

## 聚酯酸酐的合成与表征\*

范昌烈 周传军 胡运华 梅 颖 卓仁禧

(武汉大学化学系 武汉 430072)

**摘 要** 聚酸酐具有优良的表面溶蚀性能,作为药物控释体系材料得到广泛的应用.以对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸和对(2-甲基-2-羟基-乙氧基)苯甲酸分别与丁二酸酐,顺丁烯二酸酐和丁二酰氯反应得到六个含有酯基的新型二元酸单体,经熔融聚合得到聚酯酸酐.单体和聚合物经 IR,  $^1\text{H-NMR}$  和元素分析等表征.研究了催化剂对聚合物结构的影响.

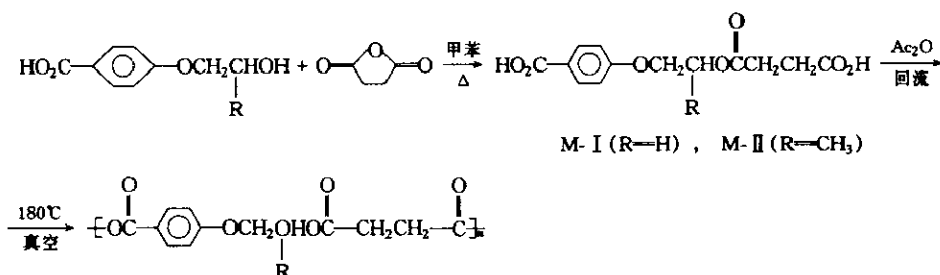
**关键词** 聚酯酸酐, 药物控释体系, 熔融缩聚

生物可降解聚合物作为药物控释体系材料的研究受到人们的广泛关注.其中聚酸酐类聚合物不仅具有良好的生物相容性,而且其降解只发生在材料表面(表面溶蚀),能有效地控制药物按零级动力学释放,因而引起人们的极大兴趣<sup>[1,2]</sup>.

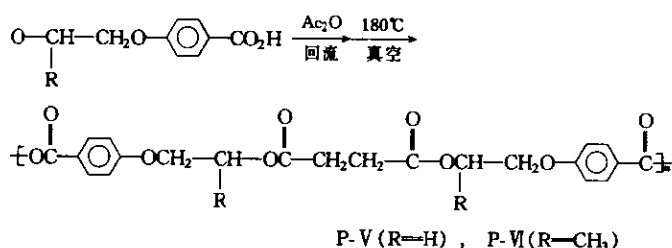
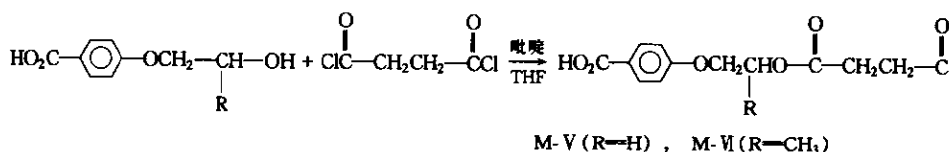
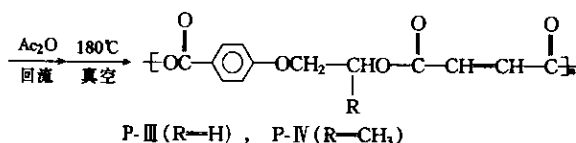
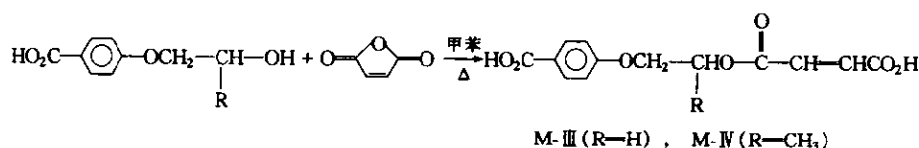
聚酸酐的降解和药物控释性能主要通过改变单体结构和共聚物的组成来实现<sup>[3]</sup>.单体的疏水性越大,或共聚物中疏水性单体比例越大,则聚酸酐的降解速率越慢,并且其降解机制更接近于表面溶蚀.此外,聚酸酐的降解速率还可通过改变主链上的酸酐键密度来调节.将降解速率较慢的酯键,酰胺键引入主链上合成主链含有多种可降解键的聚酸酐(如聚酯酸酐<sup>[4]</sup>,聚酰(亚)胺酸酐<sup>[5,6]</sup>,聚氨酯酸酐<sup>[7]</sup>)及其性能研究已成为聚酸酐研究领域中的一个较活跃的研究方向<sup>[8,9]</sup>.

