

# 新型 X 光显影含糖聚合物的合成与表征

王 湘, 耿 雪, 叶 霖, 张爱英, 冯增国

(北京理工大学材料科学与工程学院, 北京 100081)

**摘要** 用自由基本体聚合方法合成了一种新型的 X 光显影含糖三元共聚物 P(2-HEMA-AcGEMA-MMA). 探讨了单体配比和链转移剂用量对聚合物分子量及其分布的影响, 并用 FTIR,  $^1\text{H}$  NMR 和 GPC 对其结构进行了表征. 研究表明, 改变单体比对聚合物的分子量几乎不产生影响, 但减少链转移剂用量时, 可明显增加三元共聚物的分子量. 聚合物分子量分布一般在 2~3 之间, 符合自由基聚合产物分子量分布的一般规律. 聚合物具有良好的显影性, 显影效果随着样品厚度的增加而增强.

**关键词** X 光显影聚合物; 聚甲基丙烯酸甲酯; 含糖聚合物; 三元共聚物

**中图分类号** O631; O632.2

**文献标识码** A

**文章编号** 0251-0790(2008)02-0425-05

近年来, 高分子材料因其良好的生物相容性、物理机械性能、可加工性和可降解性能等, 在现代医学中扮演着越来越重要的角色. 当作为医用植入材料时, 如果无法用仪器观察到植入物植入后的情况将会给后期治疗带来诸多困难, 这就要求植入材料具有显影性. X 光透视是临床上最为常用的和最经济的检测手段.

最初人们主要是通过直接添加重金属粉末、无机盐或含有电子云密度较高物质的有机化合物<sup>[1-3]</sup>来实现显影. 但添加这些物质存在一些缺点, 例如金属在人体内可能会析出, 从而引起毒性或者混合不均, 严重地影响了产物的性能. 因而人们开始尝试以共价键的形式合成可以通过 X 光显影的高分子医用材料<sup>[4]</sup>, 其中将含碘单体引入聚合物的研究最多. 目前合成的含碘 X 光显影的高分子材料有聚甲基丙烯酸酯类<sup>[5-19]</sup>、聚碳酸酯类<sup>[20]</sup>、聚氨酯类<sup>[21]</sup>、脂肪族聚酯类<sup>[4]</sup>及天然高分子改性材料等<sup>[22]</sup>. 其中含碘的聚甲基丙烯酸酯类 X 光显影的聚合物的研究更为引人注目. 该聚合物不仅可替代已商业化的, 但需要添加 BaSO<sub>4</sub> 等作为造影剂的骨水泥<sup>[6,9,10]</sup>, 而且在血管支架<sup>[12]</sup>及介入栓塞治疗方面<sup>[22]</sup>也具有潜在的应用前景.

糖聚合物通常是指在侧链或者端基上含有糖类化合物的一类合成聚合物. 由于糖环结构的独特生物学功能, 使糖聚合物在生物医学、药学及医疗等领域中有着广泛的用途, 例如用于药物控释载体、组织工程支架材料及艾滋病的治疗药剂等<sup>[23,24]</sup>.

本文将含碘和含糖的甲基丙烯酸酯单体与甲基丙烯酸甲酯进行本体共聚, 合成了一种新型的 X 光显影含糖三元聚合物, 并对其结构进行了表征, 同时考察了该共聚物的 X 光显影性能.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

2-碘苯甲酸, Fluka 产品; 甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA), 天津市化学试剂研究所产品, 使用前经减压蒸馏, 于 -20 °C 冷藏保存; 甲基丙烯酸甲酯(MMA), 北京化工厂产品, 使用前经减压蒸馏, 于 -20 °C 冷藏保存; 偶氮二异丁腈(AIBN), 北京化工厂产品, 使用前用乙醇重结晶; 巯基乙酸(TGA), 北京市旭东化工厂产品, 分析纯; 氯化亚砷(SOCl<sub>2</sub>), 北京化工厂产品; 三乙胺(TEA), 北京益利精细化学品有限公司生产; 四氢呋喃(THF), 广东汕头市西陇化工厂产品, 分析纯, 使用前用二苯甲酮为显色剂加钠回流纯化; 二氯甲烷(DCM), 北京化工厂产品, 分析纯, 使用前用 CaH<sub>2</sub> 蒸馏纯化; 乙醇、

