

·研究简报·

侧链含羟基聚(D,L-丙交酯-co-碳酸酯)的合成与表征*

毛静¹ 郭颖志² 夏宇正¹ 顾忠伟^{3**}

(¹北京化工大学材料科学与工程学院 北京 100029) (²国家人口计生委科学技术研究所 北京 100081)

(³国家生物医学材料工程技术研究中心(四川大学) 成都 610064)

关键词 聚(D,L-丙交酯-co-碳酸酯), 功能化, 生物材料

聚乳酸(PLA)具有良好的生物相容性及可生物降解性,是适用于组织工程及药物释放系统的聚酯材料,一直是生物医用材料领域中研究的热点之一^[1,2].但由于这类聚酯材料是疏水性的,因而存在多肽、蛋白质药物包覆量太低,控释系统制备过程及存放过程中易于失活及药物释放过程难于控制等问题.同时,由于缺乏活性功能性基团,不利于诸如抗体等靶向基团的引入.此外,这类聚酯材料的分子结构决定了其在体内降解时,使局部组织酸度升高而引起炎症.

生物降解聚碳酸酯是另一类重要的聚酯材料,具有良好的生物相容性和物理机械性能,降解后生成二氧化碳和二元醇(酚),从而消除了局部组织因pH值降低引起的炎症.而且,也可以通过多种途径引入不同类型的功能化侧基,对材料进行改性^[3-5].利用环状内酯与含功能侧基的环状碳酸酯进行开环共聚是生物可降解聚酯中引入功能基团的有效途径之一.Gross等^[6]利用呋喃糖衍生物的环状碳酸酯与L-丙交酯(L-LA)共聚可在聚酯主链引入糖单元,共聚物经过CF₃COOH/H₂O处理得到侧链含有羟基的共聚物.含双键的环状碳酸酯单体与L-LA共聚可在聚合物侧链引入双键,经氧化使其进一步功能化^[7].本文通过含功能基团的六元环状碳酸酯与丙交酯共聚,经催化氢化反应,得到侧链含双羟基的丙交酯/碳酸酯共聚物.

1 试剂与仪器

季戊四醇(化学纯,北京金龙化学试剂有限公司),苯甲醛(分析纯,北京旭东化工厂),氯甲酸乙

酯(化学纯,中国医药上海化学试剂公司,用前蒸馏纯化),辛酸亚锡(分析纯,美国Aldrich公司,配成1 mg/mL的无水甲苯溶液),三异丙醇铝(分析纯,美国Aldrich公司,配成1 mg/mL的无水甲苯溶液),四氢呋喃(分析纯,北京化学试剂公司,用钠丝回流后在氮气保护下蒸馏),甲苯(分析纯,北京化学试剂公司),D,L-LA(实验室合成,经乙酸乙酯多次结晶及减压升华纯化),Pd-C(10%,北京化学试剂公司),三乙胺(分析纯,北京化学试剂公司,用邻苯二甲酸酐回流,氢化钙干燥,蒸馏);元素分析(EA),采用Elementar Vario EL型元素分析仪;Waters150-C凝胶渗透色谱仪(GPC),THF为流动相,流速1 mL/min,柱温30℃,单分散聚苯乙烯(PSt)作标样;核磁分析(¹H-NMR),采用瑞士Bruker公司生产的ARX-400型超导核磁共振波谱仪进行测试,内标为TMS,测试温度为室温,300 MHz.

2 含功能侧基碳酸酯与D,L-丙交酯共聚物的制备

本文以季戊四醇、苯甲醛和氯甲酸乙酯等为原料,制备了含潜功能基团的六元环状碳酸酯,然后与D,L-丙交酯共聚,经催化加氢脱除保护基团,制得含功能侧基的丙交酯/碳酸酯的共聚物,合成路线如图1所示.

