

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C08G 63/42

C08G 63/83

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00126534.2

[43] 公开日 2001 年 8 月 1 日

[11] 公开号 CN 1306019A

[22] 申请日 2000.9.13 [21] 申请号 00126534.2
[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所
地址 130022 吉林省长春市人民大街 159 号
[72] 发明人 景遐斌 陈学思 张昕照
姜连生 梁奇志 朴龙海

[74] 专利代理机构 中国科学院长春专利事务所
代理人 曹桂珍

权利要求书 1 页 说明书 6 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法

[57] 摘要

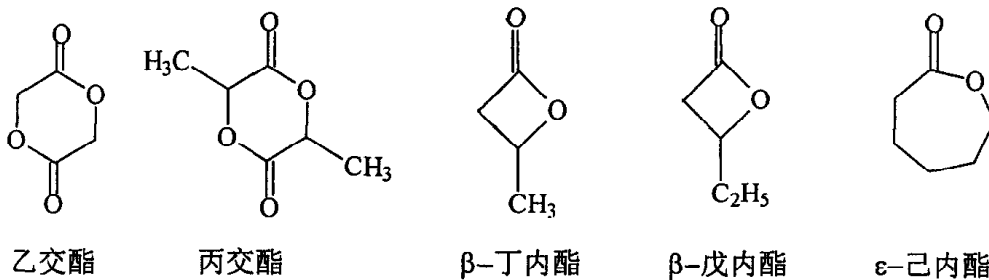
本发明涉及可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法。采用金属钙的有机化合物为开环聚合的催化剂,在温和的反应条件下催化内酯和交酯的开环均聚合、共聚合及与环醚的共聚合。该催化剂具有较高的催化活性,并具有“准活性”特征;除了脂肪族均聚酯外,还可制得嵌段共聚酯、嵌段酯-醚共聚物、无规共聚酯和无规酯-醚共聚物;所得聚合物不含对人体有害成分。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

知识产权出版社出版

权利要求书

1. 一种可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法，其特征在于采用金属钙有机化合物为催化剂引发多种环酯与环醚的聚合，在无水无氧和惰性气体保护下用本体或溶液聚合的方法引发如下环酯单体的聚合反应：



其中单体与钙催化剂的质量比 M/I 为 50~1500、聚合温度在 20~250°C，聚合时间 0.5~24h，催化剂陈化温度为 20~250°C，陈化时间为 2~40h，所得各单体均聚物的粘均分子量 M_v 在 10,000~300,000，各种聚合物的转化率均在 86%以上；

均聚物和环酯-环醚共聚物的合成采用金属钙有机化合物为催化剂，采用共聚单体同时加料的方式合成无规共聚环酯和环醚-环酯共聚物，采用顺序加料方式合成两段、三段嵌段共聚环酯和环醚-环酯共聚物；环醚具体为环氧乙烷、环氧丙烷，合成的上述各种无规共聚物数均分子量 M_n 在 10,000~300,000，嵌段共聚物各段的粘均分子量控制在 1,000~300,000 以上，构成嵌段共聚物的单体之间的重量百分比任意选择，控制每段链段的长度；各种共聚物的转化率在 85%以上。

2. 如权利要求 1 所述的可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法，其特征在于金属钙有机化合物是环氧化物或环酯化合物。

3. 如权利要求 2 所述的可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法，其特征在于所述环氧化物是环氧乙烷、环氧丙烷。

4. 如权利要求 2 所述的可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法，其特征在于所述环酯化合物是丙交酯、乙交酯、 ϵ -己内酯、 β -丁内酯、 β -戊内酯。

说 明 书

可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法

本发明属于可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法。

可生物降解高分子材料在生理环境下自行降解、崩溃或代谢，进而被生物体吸收或排出体外。因此当其用作手术缝合线时，术后无需再行拆线；当用作骨内固定材料(如钉、棒等)时，不但无需进行二次手术，减少病人的痛苦，简化手术程序，提高治疗效果，而且还可以将应力逐渐转移至新生骨上，有利于骨的再生；当被用作药物载体时，可以通过控制降解速率来调节药物释放速率；当用作组织工程支架材料时，亲水性聚合物有利于生长因子和细胞在表面上吸附和生长，随着细胞的繁殖、组织的生长和器官的逐渐形成，支架材料随之降解和被吸收，排出体外，从而达到修复器官功能衰竭和组织缺损的目的。正是由于可生物降解高分子材料具有诸多其它材料无可比拟的优良特点，在医学领域中正受到越来越多的重视。参考文献 MRS BULLETIN/JANUARY 2000, 15-37.

