

· 研究简报 ·

6-甲基-2,5-二酮基-吗啉与 己内酯的嵌段共聚物的合成与表征*

叶卫平 顾忠伟 杨纪元 徐 琳 陈先丽

(国家计划生育委员会科学技术研究所, 北京, 100081)

侯明山

(燕山石化研究院, 北京, 102549)

关键词 生物降解、6-甲基-2,5-二酮基-吗啉、己内酯、嵌段共聚物

生物降解型材料越来越受到科技界的重视, 是一种很有发展前途的研究领域^[1,2,3]. 近几年来, Feijen 等人合成了 2,5-二酮基-吗啉单体 (MD) 及其衍生物, 用辛酸亚锡引发开环聚合, 合成高分子量的 α -氨基酸和 α -羟基酸的交替共聚物 (Polydepsi-peptide)^[4,5] 和与其它内酯单体如己内酯 (CL), 丙交酯 (LA) 的无规共聚^[6,7]. 这类材料表现出优良的生物相容性. 在丙交酯和 6-甲基-2,5-二酮基-吗啉 (MMD) 的共聚物降解实验中, 发现其降解速率和聚丙交酯相似, 在降解过程中, 失重的速度大大增加^[8]. 预计在高分子的链段中引入氨基酸的成分将改善其亲水性和降解性能.

我们采用分步聚合的办法合成了 6-甲基-2,5-二酮基-吗啉与己内酯的嵌段共聚物, 验证其嵌段结构, 发现其性能与相应的无规共聚物有很大的区别.

1. 预聚物的合成

以定量的丁二醇 (BDL) 作为引发剂, 辛酸亚锡为催化剂 (0.5—3 wt%), 真空封管于 100 °C 下聚合制备了带有端羟基的己内酯预聚物. 实验结果见表 1.

Tab.1 The synthesis of pre polymers of caprolactone temperature of 95—140 °C for 45—95 h

(CL)/(BDL) (mol/mol)	$\overline{DP}$ (¹ H-NMR)	$[\eta]^*$	M_n (GPC)	M_w/M_n (GPC)	Yield (%)
3.0	3.2				97
6.0	6.9		1190	1.5	99
9.5	10.5	0.04			97
15		0.09	2420	1.5	84
20	24	0.12	4680	1.5	92
33	35	0.18			97
60	55	0.19	4540	2.0	94
114	118	0.28	7520	1.9	96
156	160	0.34	9470	1.7	96
189	176	0.35	11360	1.5	100
242	262	0.38	11580	1.5	98

* in toluene at 30 °C

* 1993 年 4 月 5 日收到

聚合物的聚合度取决于CL和BDL的摩尔比, $\overline{DP} = (CL)/(BDL)$, 和 Maglio^[9] 的结论相一致. 预聚物的 ¹H-NMR (图1) 中化学位移 $\delta = 4.14, 2.35, \text{和 } 1.44$ 处分别为 ϵ, α 和 γ 位的质子, $\delta = 3.72$ 为与端羟基相连的 ϵ 位的质子. 用 $\delta = 4.14$ 和 3.72 的信号强度计算聚合物的聚合度 $\overline{DP} = I_{(4.14)}/I_{(3.72)}$. 实验计算结果和理论值很好符合. 预聚物的 IR 光谱 (图 2) 显示了羰基 (1726) 及酰氧基 (1180) 的特征峰, 值得注意的是羟基的吸收峰 (3550—3450) 的强度随着聚合度的增加而降低. 实验结果说明了用这种方法可以合成出预定分子量的预聚物.

