

文章编号:1674-2869(2011)07-0045-04

# 碳酸酯共聚物的合成与性能

齐 君,张 桥,邹头君,鄢国平\*,喻湘华,李 亮,郭庆中,杜飞鹏,刘 凡,周 丽

(绿色化工过程省部共建教育部重点实验室,武汉工程大学材料与工程学院,湖北 武汉 430074)

**摘 要:**用聚乙二醇(PEG,  $M_n=4000$ )引发 9-苯基-2,4,8,10-四氧螺[5,5]十一烷-3-酮(PTC)进行本体开环聚合反应,合成一系列侧链含有苄氧基的脂肪族聚碳酸酯. 然后用 10% Pd/C 催化剂对聚合物进行氢化还原反应,从而制得部分侧链含羟基的聚合物. 并对所得聚合物进行 GPC、 $^1\text{H}$  NMR、FT-IR、UV 等结构表征,进一步研究了聚合物的体外释药性能.

**关键词:**聚碳酸酯;聚乙二醇;开环聚合;药物控制释放

**中图分类号:**O633

**文献标识码:**A

**doi:**10.3969/j.issn.1674-2869.2011.07.013

## 0 引 言

聚乙二醇(PEG)具有良好亲水性、溶解性、低毒性,以及无抗原性和免疫原性等优越的性能,已在生物医学领域得到广泛的应用<sup>[1-2]</sup>. 将 PEG 引入聚合物中可得 PEG 改性的共聚物,不仅可以提高聚合物的亲水性,而且还可以通过改变 PEG 含量来调节共聚物的各种性能<sup>[3-5]</sup>.

脂肪族聚碳酸酯有低毒性、良好的生物相容性、表面溶蚀性与生物降解性,目前已被广泛的用作一类理想的生物医用材料. 聚碳酸酯一般可以由缩聚、环氧化合物与二氧化碳加聚,以及环状碳酸酯开环聚合三种方法合成<sup>[6-9]</sup>. 与缩聚反应相比,开环聚合反应没有副产物(如小分子)生成,可制备窄分散度、高分子量聚合物,是合成可生物降解聚碳酸酯、聚酯等的常用方法<sup>[10-12]</sup>.

本文用 PEG ( $M_n=4\ 000$ )引发 9-苯基-2,4,8,10-四氧螺[5,5]十一烷-3-酮(PTC)进行开环共聚反应,合成侧链含苄氧基的脂肪族聚碳酸酯共聚物,然后用 10% Pd/C 催化剂对共聚物进行氢化还原反应,得到部分侧链含羟基的聚碳酸酯. 羟基功能基团的引入,不仅增加共聚物的亲水性,而且有利于键连肿瘤靶向基团、药物等,或者进行其他化学修饰. 所得聚合物经过  $^1\text{H}$  NMR、GPC、FT-IR、UV 等结构表征,并研究了聚合物的体外释药性能. 具体合成路线如图 1.

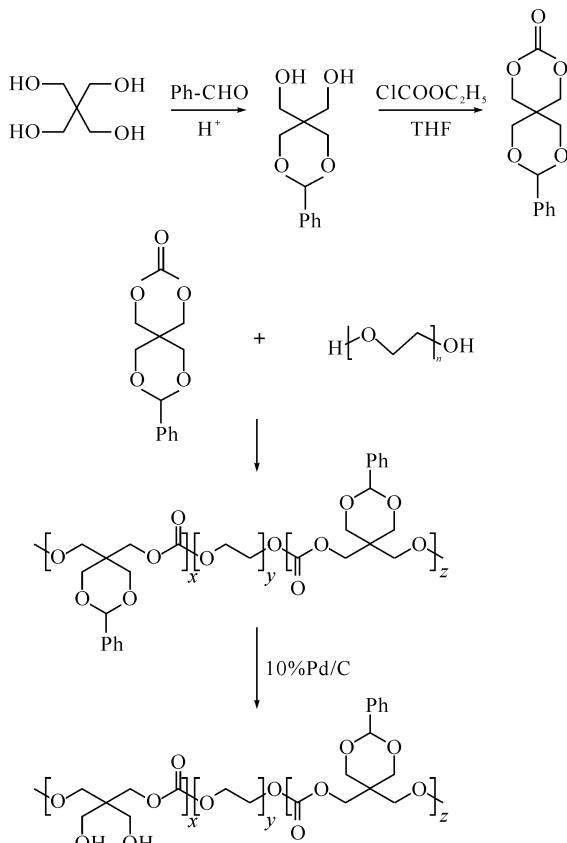


图 1 碳酸酯共聚物的合成路线

Fig. 1 Synthetic route of copolycarbonates

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

实验所用试剂均为分析纯试剂,甲苯、四氢呋

收稿日期:2011-05-09

基金项目:湖北省自然科学基金-创新群体项目(2009CDA052);武汉市科技攻关计划项目(201060623274);国家自然科学基金项目(50773060).