鉴于芳香族聚酸酐的熔点高且在常用有机溶剂中溶解性差,脂肪族聚酸酐又降解太快,使得作为药物控释材料受到一定的限制.芳香族和脂肪族二元酸共聚物虽然溶解度增大,熔点降低和具有合适的降解速率,但共聚物在降解时脂肪族部分降解快,芳香族部分降解慢,这就导致在降解过程中先快后慢,不成线性关系<sup>[10,11]</sup>.而主链含有双键的聚酸酐可进行交联以提高机械性能和物理性能<sup>[12]</sup>.因此,我们设计并合成一类既含有酯基又含有芳香族、脂肪族和双键的新型二元酸单体,经熔融聚合得到一类新型聚酯酸酐,以期得到溶解性能好,熔点和降解速率适中且降解速率在降解过程中保持不变的生物材料.

合成路线如下:



\* 1997-7-30 收稿, 1998-02-20 修稿; 湖北省自然科学基金资助课题(基金号 95J45)

P-I (R=H), P-II (R=CH<sub>3</sub>)

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

红外光谱用 Nicolet 170SX FF-IR 光谱仪测定; <sup>1</sup>H-NMR 用 JNM-FX-90Q 核磁共振仪测定; 元素分析用 Carlo Erba 1106 型自动元素分析仪测定; 熔点用 PHMK50 显微熔点测定仪测定(温度计未校正); 分子量由 Knauer VPO 测定; 粘度由乌氏粘度计测定。

对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸按文献[13]制备; 对(2-甲基-2-羟基-乙氧基)苯甲酸按文献[14]制备; Cd(Ac)<sub>2</sub>; 丁二酸酐(AR), 顺丁烯二酸酐(AR)分别用乙酸酐和乙醚重结晶; 丁二酰氯用前新蒸 b. p. 68℃/0.78kPa; 乙酸酐(AR)用前新蒸 b. p. 140℃; 氢氧化钾和氢氧化钠均为分析纯; 吡啶、四氢呋喃、甲苯、石油醚(30~60℃)和三氯甲烷(脱醇)均经干燥后用前新蒸。

### 1.2 单体的合成

**1.2.1 对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸丁二酸单酯(M-I)的合成** 9.1g(0.05mol)对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸和 5.0g(0.05mol)丁二酸酐分别加入盛有 150mL 甲苯的二口瓶中, 于 88~90℃ 搅拌 35h。反应混合物减压旋转蒸发至干, 所得固体用稀盐酸酸化, 水洗, 抽滤, 粗产品用丙酮重结晶。干燥得 12.1g 白色固体, 产率 86.3%, m. p. 199~200℃。

**1.2.2 对(2-甲基-2-羟基-乙氧基)苯甲酸丁二酸单酯(M-II)的合成** 按上述方法合成, 产率 84.3%, m. p. 189~190℃。

**1.2.3 对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸顺丁烯二酸单酯(M-III)的合成** 按上述方法合成, 甲

醇重结晶, 产率 85.5%, m. p. 164~165℃.

1.2.4 对(2-甲基-2-羟基-乙氧基)苯甲酸顺丁烯二酸单酯(M-IV)的合成 按上述方法合成, 甲醇重结晶, 产率 83.6%, m. p. 159~160℃.

