

4-苄氧甲基-1,3-二氧戊环-2-酮及其聚合物的合成*

何 炜¹ 潘怀忠² 陈先丽² 夏宇正¹ 顾忠伟^{2**}

(¹ 北京化工大学可控化学反应科学与技术基础教育部重点实验室 北京 100029)

(² 国家人口计生委科学技术研究所 北京 100081)

摘 要 以苯甲醇、3-氯-1,2-丙二醇和固体光气等为原料,制备了一种五元环状碳酸酯 4-苄氧甲基-1,3-二氧戊环-2-酮(BPC),并用 IR、¹H-NMR、¹³C-NMR、MS、元素分析对其进行了表征.在辛酸亚锡作用下制备了 BPC 均聚物及其与 DL-丙交酯(DL-LA)的共聚物,并进行了表征.结果表明,BPC 可均聚也可与 DL-LA 共聚,为改善传统的生物降解型脂肪族聚酯的亲水性及在可降解聚合物中引入反应性基团提供了新的途径.

关键词 五元环状碳酸酯,辛酸亚锡,开环聚合,含羟基共聚物

目前的口服及注射给药方式造成了血药浓度的波动性,血药浓度在峰值时有可能产生副作用,在低谷时药效可能很低或无效.药物也不具选择性,其在病灶部位达到有效浓度时有可能损害其它正常组织或器官.用由生物降解高分子材料制备的药物控释体系通过控制药物释放速率来维持血药浓度,可达到减少副反应,延长药物作用时间,提高药效的目的.另外,随着生命科学的发展,出现了许多多肽蛋白类药物,具有很多小分子药物不具备的优点,但它们的稳定性差.用由生物降解高分子材料制备的药物传送系统是提高这类药物稳定性和药效的较好的方法.目前常用的生物降解高分子材料为聚乳酸、聚乙醇酸、聚己内酯及它们的共聚物等,由于其固有的疏水性,对多肽及蛋白等亲水性药物的载药量不高,并难以进一步引入靶向基团.本文用较为便宜的原料非常方便地合成了一种含保护羟基的五元环状碳酸酯^[1-5],文献上常见的用于制备脂肪族碳酸酯的单体绝大多数为六元环状碳酸酯^[3],而五元环状碳酸酯报道则很少见^[4,5]. Holý^[6]报道了五元环状碳酸酯 4-苄氧甲基-1,3-二氧戊环-2-酮(BPC)的合成,其是用丙酮保护的甘油和苄基氯及碳酸二乙酯等为原料,经保护和脱保护多步反应制得的,但未给出较为详细的表征数据.本文合成的五元环状碳酸酯可与丙交酯等共聚而方便地将羟基引入生物降解聚酯材料,以提高聚酯材料的亲水性.

1 实验部分

1.1 主要原料和试剂

3-氯-1,2-丙二醇(98%, Aldrich 公司);二(三氯甲基)碳酸酯(固体光气, BTC, 海宁中联化学有限公司, 99%); DL-乳酸(85%, 天津化学试剂一厂);苯甲醇(化学纯, 北京益利精细化学品有限公司),用 CaH₂ 回流 4 h 以上减压蒸出后使用;氧化锌(分析纯, 天津化学试剂有限公司);乙酸乙酯(分析纯, 北京益利精细化学品有限公司);N, N-二甲基甲酰胺(分析纯, 北京益利精细化学品有限公司),用 P₂O₅ 干燥后减压蒸馏纯化;三氯甲烷(分析纯, 北京化工厂).其它试剂均为分析纯试剂,用常规方法精制后使用.

1.2 仪器

IR 采用 Nicolet Nexus FT-IR670 型傅立叶变换红外光谱仪, KBr 压片法测定; NMR 采用 Bruker ARX400 型超导核磁共振波谱仪, 内标 TMS, 溶剂 CDCl₃; MS 采用 Micromass ZAB-HS 型双聚焦高分辨有机质谱仪, EI 源;元素分析, 采用 Elementar Vario EL 型元素分析仪;分子量采用 Waters 150-C 凝胶渗透色谱仪, 以 THF 为流动相测定, 流速 1 mL/min, 柱温 30℃; DSC 采用 Dupont 1090B 型热分析仪测定, 升温速率 10 K/min;亲水性采用 Data Physics OCA20 视频光学接触角测量仪, 测定时间 3 s.

