF^[2] 30 ml, 计划量的聚醚 (II), 按 THF 量 3 mol% 的三氟化硼-乙醚复合物及 3 mol% 的环氧丙烷(或环氧乙烷)。通氮, 于 0°C 冰水浴中反应 2 h, 加 1 ml 水, 振荡 3 min, 再加 5 ml 水终止反应。蒸除未反应的 THF, 用氯仿抽提共聚醚, 水洗至中性。蒸去氯仿, 用乙醚溶解共聚醚。未反应的 II 不溶于乙醚中。抽提液经干燥后得白色粘稠状聚合物 (IV)。

聚醚氨酯 (PEU) 的合成: 于装有机机械搅拌, 滴液漏斗及氮气口的 100 ml 三口瓶中通入干燥氮气 10 min 后, 加入 4, 4'-二苯甲烷二异氰酸酯 (MDI) 及聚醚, 使总体积约为 20 ml, 于 60°C 预聚 2 h。滴加扩链剂, 开始时稍快, 后逐渐改为慢慢滴加。继续反应直至物料粘结在搅棒上。加入无水 DMF 溶解, 继续搅拌。体系粘度进一步加大, 继续反应 3—5 h。将粘稠的反应物倒入水中, 沉出白色条状聚合物。在水中浸泡一夜, 再洗数遍, 干燥, 得白色或淡黄色弹性体。可溶成 10% DMF 溶液, 过滤, 于聚四氟乙烯模板上成膜。先在红外灯下烤干, 再于 60°C 真空干燥 24 h, 得透明 PEU 薄膜, 厚约 0.1—0.2 mm。

性能表征: 特性粘度 $[\eta]$ 是在 DMF 中于 30°C 下测定的。吸水率是用 PEU 薄膜, 剪成小块于水中室温浸泡 48 h 后测定的。复钙时间测定见文献 [3]。NMR 是在 Varian FT-80A 型核磁共振仪上测定的, 以 CDCl_3 为溶剂。红外光谱是用 3% DMF 溶液, 在 KBr 晶片上成膜, 用 Nicolet 7199B FT-IR 仪上测定的。GPC 是在 Waters 208 型 LC/GPC 仪上测定的, μ -Styragel 50 nm 凝胶柱, THF 为溶剂。化学分析光电子能谱 (ESCA) 是在 LAB-5 多功能电子能谱仪上 (英 V. G. 公司) 测定的。共聚醚 IV 分子量 $\bar{M}_{\text{OH}}$ 的测定见文献 [2]。

2 结果与讨论

2.1 H-PEU 与 S-PEU 的合成

二者都是通过带有悬挂 PEG 枝链的扩链剂, 将 PEG 枝引入 PEU 链上的。在扩链剂 IV 的合成中曾尝试用高氯酸-醋酸酐及发烟硫酸引发体系引发大分子单体 (II) 与

THF 的共聚合反应。但前者引发活性低,反应一周收率仍低于 20%,产物为黄色,可能与高氯酸的强氧化作用有关。用发烟硫酸引发,也有类似的问题,收率约为 20—25%,产物有碳化现象,为黄色。每个聚丁二醇醚链接 PEG 枝数较低,约为 0.15—0.49,并有 PEG 链断裂现象,导致合成 PEU 时的交联。

采用 BF₃-PO (或 EO) 引发体系^[5],共聚反应速度快,条件温和,产物洁白。表 1 中所示共聚醚 IV 主链分子量与平均接枝数是由 ¹H-NMR 谱求得。利用共聚醚中聚丁二醇的 $\delta_{\text{C-CH}_2\text{O}} = 3.45$ 。与聚乙二醇醚中 $\delta_{\text{C-CH}_2\text{O}} = 3.65$,二者峰面积比及共聚醚 IV 的分子量 $\bar{M}_{\text{OH}}$ 计算而得。

