

固-液相转移催化法合成共聚酸酐及其性能研究

李福全¹, 闫 莉²

(1. 呼和浩特民族学院, 呼和浩特 010050; 2. 华北理工大学 材料科学与工程学院, 唐山 063009)

摘要:采用 18-冠-6(18C6)为相转移催化剂,制备了一系列不同单体比例的聚[1,3-双(对羧基苯氧基)丙烷-癸二酸]共聚酸酐 P(CPP-SA),并优化了聚合反应条件。P(CPP-SA)化学结构由傅里叶红外光谱(FT-IR)和核磁共振氢谱(¹H-NMR)表征,并通过特征黏度计算了 P(CPP-SA)的黏均分子量。结果表明最佳的反应条件是 18C6 的用量 20%,反应时间 15h,P(CPP-SA)特征黏度可达到 1.2dL/g,黏均分子量为 2.02×10⁵。将 P(CPP-SA)置于 pH=7.4 的磷酸缓冲溶液中进行体外降解,结果表明,降解率与 CPP/SA 比例有关,其中 P(CPP-SA)(CPP/SA=50/50mol/mol)的共聚酸酐降解率与降解时间接近线性关系,具有较好的应用前景。

关键词:共聚酸酐;相转移;体外降解

新型医用生物可降解高分子材料,正被广泛应用于临床医学和药物控制释放等领域^[1]。其中,聚酸酐具有良好的生物相容性、表面溶蚀降解性以及降解速度可调等优良性能,已被 FDA 批准为药物缓释材料^[2]。聚酸酐的合成方法主要有:高真空熔融缩聚法、光气或双光气法、酰氯-羧酸酐化法和开环聚合法,目前最普遍的是真空熔融缩聚法,但是,此方法对合成工艺要求颇为苛刻^[3],制约了聚酸酐的大量生产。固-液相转移催化法具有工艺条件相对简单、产物与反应物易分离、试剂易得、适用范围大、分子量控制精确等优点,被应用于生物可降解高分子材料(如脂肪族聚酯)的制备^[4,5]。该论文研究了常压条件下固-液相转移催化法制备聚酸酐的新工艺,并研究了不同比例的聚[1,3-双(对羧基苯氧基)丙烷-癸二酸]共聚物 P(CPP-SA)的结构与体外降解性能的关系。

1 实验部分

1.1 试剂

乙酸钾、癸二酸(SA)、氯化亚砷、氢氧化钾、吡啶、石油醚、NaH₂PO₄、Na₂HPO₄ 均为分析纯,国药试剂公司;1,3-二(对羧基苯氧基)丙烷(CPP)、1,3-二(对羧基苯氧基)丙烷酰氯、癸二酸酰氯、癸二酸钾盐,实验室自制^[3,6];18-冠-6 为分析纯,上海化学试剂研究所;pH 值为 7.4 的磷酸缓冲液自制。

1.2 测试方法与条件

(1)结构表征

红外光谱(FT-IR)采用 NICOLET-20DXB 型红外光谱仪,KBr 研磨压片法测得,波长测试范围为 400~4000cm⁻¹;

核磁共振氢谱¹H NMR 采用 Varian INOVA400MH 核磁共振仪测定,以氘代氯仿(CDCl₃)为溶剂。

(2)共聚酸酐的特征黏度和分子量的测定

共聚酸酐的特性黏度 $[\eta]/(\text{dL}\cdot\text{g}^{-1})$,使用乌氏黏度计,以氯仿为溶剂,聚合物浓度为 0.5g/dL,恒温水浴温度 23±0.2℃的条件下测定,采用一点法公式(1)计算得到。

$$[\eta] = \sqrt{2(\eta_{sp} - \ln\eta_r)/C}$$

(1)

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.11.007

收稿:2015-01-03;修回:2015-05-05;

基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(NJZY11245);

作者简介:李福全(1970—),蒙古族,男,内蒙古通辽人,硕士,副教授,主要从事医用高分子材料合成研究。E-mail: fqli2007@sina.com.