* 2005-01-14 收稿, 2005-02-20 修稿;国家重点基础研究发展规划(973 计划)资助项目(项目号 G1999064700);

** 通讯联系人, Email: zgwu@scu.edu.cn; 现在国家生物医学材料工程技术研究中心, 四川大学, 成都, 610064

1.3 4-苄氧甲基-1,3-二氧戊环-2-酮

合成路线如图 1 所示.

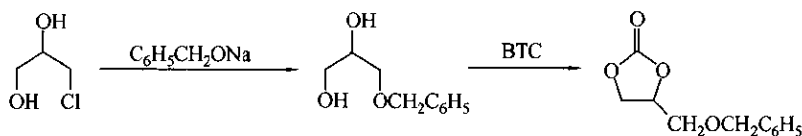


Fig. 1 Synthetic scheme for the preparation of BPC

下加入 6.1 g 金属钠,逐渐加热至 100 °C.待金属钠反应完全后,缓慢滴入 17.1 mL 3-氯-1,2-丙二醇,滴加完毕保温 4 h 后冷却至室温.以大量蒸馏水洗至中性,加入适量的无水硫酸镁干燥后,减压蒸馏 152 °C/90 Pa,得产物 31.2 g,产率 85.5%.

1.3.2 4-苄氧甲基-1,3-二氧戊环-2-酮(BPC)

将 31.2 g 1-苄氧甲基-2,3-丙二醇放入 500 mL 四口瓶中,加入 200 mL 氯仿和 0.85 g DMF,搅拌下于 0 °C 缓慢滴加含 17.0 g 固体光气的 100 mL 氯仿溶液.滴加完毕后,于室温下继续反应 4 h.减压蒸馏 171 °C/20 Pa(与文献值^[6]一致),得产物 33.5 g,产率 94.1%.元素分析: C 63.12%, H 5.85%, 计算值: C 63.45%, H 5.81%.

1.4 BPC 均聚物

在干燥的聚合管中加入一定量的 BPC,在氮气保护下注入一定量辛酸亚锡的甲苯溶液,抽去溶剂后真空封管,置于油浴聚合,聚合反应完成后经乙酸乙酯溶解,甲醇沉淀,反复 3~4 次,真空干燥,得白色粉末状聚合物.

1.5 BPC 与 DL-丙交酯的共聚物

DL-LA 按文献^[7,8]方法合成,乙酸乙酯重结晶数次后,减压升华.把一定量的 BPC 和 DL-LA 装入干燥的聚合管中,在氮气保护下注入一定量辛酸亚锡的甲苯溶液,抽去溶剂后置于油浴聚合,聚合反应完成后按 1.4 节的步骤处理.

1.6 保护基的脱除^[9]

将共聚物溶解于四氢呋喃/甲醇 = 4/1(体积比)的混合溶剂中,加入 10% Pd/C 为催化剂,室温下常压反应 24 h.反应完毕后过滤除去催化剂并将滤液浓缩,用乙醚沉淀出聚合物,真空干燥.

2 结果与讨论

2.1 单体合成

本文以较为便宜的原料非常方便地合成了含保护羟基的五元环状碳酸酯,单体的合成仅两步反应.首先 3-氯-1,2-丙二醇与苯甲醇钠反应生成

1.3.1 1-苄氧甲基-2,3-丙二醇 将 200 mL 苯甲醇置于 500 mL 四口瓶中,在氮气保护以及搅拌

1-苄氧甲基-2,3-丙二醇,然后与较为安全的固体光气反应而生成单体 4-苄氧甲基-1,3-二氧戊环-2-酮 (3-benzyloxy-1,2-propanediolcyclic carbonate, BPC),生成的单体可通过简单的减压蒸馏进行纯化.

图 2 为 BPC 的 ¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 谱图,各峰的归属已标于图中.图 3 为 BPC 的质谱,其分子离子峰的荷质比 $m/z = 208$,结合化合物的元素分析结果,可确证实验所得化合物 BPC 的结构.