石油醚、乙酸乙酯、氯仿和甲醇均为北京化工厂产品,分析纯。

Shimadzu IR Prestige-21 型红外光谱仪; Varian Mercury-plus 400 型核磁共振仪,以  $\text{CDCl}_3$  作溶剂,四甲基硅烷为内标; Waters 2414 型凝胶渗透色谱仪,以聚苯乙烯作标样, THF 为流动相,测量温度为  $35\text{ }^\circ\text{C}$ ,流量为  $1\text{ mL/min}$ ; Vario EL III 型元素分析仪; Bruker AXS: S4 EXPLORER 元素分析仪; Shimadzu IA-9SX 型医用 X 光透视机,额定电压  $100\text{ V}$ ,额定功率  $300\text{ W}$ ,测试高度  $1\text{ m}$ 。

## 1.2 单体合成

参照文献[14]方法合成 2-(2'-碘苯甲酰)-氧甲基丙烯酸乙酯(2-IEMA): 将  $2.5\text{ g}$  2-碘苯甲酸溶于  $30\text{ mL}$  无水 THF 中,室温下逐滴滴加  $2.4\text{ mL}$   $\text{SOCl}_2$ ,然后升温回流,  $1\text{ h}$  后除去溶剂,再加入  $30\text{ mL}$  无水二氯甲烷,待体系降至  $0\text{ }^\circ\text{C}$  后缓慢滴入  $10\text{ mL}$  无水二氯甲烷、 $1.3\text{ g}$  HEMA 和  $4.0\text{ g}$  TEA 的混合溶液,然后升温至室温,反应  $1\text{ h}$  后将体系再次降至  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ,缓慢加入去离子水,分液,并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液和饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液各洗涤 1 次,无水  $\text{MgSO}_4$  干燥。过滤除去溶剂,采用石油醚/乙酸乙酯(体积比 9:1)进行柱层析分离,产率为 75%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $1.94$  ( $-\text{COOCCH}_3 = \text{CH}_2$ ,  $3\text{H}$ , s),  $4.48 \sim 4.59$  ( $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{COO}-$ ,  $4\text{H}$ , t),  $5.58$  ( $-\text{COOCCH}_3 = \text{CHH}$ ,  $1\text{H}$ , s),  $6.15$  ( $-\text{COOCCH}_3 = \text{CHH}$ ,  $1\text{H}$ , s),  $7.12 \sim 7.98$  ( $-\text{COOPhI}$ ,  $4\text{H}$ , t)。元素分析实测值(% , 计算值): C  $43.47$  ( $43.36$ ), H  $3.71$  ( $3.64$ ), I  $37.89$  ( $35.24$ )。

甲基丙烯酸 2-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖氧)乙酯(AcGEMA)的合成: 先将混合均匀的  $60\text{ g}$  葡萄糖和  $48\text{ g}$  乙酸钠加入到  $300\text{ mL}$  乙酸酐中,升温至  $95\text{ }^\circ\text{C}$ ,反应  $4\text{ h}$ ,倒入冰水混合物中,产生白色沉淀,过滤,用水洗涤 3 次,乙醇重结晶 4 次,制得五乙酰基葡萄糖, m. p.  $132 \sim 134\text{ }^\circ\text{C}$  (理论值  $130 \sim 134\text{ }^\circ\text{C}$ ),产率 40%。在三口瓶中加入  $10\text{ g}$  五乙酰基葡萄糖、 $60\text{ mL}$  DCM 和  $4\text{ mL}$  HEMA,在冰水浴中通  $\text{N}_2$  气,并磁力搅拌。取新蒸好的  $16\text{ g}$  三氟化硼乙醚,于恒压滴液漏斗中缓慢滴加,反应  $2\text{ h}$  后升温至室温继续反应  $16\text{ h}$ ,用  $100\text{ mL}$  DCM 稀释后,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 4 次,用去离子水洗至上层水相为中性,加入无水硫酸钠干燥,过滤,除去溶剂后真空干燥,得无色粘稠状物质<sup>[24]</sup>。用石油醚/乙酸乙酯(体积比为 7:3)进行柱层析分离,产率为 80%。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ :  $1.94 \sim 2.19$  [ $\text{CH}_3\text{COO}-$ ,  $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}$ ,  $15\text{H}$ , m],  $4.11 \sim 4.58$  ( $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ , C5-H, C6-H,  $7\text{H}$ , m),  $4.56$  ( $-\text{Cl}-\text{H}$ ,  $1\text{H}$ , d),  $5.01 \sim 5.20$  (C2-H, C3-H, C4-H,  $3\text{H}$ , m),  $5.60 \sim 6.33$  [ $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}-$ ,  $2\text{H}$ , s]。元素分析实测值(% , 计算值): C  $51.48$  ( $52.17$ ), H  $6.43$  ( $6.13$ )。