脂肪族聚酯是目前研究最多的一类生物可降解高分子材料。高分子量的聚酯材料多是通过内酯或交酯的开环聚合得到，普遍采用的催化剂有异丙醇铝、辛酸亚锡以及稀土烷氧化物等。内酯和交酯的开环聚合通常由已知的聚合机理引发进行，如阳离子、阴离子、配位聚合等。普通采用的催化剂有异丙醇铝、辛酸亚锡以及稀土烷氧化物等，最为被广泛使用的是辛酸亚锡，它的特点是具有较快的反应速率，可以得到产率高和分子量高及光学纯度好的聚酯材料。另外辛酸亚锡无毒，对人体无任何不良影响，可以作为食品填充剂，通过了美国食品药品监督管理局 FDA 的批准，因此可用做医用生物降解高分子聚酯合成的催化剂。辛酸亚锡催化剂的缺点是反应活性不是很高，反应时间要求比较长，反应需在较高的温度下进行。

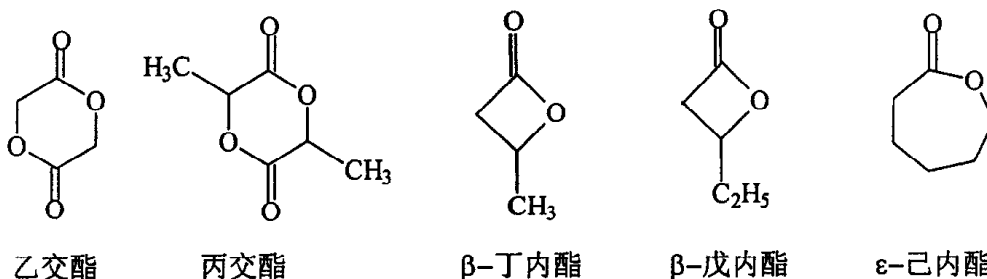
金属钙有机化合物为催化剂进行内酯和交酯的开环聚合，反应速率很快，反应温度低，在室温下就可发生聚合反应，反应时间短，得到产物的分子量高，产率高且光学纯度好，而且钙有机化合物对人体无任何副作用。由于其反应的高活性，且具备“准活性”聚合反应特征，因而能够催化内酯和交酯进行无规和嵌段共聚合。由于钙催化

剂可催化环氧烷烃化合物开环聚合，因此能够使环氧烷烃同内酯和交酯进行无规和嵌段共聚合。

本发明的目的提供一种可生物降解的脂肪族聚酯的合成方法，该方法以钙金属有机化合物作催化剂引发多种内酯和交酯与环醚的聚合，从而得到一系列脂肪族聚酯、共聚酯及酯-醚无规和嵌段共聚物。

该体系在高纯氩气保护下，冷凝收集液态氨，并将之转移至装有钙金属颗粒的容器中，反应生成一蓝色溶液，加入醇、环醚、内酯或交酯，蓝色溶液变为不同颜色的淤浆状物，蒸发掉多余氨后，将产物转移至陈化器中，陈化得到的粉末状产物即为钙金属有机化合物。催化剂的最重要特征是它的聚合反应中心具有“准活性”特征，其表现之一是反应的一定阶段内，产物分子量随聚合时间线性增加；表现之二是完成聚合反应之后，继续添加单体，聚合继续进行，并且聚合物分子量与所添加的单体总量成正比；表现之三是可以采用序贯聚合法实现两种单体以上的嵌段共聚合。