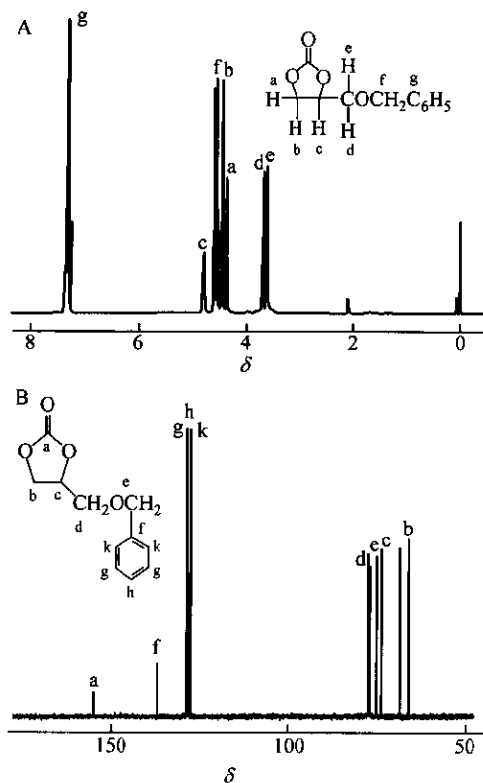


Fig. 2 ¹H-NMR (a) and ¹³C-NMR (b) spectra of BPC

2.2 聚合物的合成与表征

五元环状碳酸酯可用 KOH, NaOH, 辛酸亚锡等催化而聚合.本文以辛酸亚锡等作催化剂,在不同温度下催化 BPC 开环聚合及与 DL-LA 共聚合.

图 4(a)和(b)分别为 P(DL-LA)和 BPC 与 DL-LA 共聚物的 FT-IR 谱图,图 4(a)在 1750 cm⁻¹有

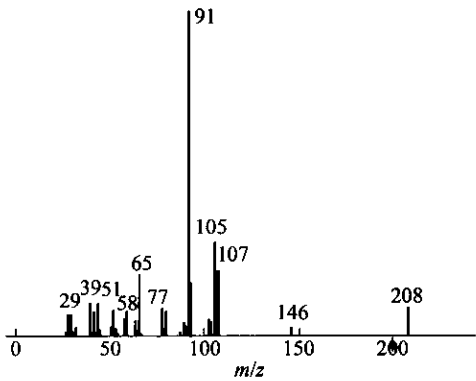


Fig.3 Mass spectrum of BPC

一强吸收峰,此为 PLA 的酯键吸收峰,图 4(b)在 1750 cm^{-1} 处也有一强吸收峰,并且在 1597 cm^{-1} 处有一吸收峰,此为聚碳酸酯的羰基吸收峰,因此图 4(b)可能为 BPC 与 DL-LA 的共聚物.本文所得的 BPC 和 DL-LA 共聚物的 GPC 曲线均为单峰,确证了共聚反应得到了 BPC 和 DL-LA 的共聚物.

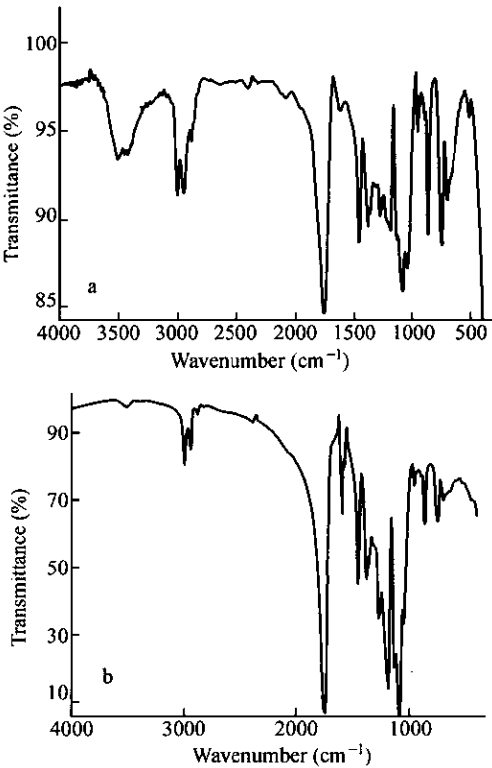


Fig.4 IR spectra of PLA (a) and P(BPC-co-LA) (b)