式中, η_r 为相对黏度, 在稀溶液中 $\eta_r = t/t_0$; η_{sp} 为增比黏度, $\eta_{sp} = \eta_r - 1$; C 为溶液浓度 (g/dL)。

黏均分子量由公式(2)计算得出^[7], 结果列于表 1。

$$[\eta]_{CHCl_3}^{296K} = 3.88 \times 10^{-4} M^{0.658}$$

(2)

(3) 共聚酸酐的体外降解性能测试

取干燥的共聚物, 压成厚度为 1.5mm 的圆片 ($\varphi 15\text{mm}$), 将样品精确称重后, 置于大试管内, 在 37℃ 恒温条件下, 用 pH=7.4 的 0.1M 磷酸盐缓冲液(PBS)进行浸泡。每隔一定时间, 取出样品水洗表面, 常温真空干燥, 称重。采用新的磷酸盐缓冲液继续降解。降解率采用如下公式(3)计算:

$$\text{降解率}(\%) = \frac{D_0 - D}{D_0} \times 100\%$$

(3)

式中, D_0 是降解之前的聚合物样品重量, D 是降解一定时间后聚合物样品重量, 平行测定三组样品, 取平均值。

1.3 共聚酸酐的制备

共聚酸酐 P(CPP-SA) 的一般合成方法是: 配有机械搅拌的 50mL 三口瓶中, 依次加入一定比例的癸二酸酐氯、1,3-二(对羧基苯氧基)丙烷酐氯和癸二酸钾(具体比例见表 1), 用 5mL 0℃ 的三氯甲烷溶解, 加入固-液相转移催化剂置于冰水浴中, 在 0~10℃ 下搅拌反应一段时间。将反应混合物过滤, 去除氯化钾, 滤液用大量石油醚沉降, 得到的白色固体物为酐氯端基的 P(CPP-SA)。将酐氯端基的 P(CPP-SA) 与过量的乙酸钾、0.5mmol 18-冠-6, 在三氯甲烷中冰水浴下反应 2h, 过滤去除氯化钾和过量的乙酸钾, 用大量石油醚沉降, 得到乙酰基封端 P(CPP-SA)。反应式见图 1。

表 1 P(CPP-SA) 的合成和黏均分子量

Table 1 The synthesis and viscosity-average molecular weight of P(CPP-SA)

编号	1,3-二(对羧基苯氧基) 丙烷酐氯 mmol	癸二酸酐氯 mmol	癸二酸钾 mmol	产率 %	聚合物中 CPP/SA mol/mol	$[\eta]$ dL/g	黏均分子量 $\times 10^5$
P(CPP-SA)2080	0.2	0.3	0.5	81%	15/85	0.83	1.15
P(CPP-SA)3070	0.3	0.2	0.5	85%	32/68	0.91	1.32
P(CPP-SA)5050	1.0	0	1.0	89%	50/50	1.20	2.02