本发明采用金属钙有机化合物为催化剂引发多种内酯和交酯与环醚的聚合，在无氧和无惰性气体保护下用本体和溶液聚合的方法引发如下单体的聚合反应：



其中丙交酯为 L-丙交酯和 D, L-丙交酯，单体与钙催化剂的质量比 M/I 为 50~1500、聚合温度在 20~250°C，聚合时间 0.5~24h，催化剂陈化温度为 20~250°C，陈化时间为 2~40h，所得各单体均聚物的粘均分子量 M_v 在 10,000~300,000，各种聚合物的转化率均在 86%以上。

均聚物和环酯-环醚共聚物的合成采用金属钙有机化合物为催化剂，采用共聚单体同时加料方式合成无规共聚环酯和环醚-环酯共聚物，采用顺序加料方式合成两段、三段嵌段共聚环酯和环醚-环酯共聚物；环醚具体为环氧乙烷、环氧丙烷，合成的上述各种无规共聚物数均分子量 M_n 在 10,000~300,000，嵌段共聚物各段的粘均分子量控制在 1,000~300,000 以上，构成嵌段共聚物的单体之间的重量百分比任意选择，控制每段链

段的长度；各种共聚物的转化率在 85%以上。

本发明由于体系催化剂的活性高，聚合反应可以在较低的温度下发生，如在室温下即可引发 ϵ -己内酯的聚合，且获高分子量的聚合物；聚合反应对工艺无特殊要求，可采用通常的溶液、本体等聚合方法；通过聚合反应条件的控制，可以调控聚合物的分子量从几万到几十万；由于催化剂只含有金属钙，配体氨和脂肪族环酯或环氧烷烃，因此作为体内医用降解材料无毒性，可被广泛使用。

本发明提供的实施例如下：

实施例 1 ϵ -己内酯的均聚物

所有操作均在水无氧和高纯氩气保护下进行。在用高纯氩气洗气烘烤后的安瓶中，顺序加入计量的 Ca 催化剂、甲苯以及 ϵ -己内酯，置于 20~150°C 的油浴中。反应完毕后含有少量水的甲苯终止反应并溶解聚合物，用乙醇沉淀、洗涤数次，室温下真空干燥。

1) 按照上述催化剂的制备方法制成三种不同温度 20°C、100°C 和 210°C 下陈化处理的催化剂 Ca1、Ca2、Ca3，陈化温度依次升高。在一预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中进行聚合。聚合采用溶液聚合方法，以甲苯为溶剂，单体 ϵ -己内酯 (CL) 与钙催化剂的比例 M/I 按照质量比计量加入，70°C 下聚合。反应一段时间后加入含有少量水的甲苯终止反应并溶解聚合物，用乙醇沉淀、洗涤数次，室温下真空干燥。所得的聚合物分子量 M_v 及产率如表 1 所示。

表 1

	M/I					
	50	200	400	600	800	1500
Ca1						
粘均分子量 $M_v/10^4$	1.1	3.1	5.1	8.6	11.1	15.3
转化率	98.3	95.4	93.2	93.8	91.9	91.5
Ca2						
粘均分子量 $M_v/10^4$	2.4	5.2	9.6	11.5	13.8	25.4
转化率/%	98.5	96.4	95.1	93.5	92.8	91.7
Ca3						
粘均分子量 $M_v/10^4$	3.9	8.1	12.7	18.1	22.5	30.1
转化率/%	97.5	97.8	96.4	93.7	90.4	90.8

2) 按照上述催化剂制备方法制备 Ca 催化剂。在一系列预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中进行聚合。制备步骤同 1)，M/I 为 800。不同的时间间隔终止

一个安瓶内的聚合反应，测定聚 ϵ -己内酯（PCL）的分子量与单体转化率，如表 2 所示。

表 2

时间/h	2	4	6	8	10	12	16
Mv/10 ⁴	2.5	5.1	9.9	15.8	23.1	22.5	21.7
转化率/100%	10.2	22.4	53.2	70.9	97.1	97.3	97.9