Tab. 1 Preparation and characterization of copolyether

Initiator	$\bar{M}_{\text{OH}}$ of II	II/THF (mol%)	Yield (%)	Integrated area ratio*	$\bar{M}_{\text{OH}}$ of IV	$\bar{M}$ of PTMG backbone	NO of branches per backbone
BF ₃ -PO	867	3.2	~36	26:36	1950	1353	0.69
BF ₃ -PO	867	5.0	~40.2	66:26	1890	742	1.32
BF ₃ -PO	867	5.2	~35	65:31	1937	850	1.25

* At $\delta = 3.45:3.65$

按反应 4 及 6 分别合成了在硬链段上接 PEG 枝的 H-PEU 及在软段上接枝的 S-PEU。

2.2 接枝 PEU 的表征与抗凝血性

表 2 所列数据中接枝 PEU 的 PEG 含量可用 ¹H-NMR 谱芳香环上的氢($\delta = 7.00—7.49$)与聚丁二醇醚单元的 $\delta_{\text{C-CH}_2-\text{C}} = 1.49$ 的峰面积比求得。结果与由投料比计算的 PEG 含量接近,说明按反应 4 及 6 得到了预期的产物。

Tab. 2 Preparation and characterization of grafted PEU

	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	S-1	S-2
Ext:MDI:PE ^a	2:3:1	1:2:1	1:3:2	1:4:3	1:5:4	1:3:2	1:2:1
PE	←———— PTMG ($\bar{M} = 1000$) ———→					IV, $\bar{M} = 1890$	IV, $\bar{M} = 1937$
Ext	←———— III($\bar{M} = 1129$) ———→					BG	BG
[η]			0.45	0.45	0.45	0.66	0.32
$\bar{M}_{\text{GPC}} \times 10^{-3}$		9.6	7.9	7.0			
PEG(wt%):							
by feed	56.3	42.9	29.1	22.0	17.7	39.6	
by NMR	57.7		28.2			38.4	31.9
NO of branches	1.0 per hard segment unit (hard s. u.)					1.32per soft s. u.	1.25per soft s. u.
Water absorption(%)	252.7	165.8	134.9	120.3	74.3	44.4	28.0
Recalcification time (s) ^b	472.8	676.5	591.8	428.9	398.1	406.8	380.1
Antithrombogenic index ^c	1.46	2.08	1.82	1.32	1.23	1.25	1.17

The grafted PEUs were yellowish and transparent

a: EXT-chain extender; PE-polyether; b: 333.8s and 324.6s for PEU and glass, resp.; c: 1.00 for glass

接枝后 PEU 都表现出一定的吸水性。PEG 含量增大,吸水率加大。硬段接枝者明显高于软段接枝者,这是由于硬段上的枝破坏了酰氨链间的氢键,使物理交联减弱所致。

这可由红外谱图上清楚地看到。未接枝的 PEU 在 1700 cm^{-1} 附近羰基峰分裂为两个峰： 1728 cm^{-1} 游离羰基峰及 1706 cm^{-1} 成氢键的羰基峰。在 H-PEU 系列样品的红外谱图中只有 1728 cm^{-1} 单峰,说明氢键消失。在 S-PEU 系列样品中,随 PEG% 增大, 1706 cm^{-1} 峰(以 1728 cm^{-1} 峰为参比)减弱。氢键数量有如下的次序: 未接枝 PEU > S-1 > S-2。此外 H-PEU 可溶于 THF 中,而 S-PEU 及未接枝 PEU 则不溶,也是 HPEU 中氢键受到破坏的一个旁证。

从抗凝血复钙时间来看 S-PEU 只稍长于未接枝者,增长约 20% (见 S-1),随 PEG% 增大,复钙时间稍有加长。H-PEU 的抗凝血性则明显优于软段接枝的 S-PEU。在相近的 PEG% 情况下,前者复钙时间较后者增 60% (比较 H-2 及 S-1; H-3 与 S-2)。与未接枝 PEU 相比,复钙时间延长约 1 倍。为考察 PEG 在表面上的分布与抗凝血关系,我们作了 ESCA 测定(表 3)。文献上对 PEU 的 ESCA 研究已有不少报道,认为薄膜的两面均呈软段富集,且越接近外层,富集程度越高^[6]。