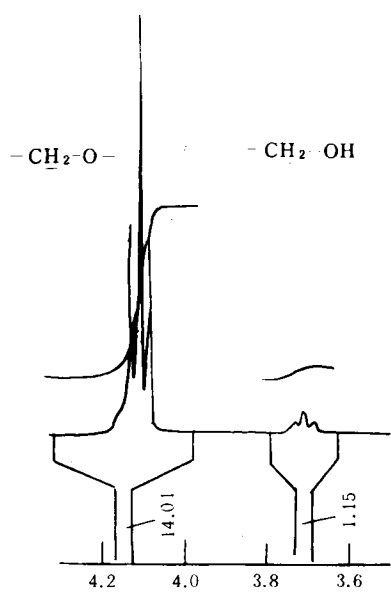


Fig.1 ¹H-NMR spectrum of the pre polymer

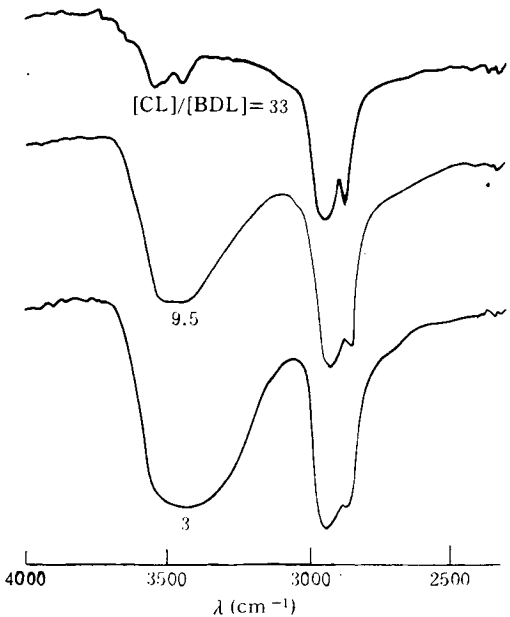


Fig.2 IR spectra of the pre polymers with different degree of polymerization

2. MMD-CL-MMD 嵌段共聚物的合成

嵌段聚合物 MMD-CL-MMD 是通过分步聚合的方法以辛酸亚锡为催化剂在预聚物的端羟基上引发了MMD的聚合. 实验中使用的预聚物分子量为2400, 分子量分布为 1.5. 在不同的反应温度和时间条件下, 合成了一系列不同组成的共聚物. 结果见表2.

Tab.2 The synthesis of block copolymers with different MMD and CL contents

Reaction		(MMD)/(CL) (mol/mol)	Yield (%)	(MMD)/(CL) (mol/mol)	<i>M_n</i>	<i>M_w</i> / <i>M_n</i>	<i>L_m</i>
Time (h)	Temp.(°C)						
96	90	90/10	99.8	92/8	2900	1.41	1
96	90	75/25	97	80/20	3400	1.49	3
120	90	60/40	88	57/43	3500	1.36	15
120	90	45/55	64	51/49	—	—	—
60	110	60/40	69	74/26	5300	1.41	4.5
48	130	60/40	71	69/31	5900	1.46	6.3
48	150	60/40	68	66/34	4000	1.45	7.0

共聚物的组成由 $^1\text{H-NMR}$ 谱图中 MMD 成分 $-\text{CH}-$ ($\delta=5.5$ 和 4.7) 峰高和 CL 成分 $-\text{CH}_2-$ ($\delta=2.5$) 峰高计算而得, 分子量由 GPC 测得. 从表 2 可以看出, 随着反应投料比 MMD 的增加, 聚合物中的 MMD 的含量也随之增加, 但低于投料比, 分子量也随之增加. MMD 的熔点为 $95-100\text{ }^\circ\text{C}$, 在 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 本体聚合时, MMD 的扩散较慢, 聚合速度也较低, 需要近 100 小时才能得到较高的产率. 随着聚合温度的升高, 聚合的速度加快, MMD 的平均链段长度由 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 对应的 4.5 增加到 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 对应的 7.0, 其共聚组成中的 MMD 含量也成比例地增高, 所得聚合物的分子量由 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 时的 5300 升至 $130\text{ }^\circ\text{C}$ 时的 5900, 但到 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 时, 降至 4000. 在实验中观察到, 随着温度的升高, 所得聚合物的颜色逐渐加深, 可能是发生部分断链、碳化. 较好的反应条件是 $100-110\text{ }^\circ\text{C}$, 反应 100 小时左右.

Tab.3 The carbonyl group of $^{13}\text{C-NMR}$ chemical shifts of block copolymers