2.1 2-苯基-5,5-双羟甲基-1,3-二噁烷的制备

根据羟醛缩合反应,将季戊四醇溶于水中,先后加入等摩尔的苯甲醛和少量的浓盐酸,室温下剧烈搅拌5 h后,静置,抽滤得到白色固体产物依次用弱碱性碳酸钠溶液和蒸馏水洗涤多次,再用甲

* 2005-05-15 收稿,2005-05-24 修稿;国家重点基础研究发展计划(973 计划)(项目号 2005CB623903),国家自然科学基金(基金号 20374017)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: zwgu@scu.edu.cn

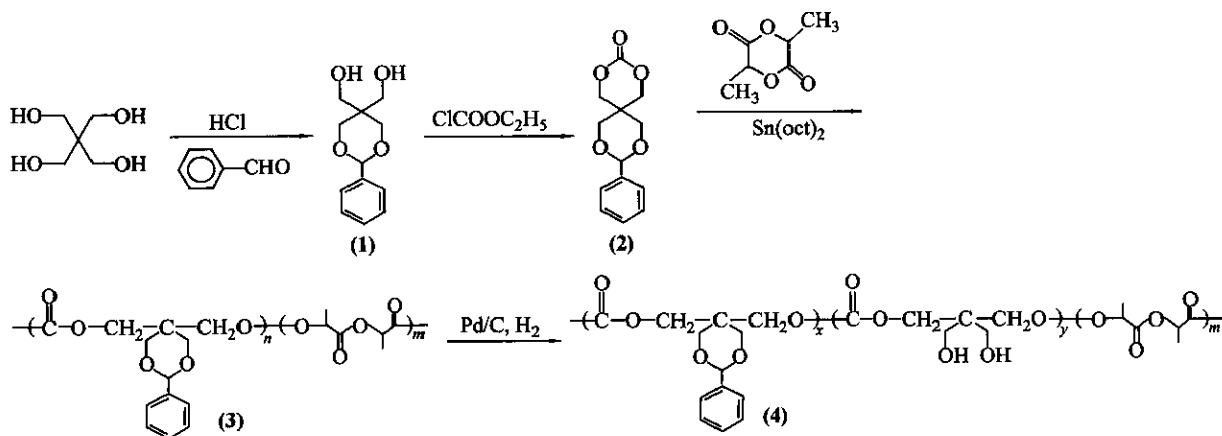


Fig. 1 Synthetic outline of poly(*D, L*-lactide-co-cyclic carbonate)s with pendant hydroxyl groups

苯溶液重结晶,得到 2-苯基-5,5-双羟甲基-1,3-二噁烷,即化合物(1).产率为 80%.熔点为 133℃,与文献值^[8] 134 ~ 135℃相近.¹H-NMR(*d*-DMSO): 3.25 (d, 2H, axial exocyclic CH₂), 3.67 (d, 2H, equatorial exocyclic CH₂), 3.77 (d, 2H, C4,6 axial H), 3.89 (d, 2H, C4,6 equatorial H), 4.53 (t, 1H, axial OH), 4.61 (t, 1H, equatorial OH), 5.40 (s, 1H, benzylic H), 7.34 ~ 7.42 (m, 5H, aryl H).

2.2 9-苯基-2,4,8,10-四氧螺[5,5]十一烷-3-酮的制备 参照文献[9,10]的方法合成 9-苯基-2,4,8,10-四氧螺[5,5]十一烷-3-酮,即化合物(2),粗产物用干燥的四氢呋喃结晶,得到白色针状固体.产率为 68%.熔点为 170 ~ 171℃.¹H-NMR(CDCl₃, δ): 3.85 (d, 2H, C7,11 axial H), 4.07 (s, 2H, C1 axial H), 4.19 (d, 2H, C7,11 equatorial H), 4.68 (s, 2H, C5 equatorial H), 5.49 (s, 1H, benzylic H), 7.25 ~ 7.47 (m, 5H, aryl H).元素分析(C₁₃H₁₄O₅):计算值(%),C 62.39, H 5.64;实测值(%),C 62.26, H 5.67.

2.3 丙交酯与碳酸酯共聚物的制备 在干燥的聚合管中加入 9-苯基-2,4,8,10-四氧螺^[5,5]十一烷-3-酮、D, L-丙交酯、异辛酸亚锡的无水甲苯溶液以及搅拌磁子.将聚合管抽真空后,通入氮气再继续抽真空,反复几次后,封管,将封好的聚合管放入 140℃油浴中反应 16 h.所得的产物用三氯甲烷溶解,再用石油醚沉淀,得到聚合物(3)在常温下真空干燥.

2.4 亚苄基缩醛基的脱保护反应 将丙交酯与碳酸酯的共聚物 0.3 g 溶于 30 mL 甲醇与四氢呋喃的混合溶剂中,加入 0.03 g 10% Pd-C,在常压

常温下通氢气,反应 48 h,滤除催化剂,蒸干溶剂,将产物用乙醚多次洗涤,然后在 40℃下真空干燥,得到含功能性侧基的丙交酯/碳酸酯共聚物(4).

