

· 研究简报 ·

钛酸丁酯催化 ϵ -己内酯聚合的研究

陈建海 宣为民 姜彩玉

(国防科技大学材料科学与应用化学系, 长沙, 邮政编码: 410073)

关键词 ϵ -PCL、 $Ti(OBu)_4$ 、生物材料、月桂醇、硝苯吡啶

ϵ -聚己内酯(PCL)做为生物医用高分子材料, 国外已有不少报道, 然而国内研究不多^[1]. 原因是对材料性能要求苛刻且价格昂贵. 对于 PCL 的合成, 目前多采用辛酸亚锡^[2]和双金属氧桥烷氧化物^[3]为引发剂开环聚合. 我们采用价格便宜易得的钛酸丁酯为引发剂制得聚合物与其他方法制得的聚合物在结构与性能上无根本的差别. 体外缓释性能实验表明, 可望做为某些药物的载体加以使用.

实验方法

1. 聚合 将干燥好的三口烧瓶反复加热, 抽真空, 充 N_2 2—3 次, 然后在高纯 N_2 保护下, 用注射器加入纯化单体及计量的引发剂, 烧瓶浸于油浴中, 磁力搅拌器控温搅拌.

2. 产物纯化 产物经甲苯溶解完后以 5—8 倍体积正庚烷沉淀, 于 $5^\circ C$ 静置 24h 后过滤, 真空干燥 4h, 用一定量氯仿溶解, 加 2.0 mol/l HCl, 加等体积 0.1 mol/l EDTA, 搅拌 1h 静置, 分离两相, 用蒸馏水洗涤有机相数次, 再用正庚烷沉淀, $5^\circ C$ 下静置 24h, 过滤、真空干燥 24h ($40^\circ C$) 至恒重.

3. 表征 GPC(water 440) 在 0.5% THF 溶液室温下测定; 红外谱图用 HI TACHI 270—1117 红外光谱仪测量; 链段分析用瑞士 Bruker AC-80 核磁共振仪、 $CdCl_2$ 为溶剂, TMS 为内标, 80 MHz ; T_g 与 T_m 用日本 Thermplex, TG-DTA/DSC 差热分析仪, I_s 标准校正温度, 样品 10mg, 升温速率 $15^\circ C/\text{min}$.

4. 体外降解性能试验

用 0.02 cm 厚聚合物膜浸泡于 $50^\circ C$ 恒温去离子水中, 定时剪下小片样品. 测 $[\eta]$ 值随时间的变化.

5. 体外释放性能试验

用溶剂蒸发法制得以 PCL 为基材的硝苯吡啶微球于 $\text{pH}=7.4$ 人工胃液中用转篮法测其释放度 $37 \pm 1\%$, 300 rpm 避光操作, 按中国药典(1985) 测定, $\lambda=237 \pm 1 \text{ nm}$; 月桂醇微球制法同上, 浸泡液用 95% 乙醇, 用 102G 型气相层析仪测定.

1. ϵ -PCL 本体聚合

图 1 为 $T=100^\circ C$, 单体与引发剂浓度比 $[M]/[I]=400/1$ 本体聚合时, 重均分子量

M_w 与反应时间关系图. 反应 4h 后分子量趋于平台, 而后稍有下降, 可能由于酯交换使 M_w 有所下降.

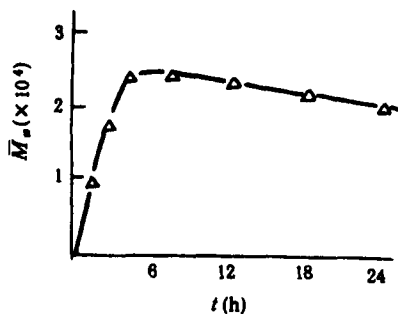


Fig. 1 The weight-average molecular weight of PCL as a function of time of polymerization Condition: $T=100^\circ\text{C}$, $[M]/[I]=400$

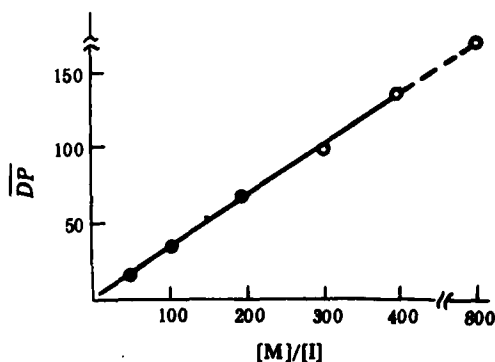


Fig. 2 The average degrees of polymerization as a function of $[M]/[I]$

Condition: $t=100^\circ\text{C}$, $T=4\text{h}$

当温度 $T=100^\circ\text{C}$, 时间 $t=4\text{h}$ 时, 发现聚合度 \overline{DP} 与 $[M]/[I]$ 呈线性关系 (见图 2). 实验还发现当反应趋向完成即粘度不再明显变化时, 再加入纯净单体, 聚合物粘度继续增大, 说明该反应具有“活”的特征. 表 1 中平均聚合度 \overline{DP} (计) 是假设没有“back-biting”反应情况下, 依据 Kricheldorf, H. R.^[4] 反应机理; 按方程式 (1) 计算出来的 ($n=4$).

