

# 甲基丙烯酸磺酸基己酯钠盐的共聚合、 聚合及其均聚物的抗凝血性能\*

陈慧英 杨 兵 孙丹虹 冯新德

(北京大学化学系)

## 摘 要

研究了甲基丙烯酸 6-磺酸基己酯钠盐与甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸  $\beta$ -羟乙酯及甲基丙烯酸正己酯的共聚合,并测定了它在水及二甲亚砜中的聚合速度关系式。聚甲基丙烯酸 6-磺酸基己酯钠盐的抗凝血性能在一定分子量范围内相差不多。

生物医用高分子材料,尤其是植入体内的,要求有较好的血液相容性,其中最主要的是抗凝血性能。因此,人工合成抗凝血高分子材料是最近一、二十年来迫切要求解决的问题,对此考虑之一是在高分子链上引入类似肝素的结构<sup>[1,2]</sup>,但单纯的模拟肝素组成结果并不理想,如 Sorm<sup>[3]</sup>研究了在侧链上有不同比例的羧基、硫酸基乙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3^-$ ) 及氨基磺酸基 ( $-\text{NHSO}_3^-$ ) 的聚甲基丙烯酸酯的抗凝血性能,其中最好的是硫酸基乙基与羧酸基的摩尔比为 86:14 的共聚物,但其活性也只是肝素的千分之五,而当加上了认为在肝素中比较起作用的氨基磺酸基  $-\text{NHSO}_3^-$  后,即使其中功能团之比与肝素组份比较接近,但此聚合物的抗凝血性能却非常弱,因此,影响抗凝血性能的不光是基团的有无和多少的问题,还可能有空间和分子间相互作用等因素,必须在合成时加以研究。



我们合成了聚甲基丙烯酸 6-磺酸基己酯钠盐(聚  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{COO}(\text{CH}_2)_6\text{SO}_3\text{Na})$ )<sup>[4]</sup>, (前称聚甲基丙烯酸己磺酸钠),其抗凝血行为与肝素类似。为聚甲基丙烯酸磺基己酯钠的三倍以上,可以认为主要是侧基中的长链起了作用。为了进一步考查它的共聚活性和溶剂对共聚合的影响,进行了分子量分级<sup>[5]</sup>,测定了各分子量组份的抗凝血性能。

## 实 验 部 分

### 试剂

所有试剂均经纯化,二甲亚砜(DMSO), 83—84°C/30mm; 甲基丙烯酸甲酯(MMA), 49—50°C/110mm; 甲基丙烯酸  $\beta$ -羟乙酯 (HEMA), 85—89°C/4 mm; 甲基丙烯酸正己

\* 1982 年 6 月 8 日收到

酯 (HMA), 112—112.5°C/30 mm. 甲基丙烯酸磺酸基己酯钠 (SSHMA), 核磁共振谱检查无杂质. 皂化值 99.6%.

### 共聚合

在聚合管中分别放入不同摩尔比的 SSHMA-MMA 的 DMSO 溶液, 总浓度为 1M, 每 100 ml 溶液中加入 100 mg AIBN, 通  $N_2$  置换空气后, 密封, 放在 60.0°C 的恒温槽中聚合 20 分钟到一小时, 使转化率在 10% 以下. 然后加入沉淀剂, 过滤, 将沉淀溶于 DMSO 再沉淀, 如此反复二、三次, 在 50°C—60°C 减压干燥到恒重(48 小时以上), 计算转化率. 对配料比为 SSHMA:MMA = 0.2:0.8 以下的样品, 沉淀剂为乙醇:乙醚 = 1:5 的混合溶剂, 控制 DMSO 与混合溶剂比例使共聚物沉淀. 其它配比的样品用无水乙醇为沉淀剂, 不易沉淀的样品用离心机分离后再收集. 减压干燥后的样品用氧瓶法分析硫元素含量<sup>[6]</sup>, 由硫含量计算聚合物中 SSHMA 的比例, 数据处理按 Mayo-Lewis 的方法作图, 并用 Fineman-Ross 的方法作一元线性回归, 得出竞聚率.

