

·快报·

端基含葡氨糖衍生物的聚乳酸的合成与表征*

张国栋 冯新德**

(北京大学高分子科学与工程系 北京 100871)

顾忠伟

(国家计生委科研所药化室 北京 100081)

关键词 壳多糖, 聚乳酸, 生物医用材料, 化学修饰

自从发现高分子量聚乳酸在人体内能够降解, 并把这类材料引入生物医用领域后, 近年来这类材料的深入研究和应用得到了长足的发展, 尤其在多肽蛋白类药物控释系统的研究和临床应用方面更是引起了极大的关注和投入^[1]. 这类药物控释系统存在的问题^[2]是如何保持多肽蛋白类药物的活性, 如何提高载药量, 如何得到所需要的释放速度, 以及如何延长释放时间等. 众多的研究表明, 这些问题都与基体材料的性能如疏水、亲水性等有直接关系. 为了改善材料的性能, 早期的研究重点放在 L-丙交酯 (LLA), DL-丙交酯 (DLLA), 乙交酯 (GA), 己内酯 (CL) 等单体的共聚上^[3], 其中部分共聚物已有商品供应. 目前, 多以引入聚乙二醇 (PEG) 来进行调节, 但这类材料的一大缺陷是 PEG 本身不能生物降解^[4]. 葡氨糖是组成壳多糖等的一种单糖, 其寡糖已作为保健药品供应. 我们希望以葡氨糖或其寡糖封端聚乳酸来提高材料本身的亲水性能, 因为亲水端基(羧基)与疏水端基(酯基)能对聚乳酸的亲水性能产生明显的影响^[5]. 本文参考文献[6]合成的 1、4、6 位羟基被保护的葡氨糖衍生物苄基-2-乙酰氨基-4, 6-O-亚苄基-2-脱氧-吡喃葡萄糖苷 (BGD) 和辛酸亚锡组成引发体系, 引发 LLA 聚合, 从而合成端基为葡氨糖衍生物 BGD 的聚乳酸, 并对其化学结构做了初步表征.

1 试剂和测试

2-乙酰氨基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖, Sigma 产品; 辛酸亚锡 (SnOct_2), Sigma 产品, 氮气保护减压蒸馏 (13.3 Pa, 155~160℃); LLA, Aldrich 产品, 依次用乙酸乙酯, 甲苯重结晶, 使用前减压升华.

红外光谱, Nicolet magna-IR 750 傅利叶红外光谱仪, KBr 压片制样; 核磁共振氢/碳谱, Bruker ARX400 核磁共振仪, DMSO- d_6 溶剂, TMS 内标; 质谱, VG-ZAB-HS 质谱仪, 条件: FAB 源; GPC, WATER 色谱仪, 洗脱剂 THF, PSt 标样 (10^3 , 50nm), WATER401 示差折射检测器.

2 葡氨糖衍生物 BGD 的合成

2.1 苄基-2-乙酰氨基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖苷 向 95mL 苯甲醇(与氧化钙一起蒸馏,

* 1998-04-14 收稿, 1998-05-15 修稿; ** 通讯联系人

b. p. ₁₁ 93℃) 中加入 1mL 乙酰氯和 23.5g 2-乙酰氨基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖(P₂O₅ 存在下真空干燥 24h), 加热回流 30min. 冷却后, 加入少量乙醚洗涤两次, 得到的浅褐色结晶性物质, 再用乙醚洗涤三次, 用乙醇重结晶, 产率 40%, m. p. 182~183℃.

2.2 苄基-2-乙酰氨基-4,6-O-亚苄基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖苷(BGD) 6.4g 苄基-2-乙酰氨基-2-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖苷溶于 55mL 新蒸馏的苯甲醛中, 加入 6.4g 氯化锌(使用前熔融), 室温搅拌 24h, 把褐色的反应混合物和 3 倍量的水一起振摇, 抽滤析出的物质, 依次用水和少量乙醇洗涤. 残留物加入少量乙醚回流, 抽滤, 产物在空气中干燥, 然后溶于热的二氧六环, 加异丙醇至开始析出晶体, 放置过夜, 产率 65%, mp 260℃. FT-IR(KBr, cm⁻¹): 3292.9(—NH—), 3033.6(aromic —CH—), 1650.8(—CONH—) 1453.1, 1497.7, 1554.2, 1586.0(C—O—C) MS M + H. 400(40%, 217, 100%). ¹H-NMR(CDCl₃, TMS) δ = 7.76(1H, NHAc), 7.49~7.31(10H, Arom H), 5.62(1H, Ph—CH—), 4.85~4.86(1H, 1—H), 4.73~4.50(2H, PhCH₂), 4.14~4.17(1H, 3—H), 3.86~3.91(1H, 4—H), 3.72~3.78(3H, 6—H, 5—H), 3.52~3.59(1H, 2—H), 1.87(3H, CH₃CO).