作者简介:齐 君(1986-),女,湖北荆州人,硕士研究生.研究方向:功能高分子材料.

指导老师:鄢国平,教授,博士,博士生导师.研究方向:功能高分子材料.\*通信联系人.

喃(THF)均经过加入钠回流干燥,然后再常压蒸馏备用。三乙胺用邻苯二甲酸酐回流,然后用  $\text{CaH}_2$  干燥,最后常压蒸馏备用。PEG ( $M_n = 4\ 000$ )在油水分离器中用甲苯回流除水干燥备用。辛酸亚锡为 Aldrich Chemical Co. 产品,用前经过减压蒸馏纯化,然后溶于干燥的甲苯中配成  $0.1\text{ mol/L}$  的溶液备用。

聚合物分子量及其分布在配备 2695D 分离组件的 Waters 凝胶渗透色谱仪(GPC)上测定,用聚苯乙烯作为标样,DMF 作为流动相,流速为  $1\text{ mL/min}$ ,柱温为  $35\text{ }^\circ\text{C}$ 。FT-IR 用 Nicolet iS 10 FT-IR 红外光谱仪测定,UV 用 UNIC-2802H UC/Vis 紫外可见分光光度计测定。材料表面接触角用上海梭伦 Automatic Contact Angle Meter SL200B 测定。环状碳酸酯 9-苯基-2,4,8,10-四氧螺[5,5]十一烷-3-酮(PTC)的合成按文献<sup>[13]</sup>合成。

## 1.2 共聚物的合成

碳酸酯共聚物由 PEG ( $M_n = 4\ 000$ )和环状碳酸酯单体 PTC 在真空条件下,以辛酸亚锡为催化剂经本体开环聚合而制备,其聚合反应单体投料比[PTC]:[EG]分别为  $2:1, 1:1, 1:2$ 。将 PEG 和 PTC(摩尔总量  $0.012\text{ mol}$ )、 $120\text{ }\mu\text{L}$  辛酸亚锡无水甲苯溶液( $0.1\text{ mol/L}$ ),依次加入带磁子的干燥聚合管中,然后减压除去溶剂,再通氩气,减压抽真空,如此反复几次。最后将真空密封的聚合瓶在恒温( $180\text{ }^\circ\text{C}$ )条件下反应  $24\text{ h}$ ,再用适量的二氯甲烷溶解产物,过量的石油醚重沉淀,过滤后真空干燥得淡黄色固体。

## 1.3 共聚物的氢化还原反应

将  $2.34\text{ g}$  共聚物(聚合反应单体投料比为 [PTC]:[EG]= $2:1$ )溶于  $60\text{ mL}$  N,N-二甲基甲酰胺和甲醇的混合溶剂( $3:1$ , 体积比),加入  $0.35\text{ g}$   $10\%\text{ Pd/C}$ ,在常压下通入足量的氢气,在  $60\text{ }^\circ\text{C}$  下反应  $48\text{ h}$ 。过滤除去催化剂,减压蒸干溶剂,然后用正己烷沉淀,过滤收集沉淀,将固体在  $45\text{ }^\circ\text{C}$  下真空干燥  $48\text{ h}$ ,得到部分侧链含羟基的碳酸酯共聚物  $1.92\text{ g}$ ,产率为  $79\%$ 。另外聚合反应单体投料比[PTC]:[EG]为  $1:1, 1:2$  的共聚物的氢化还原实验采用相同的方法进行。

## 1.4 聚合物的体外释药实验

将  $100\text{ mg}$  共聚物与  $10\text{ mg}$  5-氟尿嘧啶溶于四氢呋喃中,然后置于表面皿中让溶剂自然挥发,再将所得固体先压片,然后放在透析袋(截留分子量  $8\ 000\sim 12\ 000$ )中。将此透析袋放在盛有  $100\text{ mL}$  的磷酸盐缓冲溶液( $\text{pH } 7.4, 0.1\text{ mol/L}$ ,

PBS)的锥形瓶中,将瓶口密封,最后将锥形瓶置于温度为  $37\text{ }^\circ\text{C}$  恒温振荡器中振荡。每隔一段时间从锥形瓶中取出  $25\text{ mL}$  溶液,并补加  $25\text{ mL}$  PBS 溶液。利用 5-氟尿嘧啶在紫外光谱  $265\text{ nm}$  处具有特征吸收峰,测定取出溶液在  $265\text{ nm}$  处的紫外吸光度,对照 5-氟尿嘧啶在 PBS 溶液中的紫外吸光度标准曲线,计算出所取溶液的 5-氟尿嘧啶的浓度,并作出药物释放率随时间的变化曲线。