图 5(a)和(b)为 BPC 均聚物及其与 DL-LA 共聚物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图.在 BPC 均聚物 $^1\text{H-NMR}$ 谱图中, $\delta = 3.8 \sim 4.0$ 和 $6.9 \sim 7.3$ 处的两组峰分别对应着 BPC 单元中非苯环上的 H 和苯环上的 H;在 BPC 与 DL-LA 共聚物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图中, $\delta = 1.5 \sim 1.6$ 和 $5.1 \sim 5.2$ 处的两组峰分别对应着 LA 单

元中的 CH 和 CH_3 上的 H,而 $\delta = 4.3 \sim 4.5$ 和 $7.1 \sim 7.4$ 处的两组峰分别对应着 BPC 单元中非苯环上的 H 和苯环上的 H. $\delta = 2.2$ 和 3.5 处的两组峰分别为溶剂丙酮和甲醇的特征峰.根据两种单元中 H 的积分比可大致计算共聚物中两种单体单元的比例.

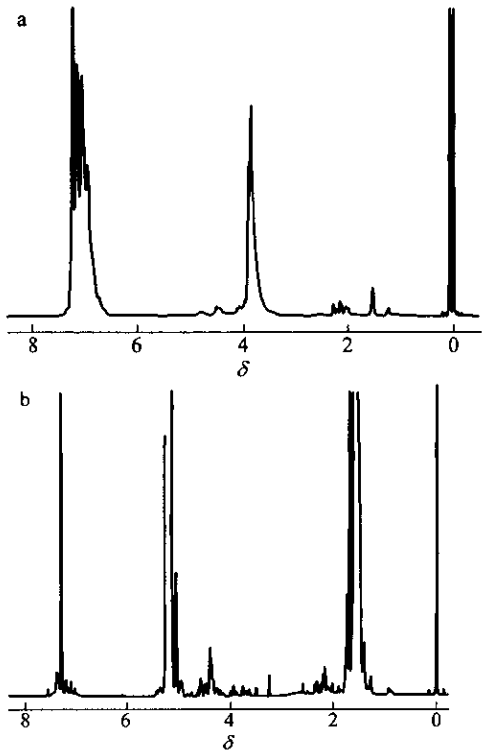


Fig.5 $^1\text{H-NMR}$ spectra of PBPC (a) and P(BPC-co-LA) (b)

聚合反应结果列于表 1,从表中可以看到,反应温度、反应时间、催化剂量等对 BPC 均聚物的分子量影响不大,总体看来分子量都比较小,这可能是由于 BPC 的开环聚合反应活化能较高的原因造成的^[10].而 BPC 与 DL-LA 共聚物的分子量则较 BPC 均聚物有所增大.BPC 在共聚物中的比例较投料小,可能也是由于 BPC 的开环聚合反应活化能较高,不易聚合的原因造成的.其竞聚率将在以后的研究中进一步测定.

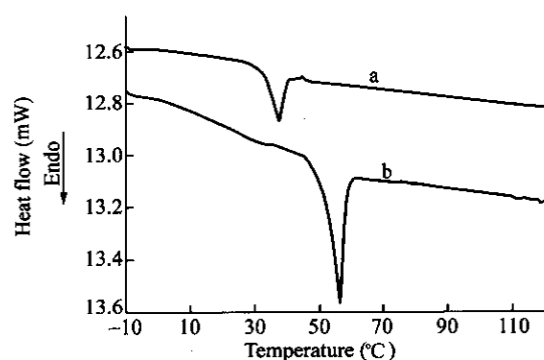
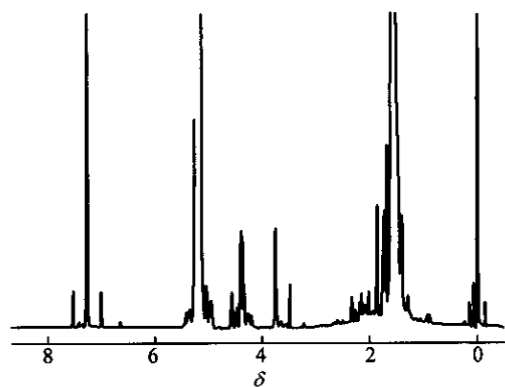
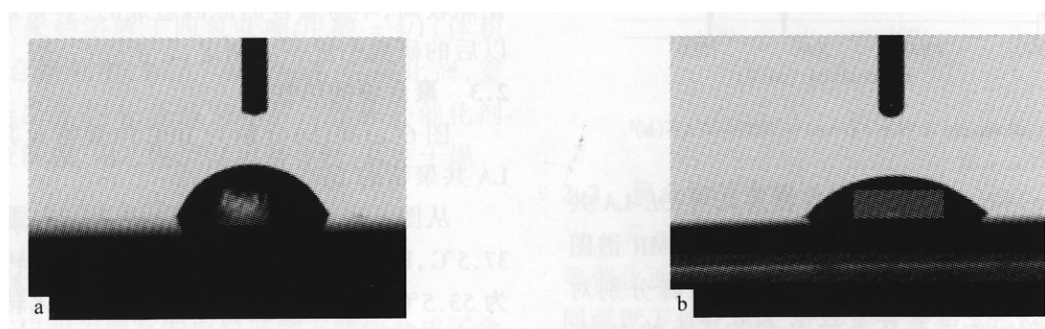
2.3 聚合物的热性能