3 聚合

称取一定量的 LLA 和 BGD, 加入经过氯硅烷处理的玻璃试管中, 在放有 P₂O₅ 的真空干燥枪中减压干燥 48h, 然后, 在手套箱(放有 P₂O₅, 通干燥 N₂)内用封口塞和密封硅胶封口. 抽真空, 充氮气各三次, 放入 120℃ 油浴中, 熔融, 混均, 注入一定量的 1mol/L 辛酸亚锡的甲苯溶液, 磁搅拌混均后, 抽去甲苯再充氮气. 聚合结束后, 产物先冷冻再溶于二氯甲烷中, 沉淀于大量冷甲醇中, 室温真空干燥抽滤得到的产物.

4 聚合和聚合物的表征

根据文献[7,8], 本文所涉及引发反应可表示如下式(1), 所得聚合物结构式为下式(2):

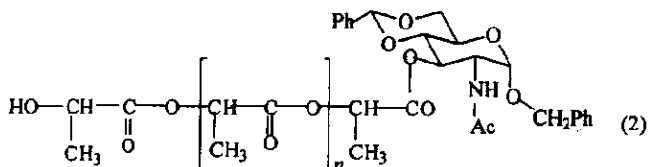
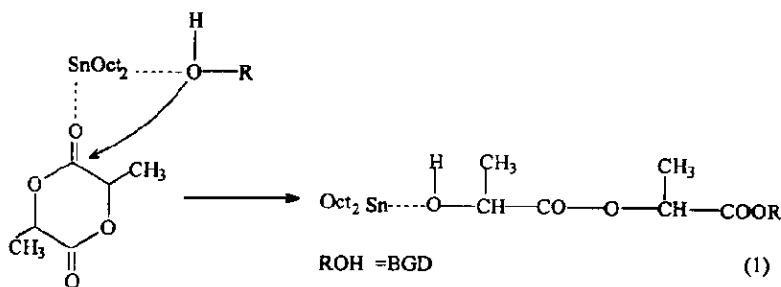


表 1 是在不同聚合条件下 BGD 和 SnOct₂ 引发 LLA 本体聚合所得系列聚合物的有关数据,从表中可知,通过改变 LLA 和 BGD 的投料比,可以调节所得聚合物的分子量。

Table 1 Polymerization of L-lactide (in bulk at 120℃) with stannous octoate and BGD as initiator system					
No.	Lactide/SnOct ₂	Lactide/BGD	Polym. Time(h)	Yield(%)	DP ^a (nmr)
1	100	10	20	70	39
2	100	10	24	75	44
3	100	20	24	81	53
4	100	25	24	80	76
5	100	35	24	85	103

a Determined by ¹H-NMR spectra end group analysis

比较葡氨糖衍生物 BGD 和样品 2 的¹H-NMR(图 1)可以得到关于聚合反应和聚合物结构的重要信息.首先,酰氨上的氢在聚合前后,不论化学位移还是与芳香环上氢相对数目比例都保持不变,这说明了该活性部位没有参与聚合反应.其次,葡氨糖衍生物 BGD 的 2 位和 4 位碳上的氢聚合前分别位于 $\delta = 3.86 \sim 3.91$, $\delta = 3.52 \sim 3.59$, 聚合后均移到 $\delta = 4.20$.这一明显变动应归因于葡氨糖衍生物之反式十氢萘结构,其中 4 位和 2 位碳上的氢位于平伏键位置,与聚合物链方向一致,于是形成的聚合物链对 2 位和 4 位碳上的氢存在空间障碍和其他相互作用.再次,图 1 中位于 $\delta = 1.36 \sim 1.38$ 和 $\delta = 1.28 \sim 1.30$ 处的两组双重小峰应归属于位于两端基的链节上的次甲基氢.事实上,谱图中也存在两端基的链节上的甲基氢的化学位移向高场的移动。

图 2 是样品 2 的¹³C-NMR 谱图,分析谱图进一步确证了所得产物为上述结构.酰氨羰基碳($\delta = 175.1$)以及芳环碳($\delta = 125.9 \sim 136.8$)说明聚合物中含葡氨糖衍生物 BGD.