SSHMA 和 HEMA 在 DMSO 中的共聚合步骤基本如上, 但  $f_1 < 0.2$  的共聚物用正丁醇作沉淀剂, 其它配比的共聚物用无水乙醇作沉淀剂.

SSHMA 和 HEMA 在水中共聚合时, 单体总浓度为 0.5 M, 每 100 ml 水溶液加 50 mg 过硫酸铵, 对  $f_1 < 0.5$  的共聚物用 1:5 乙醇和乙醚的混合溶剂沉淀,  $f_1 = 0.8$  的共聚物用 95% 乙醇沉淀, 其它步骤同上.

SSHMA 和 HMA 在 DMSO 中共聚合时, 单体总浓度为 1 M, 每 100 ml 溶液中加入 50 mg AIBN, 聚合温度 55.0°C, 聚合 1—2 小时后, 以无水乙醇为沉淀剂, 其它步骤同上.

### 聚合反应

聚合反应动力学的测定用膨胀计法. 配好的溶液通  $N_2$  五分钟以排除空气, 在 60°C 的恒温槽中通过读数显微镜观察体系的体积变化, 计算转化率.

配 SSHMA 浓度为 0.5671 M, AIBN 浓度分别为  $2.84 \times 10^{-3}$  M 到  $5.95 \times 10^{-2}$  M 的四种 DMSO 溶液, 及 AIBN 浓度为  $2.01 \times 10^{-2}$  M, SSHMA 浓度分别为 0.3584 M—0.8984 M 的四种 DMSO 溶液, 如上在恒温槽中观察转化率与时间的关系.

配 SSHMA 单体浓度为 0.5005 M、过硫酸铵  $[(NH_4)_2S_2O_8]$  浓度分别为  $3.70 \times 10^{-4}$  M— $9.26 \times 10^{-3}$  M 的四种水溶液样品, 及  $(NH_4)_2S_2O_8$  浓度为  $7.57 \times 10^{-4}$  M, 单体浓度为 0.1522 M—0.4483 M 的四种水溶液, 如上测定转化率与时间的关系.

将 SSHMA 在水溶液中于 70°C 聚合 1 小时后所得的聚合物用沉淀分级法所得的七个级分(分子量从 13 万到 104 万)中的四个级分, 即分子量为 104 万、83 万、51 万及 13 万的四个样品按文献 [4] 中所述的肝素耐量实验进行抗凝血性能测定.

## 结果与讨论

关于不饱和磺酸基烷基酯的聚合及共聚合研究在文献上很少报道. Kangas 在研究甲基丙烯酸磺酸基乙酯的聚合及共聚合中<sup>[7]</sup>所使用的单体纯度仅 97%, 另有 1.7% 的丙烯酸. 我们合成的甲基丙烯酸磺酸基己酯纯度较高, 酯含量及双键含量均在 99% 以上, 为研究这类单体的聚合及共聚合性质提供了很好条件. 其核磁共振谱中无可见杂质. 见下图:

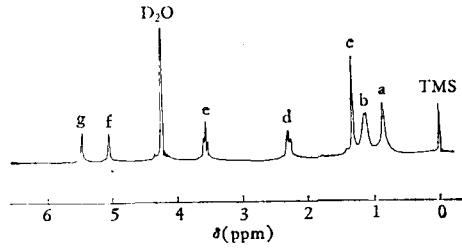


图1 甲基丙烯酸6-磺酸基己酯钠盐的核磁共振图

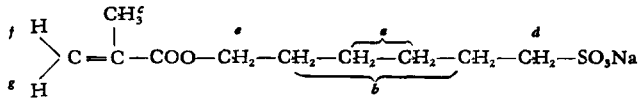


表1 共聚物组成

共聚物		单体中 SSHMA 的摩尔分数 $f_1$	转化率(%)	共聚物中的硫含量 S(%)	共聚物中 SSHMA 的摩尔分数 $F_1$
$M_1$	$M_2$				
SSHMA	MMA (DMSO 中)	0.1984	5.5	5.39	0.238
		0.1980	7.3	5.34	0.234
		0.5061	8.9	9.07	0.554
		0.5141	8.3	9.08	0.555
		0.7971	5.8	10.85	0.816
		0.8020	2.8	10.89	0.823
SSHMA	HEMA (DMSO 中)	0.2064	6.2	4.30	0.216
		0.2054	5.3	4.31	0.217
		0.5021	10.3	7.79	0.485
		0.5027	10.2	7.87	0.492
		0.7522	3.4	10.06	0.740
		0.7817	6.1	10.23	0.763
SSHMA	HEMA (H <sub>2</sub> O 溶液中)	0.2091	10.5	3.93	0.194
		0.2101	8.5	3.89	0.191
		0.4979	8.5	7.16	0.427
		0.4804	7.3	7.02	0.414
		0.7852	10.5	9.62	0.683
		0.7746	7.2	9.60	0.681
SSHMA	HMA (DMSO 中)	0.900	3.5	10.46	0.835
		0.850	4.8	10.01	0.782
		0.700	4.5	8.31	0.602
		0.650	6.3	7.23	0.500
		0.650	13.7	7.32	0.508
		0.500	5.8	5.80	0.379
		0.500	25.6	5.78	0.375

各对单体的共聚合数据列于表1,数据按 Mayo-Lewis 法处理时,从前三组共聚合反应均可得交叉得较小的三角形,第四组共聚合中,SSHMA 含量小于 30% 时,有 HMA 均聚物从溶液中沉淀,不易分离,偏差较大,因此只选用了  $f_1 \geq 0.5$  的数据。以上各组数据

用一元线性回归法处理时, 均能得到相关系数在 0.99 以上的直线方程, 由此得出的斜率及截距(即  $r_1$ ,  $r_2$ ) 列于表 2, 误差是用回归分析法计算的。

表 2 SSHMA 单体的竞聚率

$M_1$	$M_2$	$r_1$	$r_2$	聚合条件		
				溶剂	温度(°C)	引发剂
SSHMA	MMA	$1.12 \pm 0.01$	$0.77 \pm 0.01$	DMSO	60.0	AIBN
SSHMA	HEMA	$0.86 \pm 0.02$	$0.93 \pm 0.05$	DMSO	60.0	AIBN
SSHMA	HEMA	$0.49 \pm 0.01$	$1.01 \pm 0.04$	H <sub>2</sub> O	60.0	APS
SSHMA	HMA	$0.57 \pm 0.03$	$1.59 \pm 0.23$	DMSO	55.0	AIBN

从表 2 中可以看出, SSHMA 能很好地与 HEMA 及 MMA 共聚, 在 DMSO 中, SSHMA 的活性大于 MMA, 接近于 HEMA, 而小于 HMA。虽然这些差别不是太大, 但在 SSHMA 分子中磺酸基距离双键较远, 因此不能单纯以磺酸基对双键的诱导效应来解释。对比第 2、3 组共聚, 可以看出在水溶液中 SSHMA 的活性显然比 HEMA 小, 而在 DMSO 中却和 HEMA 相近, 这可能是水的介电常数比 DMSO 大得多, SSHMA 在水中完全电离, 因此单体与生长链间的电性排斥起了作用, 这里溶剂的影响是主要的。总之, SSHMA 的共聚性能和甲基丙烯酸磺酸基乙酯及其钠盐(SSEMA)<sup>[7]</sup> 以及甲基丙烯酸硫酸基乙酯(SEMA)<sup>[8]</sup> 相似, 但又有显著差异, 这可在聚合反应动力学的研究中得到反映, 从文献 [10] 中所列 MMA 的  $Q(0.740)$ 、 $e(0.400)$  值及 HEMA 的  $Q(0.800)$ 、 $e(0.200)$  值计算得到的 SSHMA 的平均  $Q$  值为 1.015,  $e$  值为 0.844。

表 3 SSHMA 在 DMSO 中的聚合

单体浓度 $0.5671 (M)$	AIBN 浓度 $(M)$	$5.95 \times 10^{-2}$	$2.01 \times 10^{-2}$	$6.29 \times 10^{-3}$	$2.84 \times 10^{-3}$
	$R_p$ (转化率% <sup>-1</sup> )	0.847	0.539	0.302	0.171
AIBN 浓度 $2.01 \times 10^{-2} (M)$	单体浓度 $(M)$	0.3584	0.4248	0.5671	0.8984
	$R_p$ (转化率% <sup>-1</sup> )	0.441	0.313	0.537	0.860