图 6(a)和(b)分别为 BPC 均聚物及其与 DL-LA 共聚物的 DSC 曲线.

从图 6 可以看到均聚物的玻璃化转变温度为 37.5 $^{\circ}\text{C}$,BPC 与 DL-LA 共聚物的玻璃化转变温度为 53.5 $^{\circ}\text{C}$.文献报道聚丙交酯的玻璃化转变温度约为 60 $^{\circ}\text{C}$ ^[11],BPC 与 DL-LA 共聚物的玻璃化转变温度处于两种均聚物的玻璃化转变温度之间,说明共聚物应为无规共聚物.

Table 1 Synthesis of BPC homopolymer and copolymer

No.	Reaction temperature (°C)	Reaction time (h)	BPC/catalyst (mole ratio)	BPC in feed (mol%)	M_n (kD)	M_w/M_n	BPC in copolymer (mol%)*	Yield (%)
1	100	20	1500	100	1.1	1.11	—	31.1
2	100	20	1200	100	1.1	1.12	—	32.3
3	100	20	1000	100	1.1	1.18	—	30.5
4	100	10	700	100	1.3	1.19	—	30.7
5	120	10	700	100	1.3	1.10	—	32.6
6	140	10	700	100	1.2	1.27	—	36.6
7	100	10	500	100	1.3	1.18	—	32.4
8	120	10	500	100	1.3	1.18	—	34.8
9	140	10	500	100	1.2	1.19	—	30.7
10	100	5	500	100	1.0	1.14	—	36.5
11	140	5	5000	15	2.7	1.24	3.5	72.3
12	160	5	5000	15	3.0	1.79	7.2	80.1
13	160	5	1000	5	5.9	1.33	1.2	62.6
14	160	5	1000	3	6.8	1.43	0.8	72.6
15	160	5	1000	2	7.5	1.72	0.5	75.2
16	160	5	1000	1	28.5	1.59	0.1	81.2
17	160	5	1000	0.5	30.3	1.69	0.1	85.6
18	160	5	1000	0.3	19.8	2.00	0.1	80.8
19	160	3.5	1000	0.3	30.0	1.73	0.1	87.2
20	160	2.5	1000	0.3	25.7	1.93	0.1	84.6
21	160	1.5	1000	0.3	22.5	1.67	0.1	89.2

*Determined by $^1\text{H-NMR}$ Fig. 6 DSC curves of PBPC (a) and P(BPC-co-LA) (b)
a) $M_n/M_w = 1337/1592$; b) BPC/LA = 1:2; $M_n/M_w = 1439/1787$ Fig. 7 $^1\text{H-NMR}$ spectra of P(BPC-co-LA)Fig. 8 Image of water drop on the surface of polymer film during contact angle analysis
a) Protected; b) Deprotected; Sample 12 (Table 1), LA/BPC = 92.8/7.2

2.4 共聚物脱苄基及其亲水性变化

聚合物中的苄基保护基是以 10% Pd/C 作催化剂,在常温常压下催化氢化脱除的.图 7 为脱苄基后共聚物的¹H-NMR 谱,可以看到在 $\delta = 7.1 \sim 7.4$ 处已没有苯环上 H 的共振峰,说明苄基已全部脱除.脱保护前后的亲水性以静态接触角进行表征.图 8(a)和(b)分别为接触角测定过程中水滴在共聚物保护基脱除前后的聚合物膜表面的形状照片.