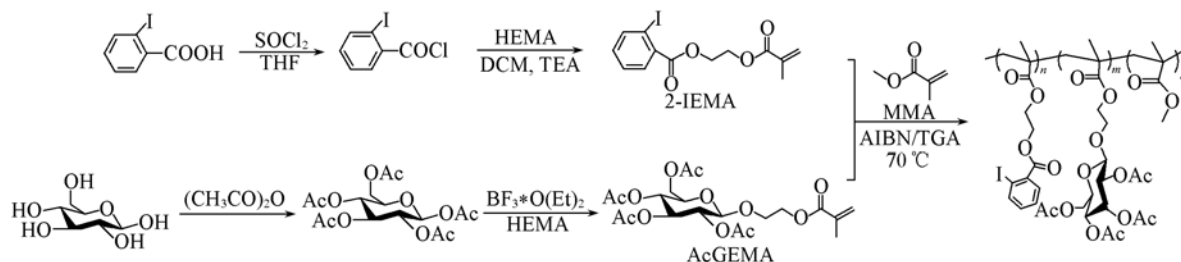
## 1.3 共聚物的合成

在  $25\text{ mL}$  单口烧瓶中加入一定量的 2-IEMA, AcGEMA, MMA, AIBN 和 TGA,混合均匀后,于  $70\text{ }^\circ\text{C}$  反应  $20\text{ h}$ ,得透明的固体聚合物。然后用氯仿溶解,甲醇沉淀,重复 3 次后将聚合物放入真空干燥箱中干燥。

## 2 结果与讨论

### 2.1 单体与共聚物的合成

单体 2-IEMA, AcGEMA 和共聚物的合成步骤见 Scheme 1。



Scheme 1 Synthetic strategy for 2-IEMA, AcGEMA and their terpolymers

通过 2-碘苯甲酰氯与甲基丙烯酸羟乙酯的酯化反应合成 2-IEMA。采用氟苷给体法合成 AcGEMA,用三氟化硼乙醚作为促进剂使 1 位上乙酰基保护的羟基选择性地与 HEMA 形成醚键。于  $70\text{ }^\circ\text{C}$  由 AIBN

引发自由基本体聚合. 为了防止聚合物的分子量过大, 并避免发生因高分子链之间的偶联反应而产生的交联, 在反应体系中加入 TGA 作为链转移剂. 聚合反应条件和单体投料摩尔比的变化对三种单体的本体共聚反应的影响见表 1.

**Table 1** Effects of reaction conditions and varying feed ratios on the bulk terpolymerization of 2-IEMA, AcGEMA and MMA \*

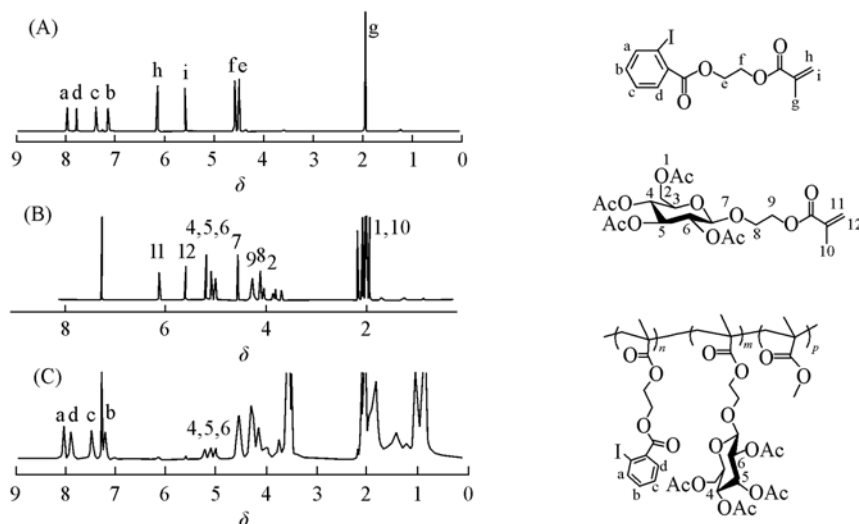
Sample	$x(\text{AIBN})(\%)$	$x(\text{TGA})(\%)$	$n(2\text{-IEMA}):$		Yield(%)
			$n(\text{AcGEMA}):n(\text{MMA})$	$n(2\text{-IEMA}):n(\text{AcGEMA}):$ $n(\text{MMA})(^1\text{H NMR})$	
1	1	0.50	20:5:75	26:7:67	80
2	1	0.50	20:10:70	25:10:65	85
3	1	0.50	20:15:65	30:14:56	88
4	1	0.25	20:15:65	28:10:62	66
5	1	0.75	20:15:65	27:10:63	70
6	1	1.00	20:15:65	30:20:50	85