表 4 SSHMA 在水溶液中的聚合

单体浓度 $0.5005 (M)$	$(NH_4)_2S_2O_8 (M)$	$3.700 \times 10^{-4}$	$7.409 \times 10^{-4}$	$2.208 \times 10^{-3}$	$9.262 \times 10^{-3}$
	$R_p$ (转化率% <sup>-1</sup> )	0.522	0.756	1.875	2.773
$(NH_4)_2S_2O_8$ 浓度 $7.57 \times 10^{-4} (M)$	单体浓度 $(M)$	0.1522	0.2429	0.3639	0.4483
	$R_p$ (转化率% <sup>-1</sup> )	0.588	0.939	1.281	1.610

表 3 及表 4 所列分别为用膨胀计法测定的 SSHMA 在 DMSO 中及在水溶液中的聚合速度数据。以  $R_p$  的对数对引发剂浓度的对数或单体浓度的对数作图均能得到很好的线性关系。从而得到以下关系式:  $R_p \propto [I]^{0.51}[M]^{1.91}$  (在水溶液中) 及  $R_p \propto [I]^{0.53}[M]^{1.91}$  (在 DMSO 中), 这和 SSEMA 的  $R_p \propto [I]^{0.5}[M]^{1.71}$  及 SEMA 的  $R_p \propto [I]^{0.34}[M]^{0.87}$ <sup>[8]</sup> 相差甚远。为此, 我们又用膨胀计法测定了甲基丙烯酸正己酯(HMA)在 DMSO 中的聚

合反应动力学, 反应温度仍为  $60.0^{\circ}\text{C}$ , AIBN 为引发剂, 所得数据见表 5, 由此得到的聚合速度关系式为  $R_p \propto [I]^{0.54}[M]^{1.06}$ . 即不论是 SSEMA 或 HMA, 其聚合速度关系式均接近于  $R_p \propto [I]^{0.5}[M]$ , 是典型的自由基引发聚合关系式, 而 SSHMA 和这两者均不同, 因此 SSHMA 的特殊性不但是由于分子中存在磷酸基团, 同时也由于磷酸基处于较长的六次甲基链的末端, 可见在引发阶段有单体参与, 因为单纯因磷酸基通过诱导效应给予双键的影响是很小的.

表 5 HMA 在 DMSO 中的聚合

单体浓度 $0.8370 (M)$	AIBN 浓度 $(M)$	$1.02 \times 10^{-3}$	$6.10 \times 10^{-3}$	$1.89 \times 10^{-2}$	0.7626
	$R_p$ (转化率 $\%$ 分 $^{-1}$ )	0.146	0.365	0.806	1.385
AIBN 浓度 $9.3 \times 10^{-3} (M)$	单体浓度 $(M)$	1.0998	1.4664	0.7332	2.1996
	$R_p$ (转化率 $\%$ 分 $^{-1}$ )	0.430	0.601	0.285	0.784

此外, 在 DMSO 及水中, 含磷酸基单体的聚合速度不同. 以聚合速度常数的比值  $K_p K_t^{-1/2}$  表示, 苯乙烯磺酸钠<sup>[9]</sup> 在 DMSO 中的  $K_p K_t^{-1/2}$  值是  $0.4 \text{ l}^{1/2} \text{ mole}^{-1/2} \text{ s}^{-1/2}$ , 在水中是  $4.5 \text{ l}^{1/2} \text{ mole}^{-1/2} \text{ s}^{-1/2}$ , 两者相差 10 倍. 在本实验中, SSHMA 在 DMSO 中及在水中的  $K_p K_t^{-1/2}$  分别为  $0.33 \text{ l}^{1.4} \text{ mole}^{-1.4} \text{ s}^{-1/2}$  及  $4.6 \text{ l}^{1.4} \text{ mole}^{-1.4} \text{ s}^{-1/2}$ , 相差 13 倍. 因此, 由于溶剂的极性不同引起单体电离度不同而对聚合速度的影响是相似的.