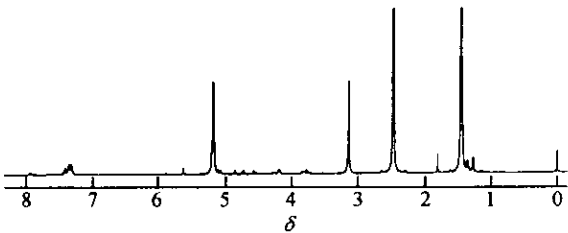


Fig. 1 ¹H-NMR spectrum of sample 2

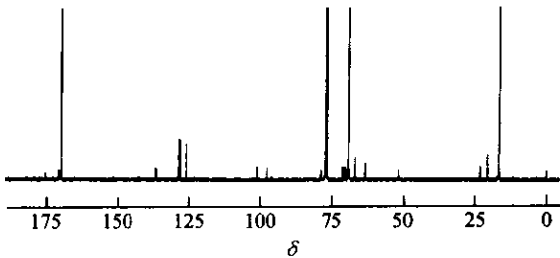


Fig. 2 ¹³C-NMR spectrum of sample 2

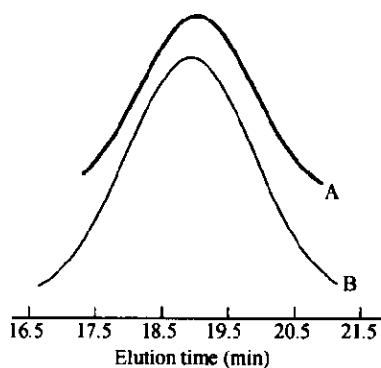


Fig. 3 GPC measurement of (A) sample
1. M_w/M_n 1.75 (B) sample; 2. M_w/M_n 1.67

值得指出的是样品 2 的两端基链节上的酯羰基碳所对应的两小峰 ($\delta = 169.3$, $\delta = 170.5$) 与酰氨基羰基碳在积分强度上基本一致。另外, $\delta = 68.7 \sim 69.3$ 和 $\delta = 16.5 \sim 16.7$ 分别为聚合物链节中的甲基和次甲基碳。其他来自葡氨基糖衍生物 BGD 的信号仅在一维核磁谱图上是难以归属的。

尽管对于分子量不太高的含大端基的聚合物, GPC 测试是难以定量的^[9], 之所以对样品 1 和 2 (表 1) 进行 GPC 表征 (图 3) 是为了对聚合过程有一定性了解。两者的 GPC 结果均是对称的较窄的单峰, 因此, 可以认为聚合过程只存在一种引发反应, 结合上述核磁研究结果, 证明了引发反应正如式 1 所述, 而没有明显的副反应。

REFERENCES

- 1 Vert M, Schwach G, Coudane J. *JMS-Pure Appl Chem*, 1995, A32(4):787~796
- 2 Jeon I, Lee J H, Andrade J D, et al. *J Coll Interf Sci*, 1990, 142:149~165
- 3 Li Y X, Feng X D. *Makromol Symp*, 1990, 33:253~259
- 4 Rashkov I, Vert M. *Macromolecules*, 1996, 29:50~56
- 5 Tracy M A, Zhang Y, Verdon S L. *Proceed Int'l Symp Control Rel Bioact Mater*, 1997, 623~624
- 6 Flowers H M, Jeanloz R W. *J Org Chem*, 1963, 28:1377~1383
- 7 Kricheldorf H R, Saunders I K. *Polymer*, 1994, 35:4175~4180
- 8 Kissel T, Brich Z, Bantle S, et al. *J Controlled Release*, 1991, 16:27~42
- 9 Kricheldorf H R, Saunders I K, Boettcher C. *Polymer*, 1995, 36:1253~1259

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLY(L-LACTIDE)S CONTAINING GLUCOSAMINE DERIVATIVE AS END GROUP

ZHANG Guodong, FENG Xinde

(Department of Polymer Science and Engineering, Peking University, Beijing 100871)

GU Zhongwei

(National Research Institute for Family Planning, Beijing 100081)

Abstract A series of different molecular weight poly(L-Lactide)s containing glucosamine derivative end group were synthesized by bulk ring-opening polymerization of LLA with glucosamine derivative and SnOct_2 as initiator system. The chemical structure was confirmed by $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$. The result from GPC showed that there was only one kind of initiation reaction involved the polymerization, which resulted in the formation of PLLA containing glucosamine derivative end group.

Key words Poly(L-Lactide)s, Glucosamine derivative, Biodegradable, Biomedical-material