3) 所有操作均在无水无氧和高纯氩气保护下进行。在用高纯氩气洗气烘烤后的安瓶中，顺序加入计量的 Ca 催化剂，甲苯和 ϵ -己内酯，M/I 为 50、200、300、400、600 和 1500。聚合温度分别为 30、50、70 和 150°C，聚合反应完毕后加入含有少量水的丙酮终止聚合反应并溶解聚合物，用大量乙醇溶解、洗涤数次。室温下真空干燥，测得聚合物 PCL 分子量见表 3。由表 3 中可以看出 Ca 催化剂有很高的反应活性，室温下就可以发生聚合，且产率在 85% 以上。

表 3

	M/I					
	50	200	300	400	600	1500
20°C						
粘均分子量 Mv/10 ⁴	6.1	9.5	15.0	22.5	25.0	35.1
转化率%	96.8	95.8	95.6	90.5	86.8	87.9
50°C						
粘均分子量 Mv/10 ⁴	4.5	6.5	11.5	15.0	20.5	32.6
转化率%	97.1	95.6	96.5	93.6	90.1	89.7
70°C						
粘均分子量 Mv/10 ⁴	3.9	6.0	9.0	11.0	18.5	30.1
转化率%	97.5	98.7	97.5	97.9	95.6	90.8
150°C						
粘均分子量 Mv/10 ⁴	1.5	3.8	6.1	8.9	11.7	20.8
转化率%	98.7	97.9	97.5	95.6	93.6	91.7

实施例 2 L-丙交酯的均聚合

所有操作均在高纯氩气保护下进行。将 3.5 克经过数次重结晶后的 L-丙交酯 (LLA) 加入到预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中，然后加入 Ca 催化剂，采用溶液聚合方法，以二氧六环为溶剂，60°C 聚合。M/I 为 100，聚合 5 小时后，加入含有少量水的二氯甲烷终止反应并溶解聚合物，在大量的乙醇中沉淀，洗涤数次，室温下真空干燥，得到聚丙交酯 (PLLA) 3.3 克，产率 94%，Mn 为 5.7×10^4 。

实施例3 ϵ -己内酯和 L-丙交酯的无规共聚合

所有操作均在高纯氩气保护下进行。在一系列预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中进行聚合实验。预先配制 L-丙交酯和 ϵ -己内酯的二氧六环混合溶液，加入到装有催化剂悬浮液的安瓶中。 ϵ -己内酯 1.5ml、L-丙交酯 2.0g、二氧六环 22ml，Ca 催化剂 20mg，60°C 反应 4 小时后加入含有少量水的二氯甲烷终止反应并溶解聚合物，在大量乙醇中沉淀、洗涤数次，真空干燥，得到共聚物 3.3g，产率 93%，分子量 Mn 为 4.5×10^4 。

实施例4 ϵ -己内酯和 L-丙交酯的嵌段共聚合

所有操作均在高纯氩气的保护下进行。在一预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中进行聚合实验。采用顺序加料法，先注入 Ca 催化剂 10mg， ϵ -己内酯 1.5ml 和 10ml 溶剂（二氧六环）预聚，M/I 为 100。5 小时后注入含有 2.0 克 L-丙交酯的二氧六环溶液 5ml。反应 4 小时后加入含有少量水的二氯甲烷终止反应并溶解聚合物，在大量乙醇中沉淀、洗涤数次，室温下真空干燥。得到 PCL-PLLA 嵌段共聚物 3.5 克，产率 99%，分子量 Mn 为 9.8×10^4 。

实施例5 ϵ -己内酯和环氧乙烷及环氧丙烷的无规共聚合

所有操作均在高纯氩气的保护下进行。预先配制 1ml ϵ -己内酯和 7ml 环氧乙烷的四氢呋喃溶液 16ml，注入装有 21mgCa 催化剂的预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中，30°C 下反应 12 小时后加入含有少量水的二氯甲烷终止反应并溶解聚合物，在大量的正己烷中沉淀、洗涤数次，室温下真空干燥，得到 ϵ -己内酯和环氧乙烷的无规共聚物 6.2 克，产率为 86%，分子量 Mn 为 5.3×10^4 。用环氧丙烷代替环氧乙烷进行上述聚合反应，可得 ϵ -己内酯和环氧丙烷的无规共聚物 6.5 克，产率为 95%，分子量 Mn 为 6.3×10^4 。