聚 SSHMA 各级分的肝素活性比列于表 6, 分子量从 13 万到 104 万, 聚 SSHMA 的肝素活性比都在 1.4—1.9%. 我们做过四次实验, 结果都比较平行. 因此可以认为分子量大小对抗凝血性能的影响不大, 也没有发现大分子量级分有不好的作用. 也就是说, 分子量在  $1.3 \times 10^5$ — $10.4 \times 10^5$  之间. 抗凝血性能与分子量无关.

表 6 聚 SSHMA 各级分的肝素活性比

时间(分)	肝素浓度 (mg/ml)	级分 1 (104 万)		级分 3 (83 万)		级分 4 (51 万)		级分 7 (13 万)	
		浓度 (mg/ml)	活性比 (%)	浓度 (mg/ml)	活性比 (%)	浓度 (mg/ml)	活性比 (%)	浓度 (mg/ml)	活性比 (%)
3	0.0028	0.16	1.7	0.15	1.9	0.16	1.7	0.15	1.9
5	0.0045	0.29	1.6	0.27	1.7	0.28	1.6	0.26	1.7
7	0.0055	0.38	1.4	0.34	1.6	0.35	1.6	0.33	1.7
10	0.0066	0.47	1.4	0.43	1.5	0.44	1.5	0.42	1.6

## 参 考 文 献

- [1] Van, Der Does, L., Beugeling, T., Froehling P. E., Bantjes. A., *J. Polym. Sci. Polym. Symp.* **1979**, 66, 337.
- [2] Gougnot, C, Abst. First World Biomat. Cong., Europ. Soc. Biomat., Vienna., **1980**, p. 2. 1.
- [3] Sorm, M., *J. Polym. Sci., Polym. Symp.* **1979**, 66, 349.
- [4] 陈慧英、冯新德, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **1982**, 20, 547.
- [5] 陈竹生、郭海清,即将发表.
- [6] 中国医学科学院药物研究所编,《中草药有效成分研究》1分册, 134页.
- [7] Kangas, D. A., *J. Polym. Sci., Part A-1*, **1970**, 8, 1813; 3543.
- [8] Sorm, M., *Eu. Polym. J.*, **1978**, 14, 977.
- [9] Izumi, Z., *J. Polym. Sci., Part A.*, **1963**, 1, 705; **1965**, 3, 2721.
- [10] Brandrup, J., *Polymer Handbook*, 2nd Ed., John Wiley and, Sons, Inc. New York, **1975**.

## COPOLYMERIZATION AND POLYMERIZATION OF SODIUM SULFOHEXYL METHACRYLATE AND THE ANTICOAGULANT ACTIVITY OF ITS POLYMERS

Chen Huiying, Yang Bing, Sun Danhong and Feng Xinde

(Department of Chemistry, Peking University)

### ABSTRACT

Sodium sulfohexyl methacrylate (SSHMA) was copolymerized with methyl methacrylate (MMA), hydroxyethyl methacrylate (HEMA) and n-hexyl methacrylate (HMA). The reactivity ratios of various monomers with SSHMA( $M_1$ ) were: for MMA,  $r_1=1.12 \pm 0.01$ ,  $r_2=0.77 \pm 0.01$ ; for HEMA,  $r_1=0.86 \pm 0.02$ ,  $r_2=0.93 \pm 0.05$ ; for HMA,  $r_1=0.57 \pm 0.03$ ,  $r_2=1.59 \pm 0.23$  (in DMSO); and for HEMA,  $r_1=0.49 \pm 0.01$ ,  $r_2=1.01 \pm 0.04$  (in water). The average values of the copolymerization parameters calculated from the monomer reactivity ratios were  $Q=1.015$  and  $e=+0.844$ . The polymerization reaction order of SSHMA with respect to initiator was 0.51, and that with respect to monomer was 1.91 in water solution, and was 0.53 and 1.91 respectively in DMSO, but the ratio of the rate constant  $K_p K_t^{-\frac{1}{2}}$  in water was greater. Tests of heparin-retarded blood coagulation time showed that the anticoagulant activity of poly SSHMA is independent of molecular weight within the range from  $1.3 \times 10^5$  to  $10.4 \times 10^5$ .