3 影响丙交酯/碳酸酯的共聚反应的因素

3.1 催化剂的影响 在本文实验中尝试用三异丙醇铝作为开环共聚反应的催化剂,但是在沉淀的时候只能得到极少量的聚合物,通过 GPC 测定其分子量,数均分子量一般只有 1000 左右,其催化效果明显不如辛酸亚锡.同时由于辛酸亚锡是通过美国食品药品监督管理局(FDA)检验,对人体无毒副作用的催化剂,因此本文选择辛酸亚锡为聚合反应的催化剂.

3.2 单体和催化剂摩尔比的影响 随着单体和催化剂摩尔比的增加,共聚物的数均分子量升高,分子量分布变窄,如表 1 所示.

Table 1 Dependence of molecular weight on catalyst content variation^a

Entry	[M]/[I] ^b	Yield (%)	$M_n^c \times 10^{-4}$	$M_w^c \times 10^{-4}$	M_w/M_n^c
1	100	62	0.2	0.7	2.98
2	300	63	0.8	2.1	2.67
3	600	73	2.1	4.4	2.13
4	1000	78	4.2	8.1	1.94

^a Polymerization temperature: 140℃, in bulk, mole ratio of D, L-LA to cyclic carbonate is 10, 16 h; ^b Mole ratio of monomer to initiator;

^c Determined by GPC measurement

3.3 反应时间的影响 反应时间的选取对于聚合反应很重要,反应时间较短时,单体还未能完全发生聚合反应,使得聚合物的产率较低,反应时间过长时,虽然聚合物产率得到一定程度的提高,但聚合物可能发生热降解导致分子量的降低,分子量分布也会变宽^[11,12].表 2 列出了不同聚合时间对丙交酯/碳酸酯共聚的影响结果.从表中可以

看出,16 h 为比较合适的聚合时间,聚合物的数均分子量达到 4.2×10^4 。

Table 2 Dependence of molecular weight on polymerization time variation^a

Entry	Time (h)	Yield (%)	$M_n^b \times 10^{-4}$	$M_w^b \times 10^{-4}$	M_w/M_n^b
1	4	54	0.2	0.4	1.76
2	8	60	0.6	1.1	1.82
3	12	72	3.3	6.3	1.90
4	16	78	4.2	8.1	1.94
5	24	81	0.5	1.1	2.32

^a Polymerization temperature: 140°C, in bulk, mole ratio of D,L-LA to cyclic carbonate is 10, mole ratio of monomer to initiator is 1000;

^b Determined by GPC measurement

4 亚苄基缩醛保护基团的脱除

本文尝试了 3 种亚苄基缩醛保护基团的脱除方法,即弱酸性条件下回流、碘的甲醇溶液的回流以及催化加氢法.通过¹H-NMR 检测发现前两种

方法基本不能脱除保护基团;而催化加氢法能有效脱除亚苄基缩醛基,但是不能完全脱除,这可能是由于侧链中引入大的刚性基团,聚合物链在溶剂中不易舒展的原因.图 2 为经催化加氢后丙交酯/碳酸酯共聚物的¹H-NMR 图(CDCl₃ 为溶剂),各峰的归属已标于图中.通过¹H-NMR 峰面积积分值计算,脱保护前后聚合物的分子量基本不变,说明脱保护过程中聚合物主链没有明显断裂.相较于未脱保护前的丙交酯/碳酸酯共聚物的¹H-NMR 图, $\delta = 7.2 \sim 7.5$ 处的苯环上氢的相对积分面积明显降低,同时在 $\delta = 2.1$ 处出现了羟基峰,以及在 $\delta = 3.6$ 处出现了与羟基相连的亚甲基峰,这说明经催化加氢反应后,亚苄基缩醛基部分脱除,使得丙交酯/碳酸酯共聚物含有侧羟基.通过峰面积积分值计算,推断出 48% 的亚苄基缩醛基脱除.