测得保护基脱除前共聚物的静态接触角为 76.9°;保护基脱除后的静态接触角为 40.4°,并且

随时间延长水滴继续铺展.由此可以看出 BPC 改性聚乳酸脱去保护基后由于侧链羟基的存在,而大大提高了聚合物的亲水性.

综上所述,以苯甲醇,3-氯-1,2-丙二醇,固体光气等为原料,通过两步反应,很方便地合成了一种含有保护羟基的五元环状碳酸酯 BPC. BPC 可以辛酸亚锡为催化剂,在 140℃ 常压氮气保护下开环聚合制备 BPC 的均聚物及其与 DL-LA 的共聚物,保护基可通过催化氢化脱除.脱除保护基后,共聚物的亲水性显著提高.

REFERENCES

- 1 Nemoto N, Ito Y, Endo T. *J Polym Science: Part A: Polym Chem*, 2003, 41: 699 ~ 707
- 2 Yamaguchi K, Ebitani K, Yoshida T, Yoshida H, Kaneda K. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(18): 4526 ~ 4527
- 3 Wang X L, Zhuo R X, Liu L J, He F, Liu G. *J Polym Sci: Part A: Polym Chem*, 2002, 40: 70 ~ 75
- 4 Lee J C, Litt M H. *Macromolecules*, 2000, 33(5): 1618 ~ 1627
- 5 Soós L, Deák G Y, KÉKI S, Zsuga M. *J Polym Sci: Part A: Polym Chem*, 1999, 37: 545 ~ 550
- 6 Holý A, Collection C. *Chem Commun*, 1978, 43: 2054 ~ 2061
- 7 Hyon S H, Jamshidi K, Ikada Y. *Biomaterials*, 1997, 18(22): 1503 ~ 1508
- 8 Zhang Z Y, Chen Y Q. *Polymer Materials Science and Engineering*, 2003, 19(2): 52 ~ 56
- 9 Chiellini E, Faggioni S, Solaro R. *J Bioact Compat Polym*, 1990, 5(1): 16 ~ 30
- 10 Tomita H, Sanda F, Endo T. *J Polym Sci: Part A: Polym Chem*, 2001, 39: 162 ~ 168
- 11 Hu Y S, Zhang Z P, Song D, Wang Y M, Bai D R. *Chinese Chemical Letters*, 2000, 11(18): 1023 ~ 1026

SYNTHESIS OF 4-BENZYLOXYMETHYL-1,3-DIOXOLAN-2-ONE AND ITS POLYMERS

HE Wei¹, PAN Huaizhong², CHEN Xianli², XIA Yuzheng¹, GU Zhongwei²

(¹ The Key Laboratory of Science and Technology of Controllable Chemical Reactions,
Ministry of Education, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029)

(² National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081)

Abstract The introduction of functional pendant groups to biodegradable polyesters would be a highly efficient way of improving the properties of polyesters such as hydrophilicity, biodegradation rates, bioadhesion, drug loading, etc. A functional monomer with protected hydroxy group 4-benzyloxymethyl-1,3-dioxolan-2-one, which can also be named 3-benzyloxy-1,2-propanediolcyclic carbonate (BPC), was synthesized by reaction of bis(trichloromethyl) carbonate (BTC) with 3-phenylmethoxymethyl-1,2-propanediol, which was easily obtained from the reaction of 3-chloro-1,2-propanediol and sodium phenylmethanolate. Homo- and copolymerization of BPC was carried out in bulk using stannous octanoate as a catalyst under different conditions. The properties of the BPC homopolymers and copolymers with lactide were studied. The copolymerization of BPC and DL-lactide was successfully carried out. The resulting polymer was deprotected by Pd/C catalytic hydrogenation. The hydrophilicity of the deprotected copolymers demonstrated by water contact angle measurements was greatly improved.

Key words Five-membered cyclic carbonate, Stannous octoate, Ring-opening polymerization, Polycarbonate containing hydroxy group