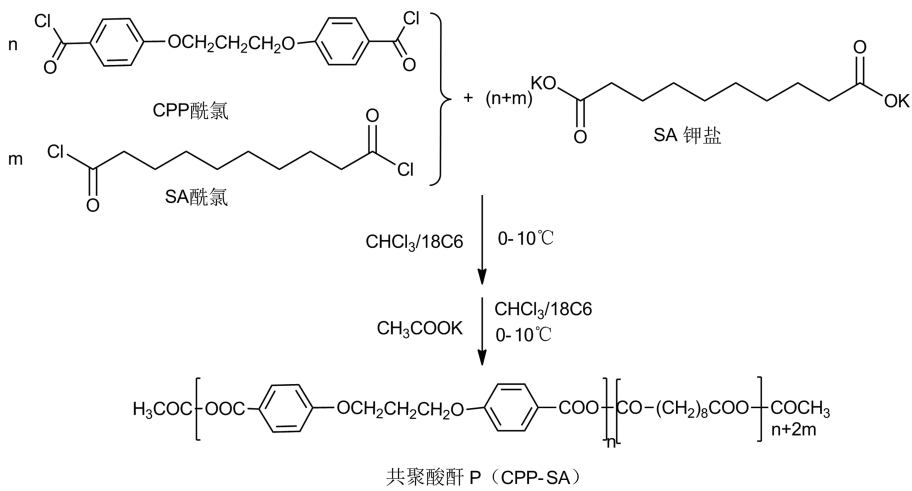


图 1 共聚酸酐 P(CPP-SA) 的合成路线图
Figure 1 The synthesis route of P(CPP-SA)s

2 结果与讨论

2.1 共聚酸酐的合成

由合成过程和投料比例可知:P(CPP-SA)5050 为交替共聚酸酐(见图 2),P(CPP-SA)2080 和 P(CPP-SA)3070 为无规共聚酸酐,均存在 CPP-SA 的链接形式和 SA-SA 的链接形式(见图 3)。其结构通过红外和核磁氢谱表征,由于端基极少,在谱图中未出现。所有的共聚酸酐的吸收峰强度和波数近似,以 P(CPP-SA)5050 为例,其红外光谱见图 4。从红外光谱(见图 4)可以看到中,989cm⁻¹和 971cm⁻¹处的酰氯 C—Cl 伸缩振动峰已经消失,说明酰氯基团已经反应完全,在 1800cm⁻¹和 1724cm⁻¹出现了酸酐 C=O 的伸缩振动特征吸收峰,1168cm⁻¹处的吸收峰是酸酐 C—O—C 的伸缩振动吸收峰,表明聚合物中出现了酸酐结构。2928cm⁻¹和 2855cm⁻¹处为亚甲基的 C—H 伸缩振动峰,1602cm⁻¹和 1578cm⁻¹处为苯环的骨架 C=C 伸缩振动峰,表明此聚合物为共聚物,共聚单体比例和共聚酸酐的链接形式由核磁氢谱确定(见图 5,图 6)。从 P(CPP-SA)5050 的核磁氢谱(图 5)可见,8.0ppm 处(双重峰,Ar—H,4H),6.9ppm (双重峰,Ar—H,4H),4.2ppm(三重峰,Ar—O—CH₂,4H),2.5ppm(三重峰,CH₂,2H),2.3ppm(多重峰,O=C—CH₂,4H),1.7ppm(多重峰,CH₂,4H),1.3ppm(多重峰,CH₂,8H)。可以根据 4.2ppm 处三重峰的积分与 1.3ppm 处多重峰的积分比例计算 CPP 链节与 SA 链节的实际比例,见表 1。积分数据均表明,共聚酸酐链节中 CPP/SA 的比例与投料比例相当。固-液相转移法可以精确制备共聚酸酐,共聚酸酐链节比例可以通过投料比例精确控制。

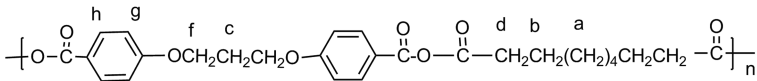


图 2 P(CPP-SA)5050 结构式

Figure 2 The chemical structure of P(CPP-SA)5050

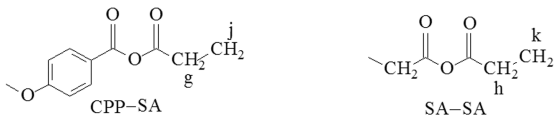


图 3 P(CPP-SA)的单体链接形式

Figure 3 The linkages of monomers in P(CPP-SA)