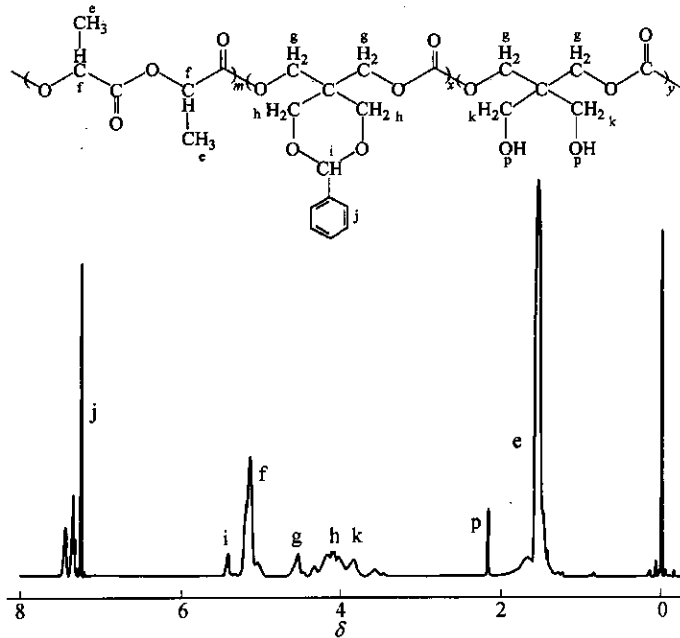


Fig. 2 ¹H-NMR spectrum of poly(lactide-co-cyclic carbonate)s with hydroxyl pendant functional groups

综上所述,通过制备含潜功能基团的六元环状碳酸酯,将其与 D,L-丙交酯共聚,用催化加氢的方法能有效脱除保护基团,可得到侧链含有双羟基的碳酸酯与丙交酯的共聚物.由于在聚合物

的侧链引入了羟基,不仅改善了此类聚酯材料的亲水性,而且方便了靶向基团的引入,拓宽了其在药物控释领域的应用.

REFERENCES

- 1 Holy C E, Cheng C, Davies J E, Shoichet M S. *Biomaterials*, 2001, 22: 25 ~ 31
- 2 Lu L C, Peter S J, Lyman M D, Lai H L, Leite S M, Tamada J A, Uyama S, Vacanti J P, Langer R, Mikos A G. *Biomaterials*, 2000, 21(8): 1837 ~ 1845
- 3 Talal F A, Kirpal S B. *Macromolecules*, 1999, 32(20): 6536 ~ 6540

- 4 Yang J, Hao Q H, Liu X Y, Ba C Y, Cao A M. *Biomaterials*, 2004, 5(1): 209 ~ 218
- 5 Takeshi E, Keiichiro K, Bungo O. *Macromolecules*, 2005, 38(20): 8177 ~ 8128
- 6 Chen X H, Gross R A. *Macromolecules*, 1999, 32: 308 ~ 314
- 7 Chen X H, Mccarthy S P, Gross R A. *Macromolecules*, 1998, 31: 662 ~ 668
- 8 Liu Zhilan (刘芝兰), Zhang Jianmin (张健民), Zhuo Renxi (卓仁禧). *Chemical Journal of Chinese Universities (高等学校化学学报)*, 2003, 24(9): 1730 ~ 1732
- 9 Chen X H, Mccarthy S P, Gross R A. *Journal of Applied Polymer Science*, 1998, 67: 547 ~ 556
- 10 Vandenberg E J, Dong T. *Macromolecules*, 1999, 32(11): 3613 ~ 3619
- 11 Degee P, Dubois P, Jerome R. *Macromol Chem Phys*, 1997, 198: 1985 ~ 1995
- 12 Jamshidi K, Hyon S H, Ikada Y. *Polymer*, 1988, 29: 2229 ~ 2234

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLY(D, L-LACTIDE-*co*-CYCLIC CARBONATE)S WITH HYDROXYL PENDANT FUNCTIONAL GROUPS

MAO Jing¹, GUO Yingzhi², XIA Yuzheng¹, GU Zhongwei³

(¹ *Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029*) (² *National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081*)

(³ *National Engineering Research Center for Biomaterials, Chengdu 610064*)

Abstract A six-member cyclic carbonate with protected functional groups was synthesized from tetramethylolmethane, benzaldehyde and ethyl chloroformate. Copolymerization of D, L-lactide with cyclic carbonate was carried out through conventional ring-opening polymerization using Sn(Oct)₂ as the catalyst. The effects of different catalysts, polymerization time and monomer-to-catalyst molar ratio on the molecular weight were investigated. The methods of removing protected groups were studied. Results showed the protected groups were effectively removed *via* catalytic hydrogenation. Poly(D, L-lactide-*co*-cyclic carbonate)s with hydroxyl pendant functional groups was obtained.

Key words Poly(D, L-lactide-*co*-cyclic carbonate)s, Functionalization, Biomaterials