# 2 结果与讨论

## 2.1 结构表征

共聚物经 UV、FT-IR 和  $^1\text{H}$  NMR 结构表征(见图 2~5),分析如下:FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $2963, 2887(\text{—CH}_2\text{—}), 1761(\text{C=O}), 1457(\text{C—C}), 1091(\text{C—O})$ ; UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , nm):  $250, 256, 260(\text{C}_6\text{H}_5\text{—})$ ;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):  $7.26\sim 7.46(\text{C}_6\text{H}_5\text{—}), 5.43(\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH—}), 4.56(\text{—COO—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_2\text{O—})_2\text{—CH}_2\text{O—}), 4.14(\text{—COO—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_2\text{O—})_2\text{—CH}_2\text{O—}), 4.02(\text{—COO—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_2\text{O—})_2\text{—CH}_2\text{O—}), 3.87(\text{—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_2\text{O—})_2\text{—CH}_2\text{O—}), 3.64(\text{—OCH}_2\text{—CH}_2\text{—})$ 。在共聚物的紫外光谱中, $250\text{ nm}, 256\text{ nm}, 260\text{ nm}$  处吸收峰属于苯环的特征吸收峰,在共聚物红外光谱中,共聚物在  $1\ 761\text{ cm}^{-1}$  处的吸收峰为碳酸酯羰基吸收峰,说明共聚物中存在碳酸酯片段。从  $^1\text{H}$  NMR 图谱分析: $\delta = 7.2\sim 7.5$  和  $3.64$  处的吸收峰分别归属于聚碳酸酯 PTC 片段的中-Ph-H 和 PEG 片段的中- $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ 。由紫外、红外和核磁图谱可知,共聚物是由 PEG 重复结构单元和 PTC 重复结构单元组成。

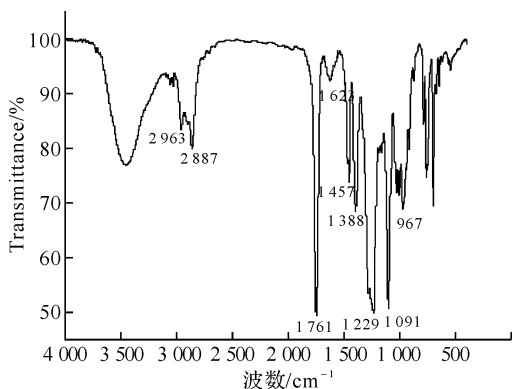


图 2 碳酸酯共聚物的红外光谱图

Fig. 2 FT-IR spectra of the copolymer

所得部分还原后的共聚物的  $^1\text{H}$  NMR 结构表征分析如下:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):  $7.26\sim 7.46(\text{C}_6\text{H}_5\text{—}), 5.43(\text{C}_6\text{H}_5\text{—CH—}), 4.56(\text{—COO—CH}_2\text{—C}(\text{CH}_2\text{O—})_2\text{—CH}_2\text{O—}), 4.65$

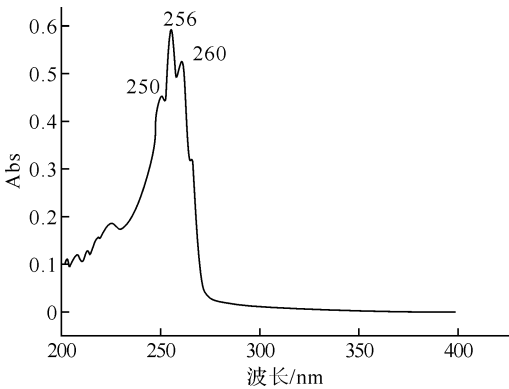


图 3 碳酸酯共聚物的紫外光谱图

Fig. 3 UV spectra of the copolymer in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