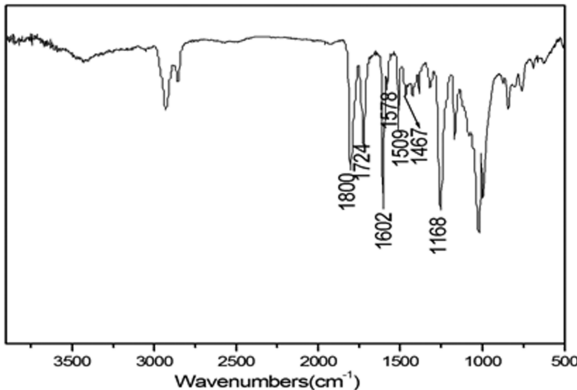


图 4 P(CPP-SA)5050 的 FT-IR 谱图

Figure 4 The FT-IR spectrum of P(CPP-SA)5050

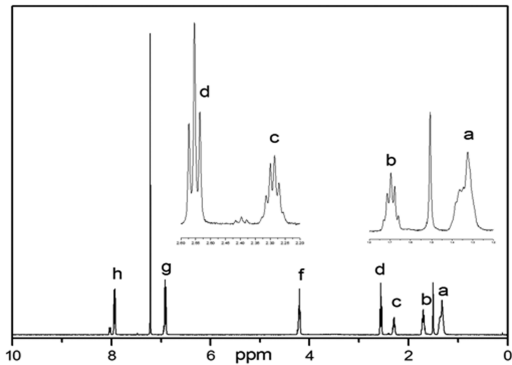


图 5 P(CPP-SA)5050 的¹H NMR 谱图
Figure 5 The ¹H NMR spectrum of P(CPP-SA)5050

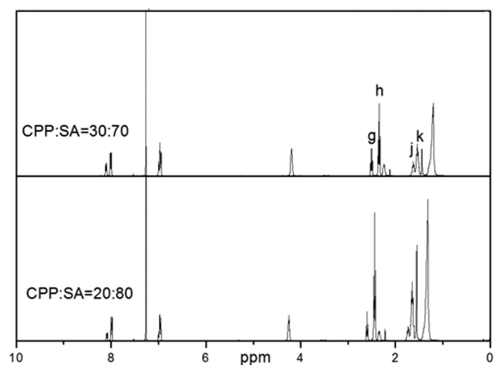


图 6 P(CPP-SA) 2080 和 P(CPP-SA) 3070 的¹H NMR 谱图
Figure 6 The ¹H NMR spectra of P(CPP-SA) 2080 and P(CPP-SA) 3070

图 6 中,Hg 和 Hj 的是 CPP—SA 键接形式,与图 5 中 Hd 和 Hb 相同。Hh 和 Hk 是 SA—SA 的键接形式中的特征氢,在图 5 中不存在。P(CPP—SA)中随 SA 比例增加,SA—SA 键接形式也增多。由于 1,3-二(对羧基苯氧基)丙烷酰氯只能与癸二酸钾反应而不能自聚,因此形成 CPP 链节分散在 SA 链段中的结构特点,SA 段的长度取决于 1,3-二(对羧基苯氧基)丙烷酰氯和癸二酸酰氯的反应活性差异。比较文献报道^[7]的熔融法合成的共聚酸酐为无规聚合物,通过固-液相转移法合成的共聚酸酐 P(CPP—SA) 5050 的结构具有一定的可控性。

氯仿为反应溶剂,18-冠-6 的用量固定为 20%,考察了反应时间对 P(CPP—SA)特征黏度的影响,特征黏度随反应时间的延迟呈现先增大后急剧减小的趋势(见图 7)。聚酸酐在氯仿中存在链增长和自解聚成环的竞争反应,自解聚不同于水解,是分子内或分子间形成低分子量环状聚酸酐的过程,令产物的分子量出现严重下降^[7,8]。Domb^[9]报道了解聚过程属于一级动力学过程,解聚速率与聚合物浓度成正比,在聚合末期,聚合速率低于解聚速率时,出现了产物特征黏度明显下降的现象。为此,固定反应时间为 15h 时。催化剂 18-冠-6 的用量对共聚酸酐特征黏度影响大于反应时间,并呈现随催化剂的加入量先增加后略微减小的趋势(见图 8)。分析认为,这可能是随着催化剂用量的增加,CPP 酰氯与 SA 钾盐小分子之间产生环状物的速率反而超出聚合反应速率而引起的。