C—C—C	M—M—C	C—M—M	M—M—M
181.0	174.3	172.4	172.2

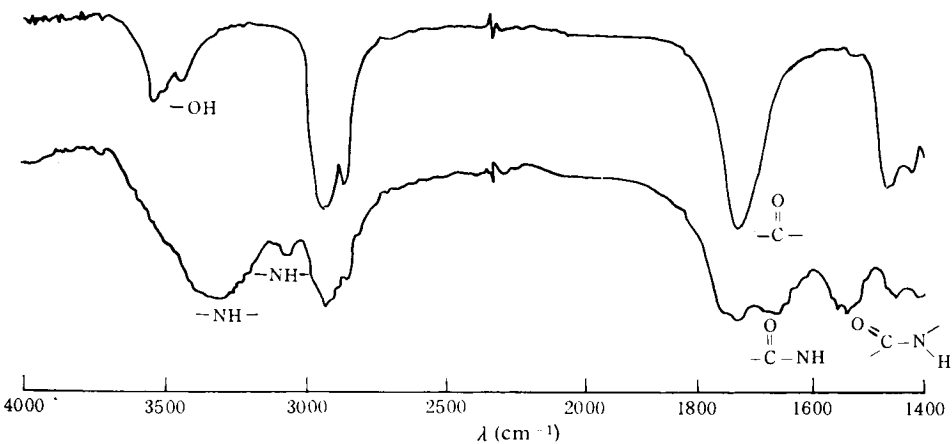


Fig.3 IR spectra of the block copolymer and pre polymer

考虑到辛酸亚锡同时也是 MMD 的引发剂, 需要确定所得的聚合物到底是嵌段共聚物还是 MMD 和 CL 的均聚物的混合. 首先, MMD 的均聚物不溶于甲苯, 聚合后的粗产物以甲苯提取时, 没有分离出 MMD 均聚物. 其次, 嵌段共聚物的红外光谱与预聚物相比 (图 3) 增加了与羰基成反式的酰胺峰 (1540) 和二级胺的峰 ($3080, 3340$). 第三, 从表 2 结果可以看出, 随着投料比中 MMD 含量的增加, 所得共聚物的 MMD 含量也逐渐增高, 与之相应的分子量也逐渐增加, 从 2900 逐渐增至 3500, 而且分子量分布较窄, 与原来的预聚物相比没有增加 (表 2, 图 4). 最后, 在 $^{13}\text{C-NMR}$ 谱图中 (图 5, 表 3), C—C—C 和 M—M—M 的峰较强, 说明存在一定链长的 CL 和 MMD 的链段, C—M—M 峰的存在是 PCL 羟端基引发了 MMD 聚合的直接证据,

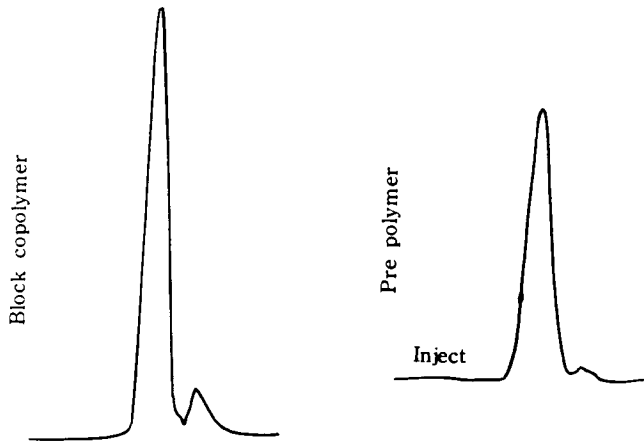


Fig.4 GPC of the pre polymer and block copolymer

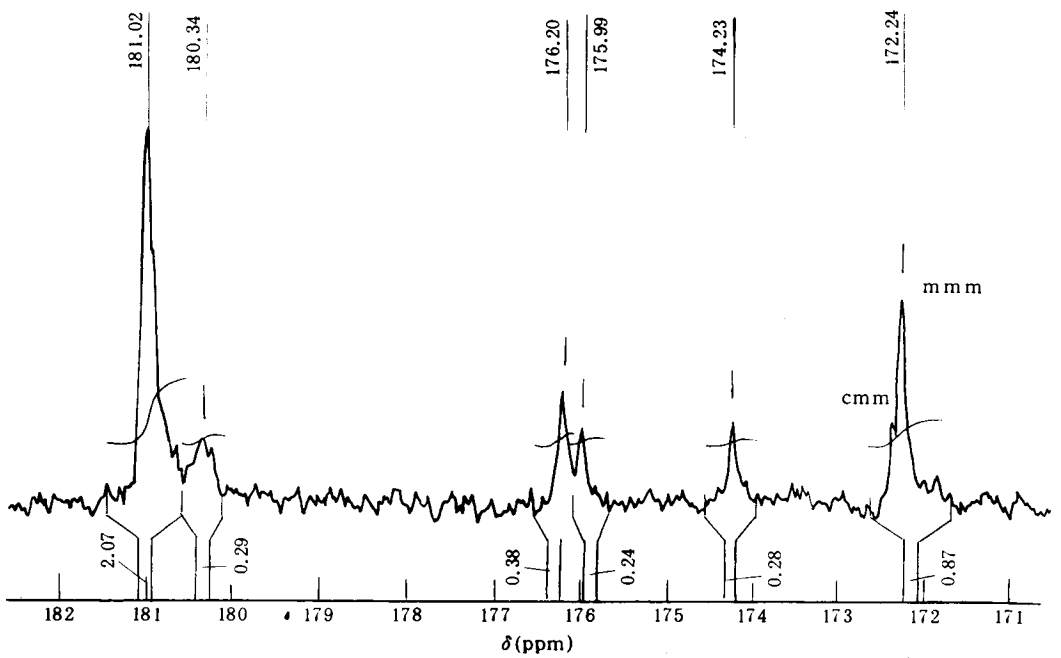


Fig.5 ¹³C-NMR spectrum of the block copolymer

M—M—C 峰的存在，说明有一些链转移发生。从下式^[10] 计算求得的链段平均长度 L_m ，结果表明聚合物中的 MMD 含量随投料比中 MMD 含量增加而增长（见表 2）。