实施例6 ϵ -己内酯和环氧乙烷及环氧丙烷的两嵌段共聚合

所有操作均在高纯氩气的保护下进行。在一预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中进行聚合实验。先加入 Ca 催化剂 40mg，环氧乙烷 3ml，二氯甲烷 20 ml，30°C 下反应 24 小时后注入 ϵ -己内酯 4ml 继续反应 24 小时，加入含少量水的二氯甲烷终止反应并溶解聚合物，在大量正己烷中沉淀、洗涤数次，室温下真空干燥。得到 PEO-PCL 共聚物 5.9 克，产率 87%，分子量 Mn 为 7.2×10^4 。

实验发现 ϵ -己内酯的预聚物也可以引发环氧乙烷进行嵌段共聚制备 PCL-PEO 两嵌段共聚物, 相同条件下得到聚合物 6.3 克, 产率 93%, 分子量 M_n 为 9.1×10^4 。

相同条件下采用环氧丙烷代替环氧乙烷可制得 PCL-PPO 和 PPO-PCL, 产率分别为 96%和 90%, 分子量 M_n 分别为 8.9×10^4 和 8.1×10^4 。

实施例 7 ϵ -己内酯和环氧乙烷及环氧丙烷的三嵌段共聚物

所有操作均在高纯氩气的保护下进行。先按照实施例 6 制备两嵌段共聚物的方法分别制备 PCL-PEO 及 PEO-PCL 两嵌段共聚物, 但不终止聚合, 然后分别加入 ϵ -己内酯和环氧乙烷单体, 反应 24 小时后加入含少量水的二氯甲烷终止反应并溶解聚合物, 分别在大量乙醇及大量正己烷中沉淀、洗涤多次, 室温下真空干燥, 分别得到 PCL-PEO-PCL 和 PEO-PCL-PEO 两种三嵌段共聚物。PCL-PEO-PCL 的分子量 M_n 为 8.3×10^4 , 产率 87%; PEO-PCL-PEO 的分子量 M_n 为 6.4×10^4 , 产率 81%。同样方法可从 PCL-PPO 和 PPO-PCL 聚合得到三嵌段共聚物 PCL-PPO-PCL 和 PPO-PCL-PPO。分子量 M_n 分别为 11.2×10^4 和 6.7×10^4 , 产率分别为 93%和 85%。

实施例 8 L-丙交酯与环氧乙烷及环氧丙烷的嵌段共聚

所有操作均在高纯氩气的保护下进行。在一预先经过无水无氧处理且以高纯氩气保护的安瓶中进行聚合实验。先加入 Ca 催化剂 40mg, 环氧乙烷 3ml, 二氯甲烷 20 ml, 30°C 下反应 24 小时后注入 L-丙交酯-二氧六环溶液(含 L-丙交酯 2 克)继续反应 24 小时, 加入含少量水的二氯甲烷终止反应并溶解聚合物, 在大量的正己烷中沉淀、洗涤数次, 室温下真空干燥, 得到 PEO-PLLA 共聚物 3.1 克。产率 68%, 分子量 M_n 为 4.3×10^4 。同样 L-丙交酯的预聚物也可以引发环氧乙烷聚合制备 PLLA-PEO 嵌段共聚物, 产率 60%, 分子量 M_n 为 4.1×10^4 。如果用环氧丙烷代替环氧乙烷同样可以聚合得到 PPO-PLLA 和 PLLA-PPO 嵌段共聚物, 产率 80%左右, 分子量 M_n 分别为 5.5×10^4 和 4.0×10^4 。

同样, 在 PEO-PLLA (或 PPO-PLLA) 和 PLLA-PEO (或 PLLA-PPO) 两嵌段聚合反应中分别加入环氧乙烷 (或环氧丙烷) 或 L-丙交酯可以分别得到 PEO-PLLA-PEO、PPO-PLLA-PPO、PLLA-PEO-PLLA、PLLA-PPO-PLLA 和 PEO-PLLA-PPO。