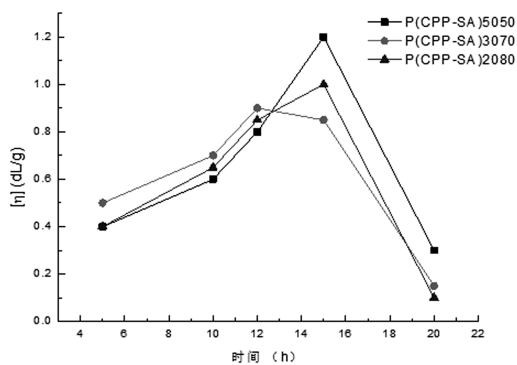


图 7 反应时间对 P(CPP-SA)黏度的影响
Figure 7 The influence of reaction time on intrinsic viscosity of P(CPP-SA)

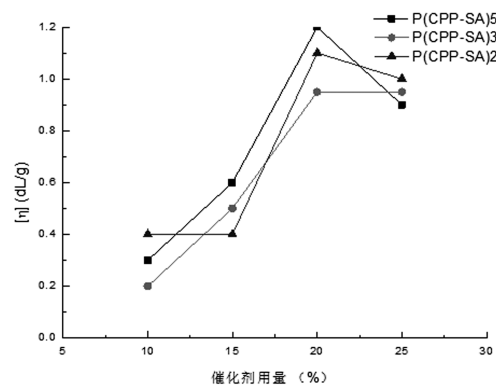


图 8 催化剂用量对 P(CPP-SA)黏度的影响
Figure 8 The influence of catalyst dosage on intrinsic viscosity of P(CPP-SA)

2.2 共聚酸酐的体外降解测试

将共聚酸酐 P(CPP—SA)5050 置于 pH 值为 7.4、0.1M 的磷酸盐缓冲溶液中进行体外降解,降解过

程通过红外光谱(见图 9)和降解率监测(见图 10)。通过红外谱图(见图 9),可见 P(CPP-SA)5050 的降解过程主要是从酸酐处断键,产生羧基结构,随着降解时间的增加,1804 cm^{-1} 和 1742 cm^{-1} 处的酸酐 C=O 峰慢慢的消失,1688 cm^{-1} 处的羧基峰的强度增强。3300~2500 cm^{-1} 处的羧酸 O—H 吸收峰也逐渐显示出来了。