\* Reaction temperature 70 °C; reaction time 20 h.

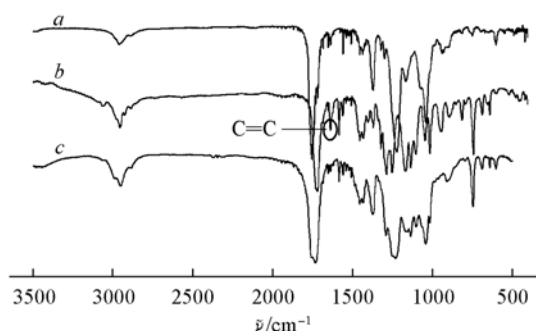
## 2.2 共聚物的表征

图 1 为单体和共聚物的 FTIR 谱图. 其中 2888 ~ 2992  $\text{cm}^{-1}$  处是甲基和亚甲基的伸缩振动吸收峰, 1726  $\text{cm}^{-1}$  处为羰基特征吸收峰, 1640  $\text{cm}^{-1}$  归属于苯环的特征吸收峰, 740  $\text{cm}^{-1}$  则为 C—I 键的特征吸收峰. 另外, 比较单体和共聚物的红外光谱图, 可以发现双键的特征吸收峰消失, 而且随着双键的打开, 可以看到羰基特征吸收峰发生了一定的位移, 说明单体发生了聚合反应.

图 2 为单体和共聚物的  $^1\text{H NMR}$  谱. 由图 2 可见, 原来归属于 2-IEMA 和 AcGEMA 的双键峰(h, i 和 11, 12)消失, 说明发生聚合反应. 在  $\delta$  7.00 以上的位置可以找到原 2-IEMA 中苯环上的 4 个 H, AcGEMA 的葡萄糖环上的不与 O 相连的碳上的 3 个 H 出现在  $\delta$  5.00 ~ 5.23 处, 在  $\delta$  4.30 ~ 4.50 处对应 2-IEMA 靠近苯环的 2 个亚甲基上的 4 个 H 和 AcGEMA 上与非糖环酯基相联的 2 个 H,  $\delta$  4.10 处的峰归属于 AcGEMA 靠近糖环的亚甲基上的 2 个 H, 在  $\delta$  4.00 处的峰是 AcGEMA 葡萄糖环上与 2 个氧原子相连的碳上的 H,  $\delta$  3.75 处的峰为 AcGEMA 葡萄糖 C5 上 2 个亚甲基氢的共振峰,  $\delta$  3.58 处的强峰 d 对应甲基丙烯酸甲酯中甲基上的氢,  $\delta$  2.00 ~ 2.10 为 AcGEMA 葡萄糖酰基保护的 H. 由此可见, 3 种单体成功地实现了共聚.



**Fig. 2**  $^1\text{H NMR}$  spectra of 2-IEMA (A), AcGEMA (B) and terpolymer 6 (C)



**Fig. 1** FTIR spectra of AcGEMA (a), 2-IEMA (b) and terpolymer-6 (c)

选取  $\delta$  7.20 处 2-IEMA 苯环上 H 的积分面积 ( $A_{7.20}$ )、 $\delta$  5.00 处 AcGEMA 糖环上的 H 的积分面积 ( $A_{5.00}$ ) 和  $\delta$  3.58 处 MMA 上与 O 相连的  $\text{CH}_3$  的峰的积分面积 ( $A_{3.58}$ ), 根据  $n(2\text{-IEMA}):n(\text{AcGEMA}):n(\text{MMA}) = A_{7.20}:A_{5.00}:A_{3.58}/3$  可以计算出各单体的实际上的链比, 结果列于表 1. 可以看出, 共聚物中 MMA 结构单元的上链比普遍低于投料比, 而 2-IEMA 的上链比普遍高于投料比. 这可能是由于 2-IEMA, AcGEMA 和 MMA 三者的竞聚率 ( $r$ ) 不同所致. Kraft 等<sup>[13]</sup> 发现, 当 2-IEMA 与 MMA 发生共聚时,  $r_{2\text{-IEMA}} = 0.54 \pm 0.12$ ,  $r_{\text{MMA}} = 0.67 \pm 0.06$ .