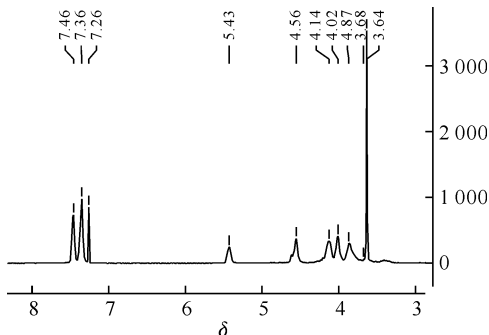


图 4 碳酸酯共聚物的核磁图

Fig. 4 <sup>1</sup>H NMR spectra of the copolymer

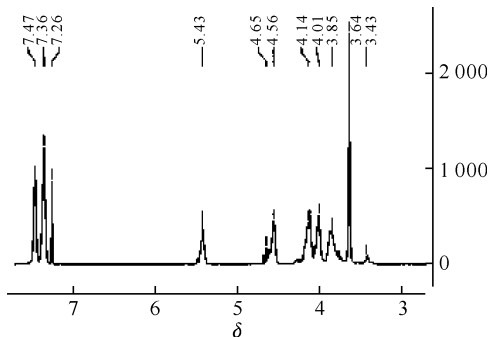


图 5 部分还原后的碳酸酯共聚物的核磁图

Fig. 5 <sup>1</sup>H NMR spectra of the partly deprotected copolymer

(—CH<sub>2</sub>—OH), 4.14 (—COO—CH<sub>2</sub>—C(CH<sub>2</sub>O—)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>O—), 4.02 (—COO—CH<sub>2</sub>—C(CH<sub>2</sub>O—)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>O—), 3.87 (—CH<sub>2</sub>—C(CH<sub>2</sub>O—)<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>O—), 3.64 (—OCH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—), 3.43 (—CH<sub>2</sub>—OH). δ=3.43 处出现的多重峰属于与羟基相连的亚甲基质子峰,δ=4.65 处出现的吸收峰为羟基质子峰.通过共聚物还原前后碳酸酯结构片段含量的变化可计算出共聚物(单体投料比为[PTC]:[EG]=2:1)被还原脱保护的比例为 37.5%.

2.2 聚合物 GPC 和 WAC 结果

表 1 为投料比对碳酸酯共聚物还原前后分子量和接触角的影响.由表 1 可知与未经还原的碳

酸酯共聚物相比,经还原的碳酸酯共聚物的水接触角有了较大降低,这是因为羟基的引入使聚合物的亲水性有了较大的提高.

表 1 投料比对聚碳酸酯共聚物还原前后分子量和接触角的影响

Table 1 Experimental data of unreduced/reduced P(PTC-co-PEG) with different feed molar ratio of [PTC]/[EG]

[PTC]/[EG]	M <sub>n</sub> (10 <sup>4</sup> )	Polydisper sity	Contact angle/ (°)
2:1	3.68/3.53	1.12/1.19	89.63/69.18
1:1	4.25/4.13	1.14/1.12	68.18/55.78
1:2	4.35/4.01	1.08/1.11	54.84/48.80

( Polymerization condition: Monomer/Catalyst = 1 000, Temperature: 180 °C, Time: 24 h)

2.3 共聚物的体外释药性能实验

药物的释放率随时间的变化关系,也即共聚物的降解速率,如图 6 和图 7 所示:

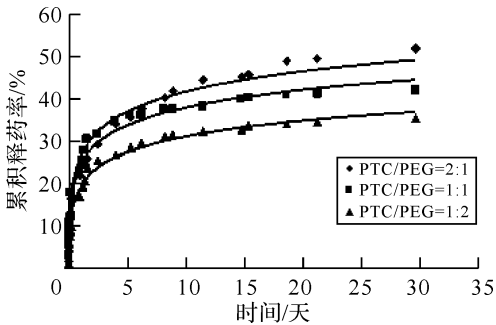


图 6 载有 5-氟尿嘧啶的未还原碳酸酯共聚物的累积释药率随时间变化曲线

Fig. 6 5-Fu release profiles of the copolymers

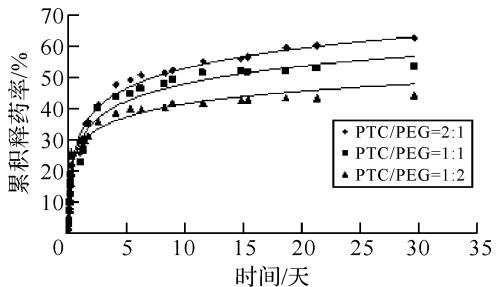


图 7 载有 5-氟尿嘧啶的还原的碳酸酯共聚物的累积释药率随时间变化曲线

Fig. 7 5-Fu release profiles of the partly deprotected copolymers

实验结果表明,以本体开环聚合反应制备的碳酸酯共聚物作为药物控制释放体系的载体,在初始阶段药物的释放速率较快,随着时间的增加,药物释放速率趋于平稳,经过 30 天的释药后未经还原的碳酸酯共聚物 P(PTC-co-PEG) ([PTC]:[EG]=2:1,1:1,1:2) 的累积释药率分别为 51.92%、41.97%、35.44%.然而,还原后的碳