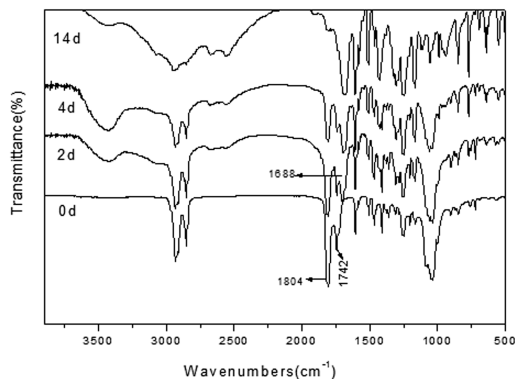


图 9 共聚酸酐 P(CPP-SA)5050 体外降解过程红外谱图

Figure 9 The IR spectra of P(CPP-SA)5050 during the in-vitro degradation

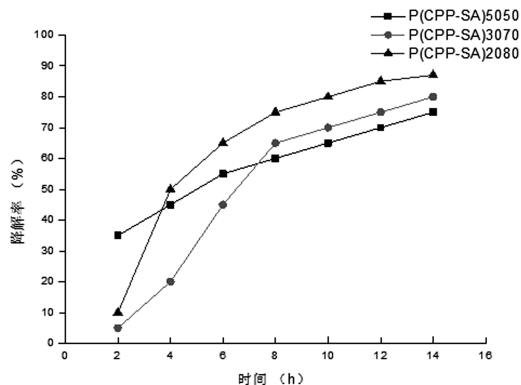


图 10 共聚酸酐的体外降解率

Figure 10 The in vitro degradation ratios of P(CPP-SA)s

从降解曲线(见图 10)可见,共聚酸酐的降解率与共聚单体比例、聚合物结构相关。P(CPP-SA)2080 和 P(CPP-SA)3070 中 SA—SA 结构、CPP—SA 结构并存,脂肪族聚酸酐的降解速率比较快,因此,初期降解速率明显高于 P(CPP-SA)5050。随着 SA 链节的减少,P(CPP-SA)的初期降解速率趋缓。芳香族链节增加,使得聚合物的疏水性和刚性增加,链间分子作用力增加,水解速率降低。当脂肪族链节与芳香族链节的数量比例为 50/50 时,固-液相转移催化聚合得到的 P(CPP-SA)5050 为交替共聚结构,只存在 CPP—SA 键,聚合物中每个酸酐基团的化学环境相同,分解活化能也相同,因此,表现出降解率与降解时间接近线性的关系,降解速率平稳。

3 结论

(1)以 18-冠-6 为相转移催化剂,通过固-液相转移法合成了不同单体比例的共聚酸酐 P(CPP-SA),并考察了反应条件对聚酸酐特征黏度的影响。结果表明,最佳的反应条件是催化剂量为 20%时,0~10℃下,反应时间 15h,共聚酸酐的黏度最高可达 1.2dL/g;

(2)固-液相转移法合成 P(CPP-SA)中结构单元比例和键接形式可以通过投料比控制;

(3)P(CPP-SA)的体外降解性能表明,其降解过程为酸酐基团的水解,P(CPP-SA)降解速率可通过其共聚物比例调节,其中聚酸酐 P(CPP-SA)5050 的降解速率平稳,具有较好的应用前景。

参考文献:

- [1] 左海燕,王琳,姚军. 河北工业科技, 2007,24(2):118~121.
- [2] 于洋,卢婷利,孙伟光等. 中国药学杂志, 2009,44 (22):1681~1684.
- [3] Kim M S,Seo K S,Seong H S,Cho S H,Lee H B,Hong K D,Kim S K,Kang G. Bio-Med Mater Eng, 2005,15(3):229~238.
- [4] Fang Y Y,Zheng N, Li F Q,et al. Polym Degrad Stab,2011,96(5): 1029~1038.
- [5] Fang Y Y, Zheng Y B, Hu F Y. Polym Degrad Stab, 2012,97(2):185~191.
- [6] 程永浩,邹小毛. 化学试剂,2003,25(2):118~118.
- [7] Kumar N, Langer R S, Domb A J. Adv Drug Deliver Rev,2002,54(7): 889~910.
- [8] 博杰,卓仁禧,范昌烈. 高等学校化学学报, 1997,18(5):813~817.
- [9] Domb A J, Langer R. Macromolecules,1989, 22(5): 2117~2122.

The Synthesis and Characterization of Copolyanhydride via Solid-Liquid Phase Transfer Catalysis

LI Fu-quan¹, YAN Li²

(1. Hohhot University for Nationalities, Hohhot 010050, China; 2. College of Materials Science and Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063009, China)

Abstract: A series of poly [3-bis (p-carboxyphenoxy) propane-sebacic acid] copolymers (P(CPP-SA)) with different monomer proportions were synthesized via solid-liquid phase transfer catalytic method using 18-crown-6(18C6) as catalyst. The structures of P(CPP-SA)s were characterized by FT-IR and ¹H-NMR methods. The viscosity-average molecular weights of P(CPP-SA)s were calculated though the intrinsic viscosities. The reaction conditions were investigated that using 20% 18C6 after 15h the intrinsic viscosity of P(CPP-SA) reached to 1.2dL/g with the viscosity-average molecular weight was 2.02×10^5 . The in-vitro degradation tests of P(CPP-SA)s were carried out in phosphate buffer solution (pH=7.4). The results indicated that the degradation ratios depended on the monomer proportions. When the CPP/SA was 50/50 (mol/mol), the linear relationship between degradation ratio and degradation time was verified. The application of P(CPP-SA)(CPP/SA=50/50) was well promising.

Key words: Copolyanhydride; Phase transfer; Degradation in vitro