$$L_m = \frac{I_{mmm} + I_{cmm}}{I_{mmc} + I_{cmc}} + 1$$

以上结果均说明，所得产物是嵌段共聚物。

3. 聚合物的热分析

嵌段共聚物, 从 MMD 含量 8—49%, 都是韧性材料, 没有粘流态. T_g 和 T_m 值随 MMD 含量变化不大, 一直和 PCL 的 T_g 、 T_m 值较接近, ΔH 随 MMD 含量减少而减小 (见表 4). 这说明在共聚物中由于存在 CL 和 MMD 较长的链段, 出现微相分离的情况, 因此, 材料仍然反映出 PCL 的 T_g 和 T_m 值, 而结晶度随 MMD 含量的增加而减少. 这与 Dawking^[11] 报道的嵌段共聚物的 T_g 变化情况一致. 而 CL 与 MMD 的无规共聚物的形态随 MMD 含量不同, 可分为两部分. 当 MMD 的含量在 20% 以下时是半结晶态, 20% 以上时是无定性状, 其中在 20—60% 时材料呈粘流态, 超过 60% 成脆性材料^[6]. 玻璃化转变温度由纯 PCL 的 -53°C , 随 MMD 含量增加而逐渐增至 15°C .

Tab.4 Thermal analysis of block copolymers

(MMD)/(CL) (mol/mol)	T_g ($^\circ\text{C}$)	T_m ($^\circ\text{C}$)	ΔH (mcal/mg)
97.6/2.4	-56.0	56.5	1.30
83/17	-64.5	59.0	1.14
59/41	-66.5	56.0	0.89
51/49	-64.5	61.0	1.00

Rigaku PTC-10A, sample pre heated to 200°C for 5 min, then quenched with liqued nitrogen. The heat rate of $10^\circ\text{C}/\text{min}$

致谢 北京大学化学系的黄兰老师测定了 GPC 数据, 燕山石化公司的侯金香老师测定了 DSC 数据, 特表谢意.

参 考 文 献

- [1] Paul, D. R., Harris, F. W., "Controlled Release Polymeric Formulations", ACS Symp. Ser. 33, Washington D. C., F 1976
- [2] Pitt, C. G., Jeffcoat, R., Schindler, A., Zweidinger, R., *J. Biomed. Mater. Res.*, 1979, 13, 497
- [3] Pitt, C. G., Schindler, A., *J. Pharm. Sci.*, 1979, 68 (12), 1534
- [4] Helder, J., Kohn, F. E., Sato, S., Berg, J. W. van den, Feijen, J., *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, 1985, 6, 9
- [5] Helder, J., Kohn, F. E., Sato, S., Berg, J. W. van den, Feijen, J., "Biological and biomechanical performance of biomaterials", Elsevier, Amsterdam, 246, 1986
- [6] J. A. in't Peter, Ye Wei-ping, Klap Richard, Dijkstra Pieter J., Feijen J., *Makromol. Chem.*, 1992, 193, 1927
- [7] Helder, J., Feijen, J., Lee, S. J., Kim, S. W., *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, 1986, 7, 193
- [8] Helder, J. Ph D thesis of Twente University, The Netherlands, 1988
- [9] Maglio, G., Andini, S., Ferrura, L., Palumbo, R., *Makromol. Chem., Rapid Commun.*, 1988, 9, 119
- [10] Kricheldorf, H. R., Mang, T., Jonte, J. M., *Makromol. Chem.*, 1985, 186, 955
- [11] Dawking, J. V., "Block Copolymers", Applied Science Publishers LTD, 368, 1973

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL BIODEGRADABLE BLOCK COPOLYMERS OF 6-METHYL-MORPHOLINDIONE AND CAPROLACTONE

YE Weiping, GU Zhongwei, YANG Jiyuan,
XU Lin, CHEN Xianli

(*National Research Institute for Family Planning, Beijing, 100081*)

HOU Mingshan

(*Yan Shan Institute of Chemical and Petroleum Corporation, Beijing, 102549*)

ABSTRACT

The block copolymer of 6-methyl-morpholinedione and caprolactone have been synthesized based on the stepwise addition of 6-methyl-morpholinedione to the hydroxyl end group of pre-polymers using stannous octoate as a catalyst. The molecular weight of pre-polymer of caprolactone was determined by the molar ratio of caprolactone and 1, 4-butanediol. The block structure was confirmed and characterized by means of ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR, and GPC. The thermal analysis were also reported and compared with the random copolymers.

Key words biodegradable, 6-methyl-morpholinedione, caprolactone, block copolymers