GPC 的分析结果见表 2. 在链转移剂用量一定的情况下, 改变单体比配对最终聚合物的分子量及分子量分布基本没有影响,

由表 2 可见, 减少链转移剂巯基乙酸的含量, 聚合物的数均分子量明显增大, 即巯基乙酸的用量的变化可以起到调控聚合物分子量的作用. 另外, 所得到的三元共聚物的分子量几乎都为对称的单峰分布, 说明 2-IEMA, AcGEMA 和 MMA 三种乙烯基单体在 AIBN 的引发下聚合得到的是三元共聚物, 而不是三种均聚物的混合物. 分子量分布一般在 2~3 之间, 符合自由基聚合产物分子量分布的一般规律.

Table 2 GPC results of terpolymer

Sample	$n(2\text{-IEMA}):n(\text{AcGEMA}):n(\text{MMA})$	$M_n$	$M_w$	$M_w/M_n$
1	20:5:75	23800	50600	2.13
2	20:10:70	28400	71900	2.53
3	20:15:65	24500	70400	2.88
4	20:15:65	47500	108200	2.27
5	20:15:65	23500	53000	2.29
6	20:15:65	20300	47500	2.34

### 2.3 显影性测试

将样品制成一定厚度的膜片进行显影性测试, 结果如图 3 所示. 图 3(A) 中 a 和 b 为样品 3 的共聚物, 样品厚度分别为 2.75 mm 和 1.49 mm, c 为 PMMA 均聚物, 样品厚度为 1.46 mm.

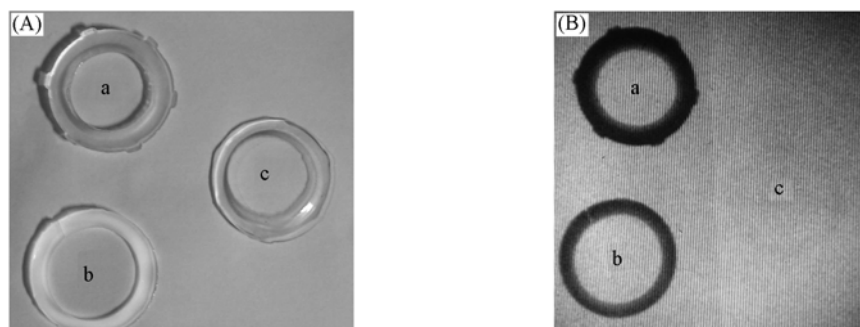


Fig. 3 Optical images (A) of terpolymer (a, b) and PMMA (c) and their X-ray photographs (B)

Sample thickness: 2.75 mm (a); 1.49 mm (b); 1.46 mm (c).

由图 3(B) 可清楚地看出, 三元共聚物 b 和 PMMA 样品在厚度相近的情况下, 几乎看不到 PMMA 的存在, 而共聚物却清晰可见. 对于更厚的三元共聚物样品 a, 其显影效果比样品 b 更显著, 说明随着厚度的增加, 显影效果也随之增强.

本文中 2-IEMA 的理论引入率只有 20%, 所合成的聚合物在 X 光下具有良好的显影性. 因此, 进一步增加碘的含量, 可以得到在更薄的厚度下显影效果更明显的聚合物, 此项研究工作正在进行中.

## 3 结 论

采用自基本体聚合方法合成了一种新型的 X 光显影的含糖三元共聚物, 该共聚物的数均分子量一般大于 20000, 分子量分布在 2~3 之间. 在链转移剂用量一定的情况下, 改变单体比例对聚合物的分子量以及分子量分布基本上没有影响. 但减少巯基乙酸的含量, 聚合物的数均分子量明显增大. 该聚合物具有良好的显影性, 显影效果随着样品厚度的增加而增强.