Tab. 3 Composition of film determined by elemental analysis and ESCA

	H-1	H-3	H-5	S-1 _{upp} *	S-1 _{low} *
(O/N) ₁	11.50	9.75	10.16	6.13	6.13
(O/N) ₂	21.79	20.38	16.53	17.16	15.29
(O/N) ₂ /(O/N) ₁	1.89	2.09	1.63	2.80	2.49

(O/N)₁ and (O/N)₂ were determined by elemental analysis and ESCA, resp.

* upp. and low. represent the upper and the lower surfaces of the film from die plate, resp.

(O/N)₁ 是由元素分析而得,反映膜材料本体结构原子数比;而 (O/N)₂ 为由 ESCA 测得,反映表面层原子数比。测定结构表明, H-PEU 及 S-PEU 系列样品都呈软段表面富集。S-PEU 样品在成膜时朝空气的一面(即表 3 中以“upp”表示)与朝模板的一面(以“low”表示)表面层软段富集程度相近。S-PEU 的 (O/N)₂/(O/N)₁ 比值高于 H-PEU 者,可能是由于 S-PEU 的软段聚丁二醇醚上接有 PEG 枝,在呈软段表面富集时使比值增高。但从抗凝血复钙时间来看, H-PEU 系列样品明显长于 S-PEU 系列。这一点只由软段或 PEG 表面富集情况是难以解释的,亦即富集情况与抗凝血性好坏似无直接关系,而在硬段相区接亲水性的聚醚枝则可明显改善抗凝血性。

致谢 吕木坚、翁诗甫、吴念祖及黄兰老师分别在 NMR、IR、ESCA 及 GPC 测定中给予帮助,谨致谢忱。

参 考 文 献

- [1] Feng X D, Sun YH, Qiu K Y. *Makromol Chem*, 1985, **186**: 1533
- [2] 张鸿志,董利民,孟宪胜等. 高分子通讯, 1985, (5): 397
- [3] Chen W Y, Yu B T, Feng XD. *J Polym Sci, Polym Chem Ed*, 1982, **20**: 547
- [4] 张鸿志,董修智,冯新德. 高分子通讯, 1978, (2): 120
- [5] 张鸿志,张书杰,冯新德. 高分子学报, 1988, (4): 313
- [6] 张贤,潘永璜,漆宗能. 高分子通讯, 1982, (5): 349

SYNTHESIS OF POLY (ETHER-URETHANE) SELECTIVELY GRAFTED ONTO DIFFERENT SEGMENTS WITH PEG HYDROGEL AND ITS ANTITHROMBOGENICITY

ZHANG Hongzhi, RUAN Jihong, FENG Xinde

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)

Abstract α -methyl, ω -(1,2-epoxy) propyl poly (ethylene glycol) (II) was prepared and hydrolyzed to a glycol (III) with a pendent poly (ethylene glycol) (PEG) chain. The glycol (III) was used as the chain extender in preparing poly (ether-urethane) with PEG grafted onto the hard segments (H-PEU).

The macromer (II) cationically copolymerized with tetrahydrofuran to give a copolyether (IV) grafted with PEG chain. Using copolyether (IV) with about 1.3 grafts per molecule, the S-PEU with PEG grafted onto soft segments was synthesized.

The S-PEU as well as H-PEU had a soft segment-rich surface as shown by ESCA study. The recalcification times for S-PEU and H-PEU increased 20% and 100%, respectively, as compared with that of ungrafted PEU. With increasing the PEG content the antithrombogenicity increased.

Key words Poly (ether urethane), Ring-opening copolymerization, Macromer, Graft copolymer, Antithrombogenicity