酸酯共聚物 P(PTC-co-PEG) ([PTC]:[EG]=2:1,1:1,1:2) 的累积释药率分别为 62.55%、53.05%、44.25%。这可能是因为羟基的引入提高了聚合物的亲水性,加快了聚合物的释药速率。

### 3 结 语

本文采用本体开环聚合反应合成了一系列侧链含苜氧基团的碳酸酯共聚物,然后用 10%Pd/C 对聚合物进行氢化还原反应,得到侧链含有羟基的共聚物。对共聚物进行了结构表征与药物控制释放实验。结果表明,碳酸酯共聚物具有良好的药物缓释性能,且释药速率稳定。与未经还原的碳酸酯共聚物相比,经氢化还原后碳酸酯共聚物的亲水性和药物释放速率得到了明显的提高。

### 参考文献:

- [1] Carpentier J F, Helou M. Poly ( trimethylene carbonate ) from biometals - based initiators/ catalysts: highly efficient immortal ring - opening polymerization processes [J]. *Advances Synthesis and Catalysis*, 2009,351:1312 - 1324.
- [2] Mei L L, Yan G P, Yu X H, et al. Ring - opening copolymerization and properties of polycarbonate copolymers [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2008,108: 93 - 98.
- [3] 刘继延,刘学清,张远方,等. 天然氨基酸引发六元环碳酸酯开环聚合的研究 [J]. *化学与生物工程*, 2010,27(5):31 - 34.
- [4] Griffith L G. Polymeric biomaterials [J]. *Acta Materialia*, 2000,48: 263 - 277.
- [5] 刘盛辉,郎美东. 新一代生物医用材料 [J]. *高分子*

通报, 2005,6:113 - 128.

- [6] Seow W Y, Yang Y Y. Functional polycarbonates and their self - assemblies as promising non - viral vectors [J]. *Journal of Controlled Release*, 2009, 139: 40 - 47.
- [7] Zhang C, Liao L Q, Gong S. Recent developments in microwave - assisted polymerization with a focus on ring-opening polymerization [J]. *Green Chemistry*, 2007, 9: 303 - 314.
- [8] 张敏,陈立班,秦刚,等. 二氧化碳与环氧化物共聚催化剂[J]. *化学通报*, 2002,65(6):391 - 395.
- [9] Lee J, Cho E C, Cho K. Incorporation and release behavior of hydrophobic drug in Functionalized poly (D, L - lactide) - block - poly (ethylene oxide) micelles [J]. *Journal of Controlled Release*, 2004, 94(23): 323 - 335.
- [10] Shu Y Y, Xing G F, Li B C. Biodegradability of CO<sub>2</sub> copolymers synthesized by using macromolecule - bimetal catalysts [J]. *Polymers for Advanced Technologies*, 1996,7:605 - 608.
- [11] Chen H, Yan G P, Li L, et al. Synthesis, characterization and properties of ε - caprolactone and carbonate copolymers [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2009,114(5):3087 - 3096.
- [12] Parzuchowski P G, Jaroch M. Synthesis of new glycerol - based hyperbranched polycarbonates [J]. *Macromolecules*, 2008,41:3859 - 3865.
- [13] Hu B, Yan G P, Wu Y, et al. Polycarbonate microspheres containing tumor necrosis factor - alpha genes and magnetic powder as potential cancer therapeutics [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2008, 107(5):3343 - 3349.

## Synthesis and properties of poly(ethyl glycol)- carbonate copolymers

QI Jun, ZHANG Qiao, ZOU Tou - jun, YAN Guo - ping, YU Xiang - hua,  
LI Liang, GUO Qing - zhong, DU Fei - peng, LIU Fan, ZHOU Li

(Key Laboratory for Green Chemical Process of Ministry of Education, School of Materials Science and Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

**Abstract:** A series of carbonate copolymers were synthesized by the ring - opening polymerization of 2 - phenyl - 5,5 - bis(oxymethyl) trimethylene carbonate (PTC) and poly(ethyl glycol) (PEG, Mn = 4 000) using Sn(Oct)<sub>2</sub> as a catalyst. These copolymers were further reduced by the Pd/C catalyst (10%) to produce the partly deprotected copolymers. These two type copolymers were characterized by <sup>1</sup>H NMR, FT-IR, UV, gel permeation chromatography (GPC), and automatic contact angle meter. In vitro release profiles of 5 - Fluorouracil of copolymers were also evaluated.

**Key words:** Biomaterial; poly(ethyl glycol); ring - opening polymerization; drug controlled release

本文编辑:龚晓宁