$$\overline{DP} = 1/n \cdot M/I \cdot (\%)P/100 \quad (1)$$

式中 n 为一个引发剂分子中活化的烷氧基数目; $(\%)$ 为反应的产率; P 为转化率, 未纯化的产物样品经 $^1\text{H-NMR}$ 定量分析结果表明, 不管 $[M]/[I]$ 比率如何, 反应的转化率都接近于 100%. 若 n 取 1 即引发剂中只有一个 (OB_n) 基团被活化, 由 (1) 式计算的结果与实际测定的 \overline{DP} 值相距甚远. 因此引发剂中 4 个 OB_n 基团先后被全部活化是可能的. 表 1 中由粘度法计得 \overline{DP}_w 是基于重均分子量得来的, 因此, 它此由 (1) 式计算 (n 取 4) 得到的 \overline{DP} 高约 0.5 倍左右是可以理解的.

Tab. 1 The average degrees of polymerization \overline{DP} (calc.) and \overline{DP}_w (visc) of PCL as a function of $[M]/[I]$

$[M]/[I]$	Yield (%)	\overline{DP} (calc)	\overline{DP}_w (visc)
50	90	11	16
100	88	22	33
200	89	45	69
300	87	65	98
400	92	92	135
800	86	172	236

Condition: $t=100^\circ\text{C}$, $T=4\text{h}$

* Measured by viscosity method in benzene at 25°C , $[\eta]=9.94 \times 10^{-5} \text{M}^{0.82}$

聚合物分子量与反应温度关系见图 3. 在温度低于 50°C 时, 反应速度慢; 当温度在 100°C 附近, 分子量最大; 当 $T > 150^\circ\text{C}$ 时分子量急剧下降. GPC 分析结果表明, 此时分子

量分布指数明显变大(见图 4). 说明高于 150°C, 部分聚合物解聚, 这可能是发生了“back-biting”反应与酯交换.

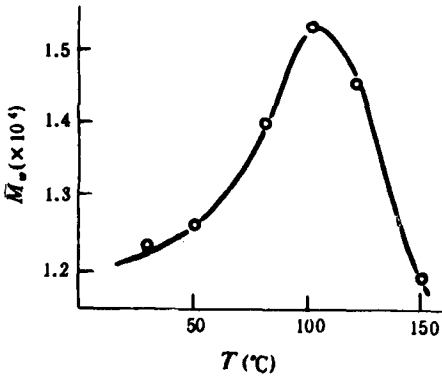


Fig. 3 The weight-average molecular weight as function of time of polymerization Condition: $[M]/[I]=400$, $t=4h$

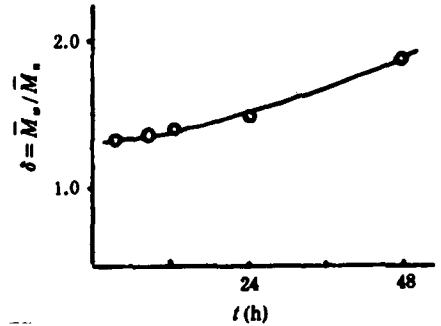


Fig. 4 The molecular weight distribution $\delta = M_w/M_n$ as a function of time of polymerization, $t=150^\circ\text{C}$

2. ϵ -PCL 的表征

比较聚合物与单体的红外光谱, 除酯中 $\text{C}=\text{O}$ (1730 cm^{-1}), $-\text{CH}_2-$ 伸缩振动特征峰 (2950 与 2860 cm^{-1}) 共同外, 在指纹区有明显的不同特征峰值(表 2); PCL 的 ^{13}C -NMR 与 ^1H -NMR 谱图表明, 本文聚合物的化学位移与国外文献报道的一样(表 3). 在 ^1H -NMR 谱图中, C_2H_2 三重峰、 C_3H_2 的三重峰、 $\delta=1.54$ 附近的其余三种 H 原子多重峰, 其面积比为 $1.0:1.0:3.1$ 符合分子式结构; DSC 测试结果 $T_m=63^\circ\text{C}$, $T_g=-59^\circ\text{C}$ 说明为部分结晶态. 将该聚合物溶于 CH_2Cl_2 常温下缓慢蒸发在玻片上成膜, 偏光镜下呈明显球晶结构. 由此可见, 用 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$ 为引发剂得到的聚合物与其他方法制得的聚合物在结构上并无根本差异.