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Jayakrishnan A. , Thanoo B. C. . Biomaterials[J] , 1990 , **11** : 477—481
- [ 2 ] Thanoo B. C. , Sunny M. C. , Jayakrishnan A. . Biomaterials[J] , 1991 , **12** : 525—528
- [ 3 ] Thanoo B. C. , Sunny M. C. , Jayakrishnan A. . J. Appl. Biomat. [J] , 1991 , **2** : 67—72
- [ 4 ] Nottelet B. . Biomaterials[J] , 2006 , **27** : 4948—4954
- [ 5 ] Catharina S. J. . Biomaterials[J] , 2004 , **25** : 2657—2667
- [ 6 ] Artola A. , Gurruchaga M. . Biomaterials[J] , 2003 , **24** : 4071—4080
- [ 7 ] Boelen E. . Biomaterials[J] , 2005 , **26** : 6674—6683
- [ 8 ] Saralidze K. . Biomacromolecules[J] , 2003 , **4** : 793—798
- [ 9 ] Davy K. W. M. , Anseau M. R. . Journal of Dentistry[J] , 1997 , **25** : 499—505
- [ 10 ] Davy K. W. M. , Anseau M. R. . Polymer International[J] , 1997 , **43** : 143—154
- [ 11 ] Catharina S. J. . Journal of Biomedical Materials Research[J] , 1994 , **28** : 1259—1266
- [ 12 ] Benzina A. . Journal of Biomedical Materials Research[J] , 1996 , **32**(3) : 459—466
- [ 13 ] Kruft M. A. B. , Koole L. H. . Macromolecules[J] , 1996 , **29** : 5513—5519
- [ 14 ] Kruft M. A. B. , Abderazak B. , Ron B. . Biomaterials[J] , 1996 , **17** : 1803—1812
- [ 15 ] Aldenhoffa Y. B. J. , Kruft M. A. B. , Pijpers A. P. . Biomaterials[J] , 2002 , **23** : 881—886
- [ 16 ] Koole L. H. . Radiopaque Polymers and Methods for Preparation Thereof, US 6040408[P] , 2000
- [ 17 ] Saralidze K. , Knetsch M. L. W. , Catharina S. . J. Biomacromolecules[J] , 2006 , **7** : 2991—2996
- [ 18 ] Catharina S. J. , Bulstra S. K. , Knetsch M. L. W. , *et al.* . Journal of Biomedical Materials Research, Part B: Applied Biomaterials [J] , 2007 , **80B** : 339—344
- [ 19 ] Saralidze K. , Catharina S. J. , Koole L. H. . Biomaterials[J] , 2007 , **28** : 2457—2464
- [ 20 ] Kohn J. B. , Bolikal D. , Pesnell A. D. , *et al.* . Radiopaque Polymeric Stents, US 20060034769A1[P] , 2006
- [ 21 ] Nirmala R. . J. Biomaterials[J] , 2006 , **27** : 160—166
- [ 22 ] Mottu F. , Rufenacht D. A. , Laurent A. , *et al.* . Biomaterials[J] , 2002 , **23** : 121—131
- [ 23 ] Ladmiral V. , Melia E. , Haddleton D. M. . European Polymer Journal[J] , 2004 , **40** : 431—449
- [ 24 ] You Liang-chen, Lu Feng-zhu, Li Zi-chen, *et al.* . Macromolecules[J] , 2003 , **36**(1) : 1—4

## Preparation and Characterization of a Kind of New Radiopaque Sugar-containing Terpolymers

WANG Xiang, GENG Xue, YE Lin, ZHANG Ai-Ying, FENG Zeng-Guo\*

(School of Materials Science and Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

**Abstract** A kind of new radiopaque sugar-containing terpolymers of poly[2-(2-triiodobenzoyl) oxoethyl methacrylate-co-2-(2',3',4',6'-tetra-O-acetyl- $\beta$ -D-glucopyranosyloxy) ethyl methacrylate-co-methyl methacrylate] were synthesized *via* the radical terpolymerization in bulk. A study was carried out towards the effect of changing the monomer feed ratio and the content of the chain transfer agent on the molecular weight and molecular weight distribution of the terpolymers. Their detail chemical composition and structure were characterized *via* FTIR,  $^1\text{H}$  NMR and GPC analyses. The feed ratio change shows a little effect on the terpolymer molecular weight, while the decrease of the content of the chain transfer agent obviously increases its molecular weight. The molecular weight distribution is in a range of 2 to 3, in agreement with the radical polymerization principle. The resulting terpolymers indeed possessed the radiopacity altered with the sample thickness.

**Keywords** Radiopaque polymer; Poly(methyl methacrylate); Sugar-containing polymer; Terpolymer

(Ed. : W, Z)