Tab. 2 The specific frequency of IR spectra of PCL compared with CL (cm^{-1})

Sample	C=O	$(-\text{CH}_2-)_n, n > 4$			-OH	
		Stretching	Bending	Swing	Stretching	Bending
ϵ -CL	1730	2950				
			1450	—	—	—
ϵ -PCL	1730	2860				
		2950				
			1420	720	3450	1380
		2860				

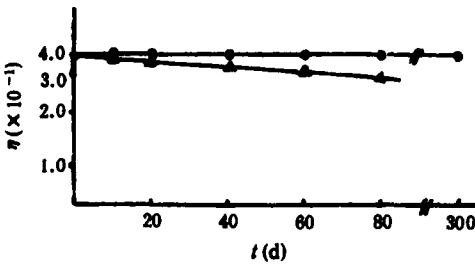
3. 聚合物降解试验与缓释性能

图 5 为 ϵ -PCL 体外降解试验. 分子量 $M_n=2.6 \times 10^4$ 薄膜, 300 天室温下 $[\eta]$ 变化小于 0.02 ($0.39 \rightarrow 0.37$); 在 50°C 下, $[\eta]$ 变化为 0.08 . 说明室温下该材料性能还是稳定的. 随着温度升高, 降解加速, 降解原因可能链端羧基存在自动催化^[5].

Tab. 3 ^{13}C and ^1H NMR chemical shifts δ (ppm, relative to internal TMS in CdCl_2)

ϵ -PCL	^{13}C						^1H		
	C=O	C_α	C_β	C_γ	C_δ	C_ϵ	$\text{C}_\alpha\text{H}_2$	$\text{C}_\beta\text{H}_2\text{C}_\gamma\text{H}_2\text{C}_\delta\text{H}_2$	$\text{C}_\epsilon\text{H}_2$
1	173.5	34.1	25.6	24.6	28.5	64.2	2.31(t)	1.53(m)	4.06(t)
2	173.3	34.0	25.4	24.5	28.2	64.0	$\left\{ \begin{array}{l} 2.40 \\ 2.31 \\ 2.23 \end{array} \right.$	1.54(m)	$\left\{ \begin{array}{l} 4.14 \\ 4.06 \\ 4.00 \end{array} \right.$

* (1) In foreign article; (2) In our laboratory

Fig. 5 In vitro degradation * the thick of PCL membrane; 0.02 cm, $M_n = 2.6 \times 10^4$;

(○) at ambient temperature;
(△) at 50°C

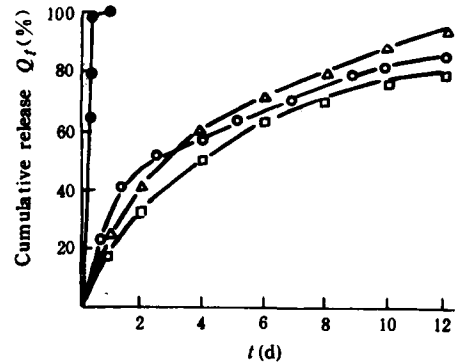


Fig. 6 In vitro cumulative release curve from PCL microspheres

(○) Pure NFD; (□) NFD/PCL = 1/4;
(△) NFD/PCL = 1/2; (○) Loading lauryl alcohol

图 6 为以 PCL 为基材包封的月桂醇微球与硝苯吡啶(NFD)微球分别在乙醇与 $\text{pH} = 7.4$ 的人工胃液中累积释放曲线,说明该材料具有较好的缓释性能^[6].

参 考 文 献

- [1] 宋存先、陈惠英、冯新德, 高分子通讯, 1983, 3, 177
- [2] Brode, G. L., Koleake, J. V., *J. Macromol. Sci-Chem.*, A, 1972, 6(6), p. 1109
- [3] Teyssie, P., Bioul, J. P., Jerome, R., Ouhadi, T., Ring-Opening Polymerization, Takeo Suegusa and Eric Goethals ACS Symp. Serie 59 Washington D.C. 1977, p. 152
- [4] Kricheldorf, H. R., Martin, B., Scharnagl, N., *Macromol.*, 1988, 21, p. 286
- [5] Brode, G. L., Koleake, J. V., Polymerization of Heterocyclics, Vogl, O. and Furukawa, J., Eds., Marcel Dekker, New York, 1973, p. 251
- [6] Jianhai, C., Chaiyu, J., Yunyi, L., Inter. Symp. on Fine Chem. and Func. Polym., Proceedings, Hangzhou, China, 1992, p. 152

STUDY ON POLYMERIZATION OF POLY (ϵ -CAPROLACTONE) INITIATED BY THE CATALYST $Ti(OBu)_4$

CHEN Jianhai, XUAN Weimin, JIANG Chaiyu
(Department of Materials Science and Applied Chemistry, Changsha
Institute of Technology, Changsha, Post Code: 410073)

ABSTRACT

A new synthetic method for biomedical materials poly(ϵ -caprolactone)(PCL) initiated by the catalyst $Ti(OBu)_4$ has been investigated. The test has shown that the average degree of polymerization \overline{DP} is linear with monomer/ initiator M/I . The relationship between the polymer molecular weight \overline{M}_w and reaction temperature, reaction time also is obtained. PCL is characterised by IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR and DSC. The analysis results indicated that PCL synthesized by this method is no difference as compared to that obtained by other methods on polymer structure and performance.

In vitro the Nifedipine and Lauryl Alcohol microspheres prepared by the solvent evaporation method using this materials as substrate were found to give excellent sustained release performance.

Key words Poly(ϵ -caprolactone), $Ti(OBu)_4$, Nifedipine microsphere, Sustained release