1.2.5 对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸丁二酸二酯(M-V)的合成 5.5g(0.03mol)对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸, 8mL 吡啶和 40mL THF 置于二口瓶中, 在 -5~0℃ 下慢慢滴加 1.9mL (约 0.017mol)丁二酰氯的 15mL THF 溶液, 2h 内滴完, 并在此温度下继续搅拌 1h, 室温下搅拌 0.5h. 抽滤, 滤液减压旋转蒸发至干后, 依次用水, 稀盐酸洗涤二次, 再用水, 甲醇洗至滤液不变浑浊, 抽干, 粗产品用二氯六环重结晶, 得 4.1g 白色固体, 产率 61.2%, m. p. 249~250℃.

1.2.6 对(2-甲基-2-羟基-乙氧基)苯甲酸丁二酸二酯(M-VI)的合成 9.8g(0.05mol)对(2-甲基-2-羟基-乙氧基)苯甲酸, 80mL THF 和 8.4mL 吡啶置于二口瓶中, -16~-10℃ 下滴加 3.3mL (约 0.029mol)丁二酰氯的 15mL THF 溶液, 2h 内滴完, 并在此温度下继续搅拌 1h, 室温下搅拌 0.5h, 抽滤, 滤液减压浓缩至 1/3 后, 常压过滤, 滤液用稀盐酸酸化, 析出沉淀, 过滤水洗, 抽干, 粗产品用甲醇重结晶, 得 5.1g 白色固体, 产率 45.1%, m. p. 178~179℃.

### 1.3 聚酯酸酐的合成<sup>[15]</sup>

1.3.1 方法一 聚对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸丁二酸单酯(P-I)合成 3.0g(10.6mmol) M-I 和 30mL 乙酸酐混合物搅拌回流 20min, 减压蒸除乙酸酐和乙酸(bp<50℃), 残余物转移至带支管的聚合管中, 于 180℃ 和 3.3Pa 压力下反应 90min, 每隔 15min 通 Ar 气 30s, 反应物冷却至室温, 用 CHCl<sub>3</sub> 溶解, 溶液滴至石油醚中沉淀, 重复一次, 真空干燥至恒重, 得 2.5g 固体, 产率 83.3%.

1.3.2 方法二 催化剂存在下的聚对(2-羟基-乙氧基)苯甲酸丁二酸单酯的合成 按上法得到的混合酸酐和 2mol% 的 Cd(Ac)<sub>2</sub> 混合置于聚合管中, 于 180℃ 和 3.3Pa 压力下反应 30min. 冷却至室温, 用 CHCl<sub>3</sub> 溶解, 过滤除去 Cd(Ac)<sub>2</sub>, 滤液滴至石油醚中沉淀, 重复一次, 真空干燥至恒重, 产率 80%.

其余聚合物按上述两种方法合成.

## 2 结果与讨论

### 2.1 单体的合成及结构表征

所得单体经元素分析, IR 和 <sup>1</sup>H-NMR 表征, 数据列表 1、表 2. 单体 M-I 的 <sup>1</sup>H-NMR 图谱如图 1 所示. IR 表明单体具有酯羰基(1710~1730cm<sup>-1</sup>)和羧羰基(1680~1700cm<sup>-1</sup>)特征吸收峰. M-I, M-II 由于具有与苯环和烷基相连的羧基, 分别出现两个羧羰基特征吸收峰(1703、1685cm<sup>-1</sup>; 1721、1685cm<sup>-1</sup>). 而 M-III, M-IV 的两个羧基与苯环和双键相连, 由于共轭作用, 只出现一个特征吸收峰(1692cm<sup>-1</sup>、1701cm<sup>-1</sup>), 但其峰形比 M-I, M-II 的峰大. <sup>1</sup>H-NMR 表明各质子峰的化学位移, 裂分数和积分高度比与预期结构相符. <sup>1</sup>H-NMR, IR 和元素分析确证产物具有预期的化学结构.

### 2.2 聚合物的合成与表征

二元酸单体与乙酸酐作用后得到混合酸酐, 然后在 180℃, 3.3Pa 条件下聚合得到聚

Table 1 Yields and properties of dicarboxylic acids I - VI

| Diacid | Yield (%) | m. p. (°C) | Elemental analyses (%) |            | IR* (C=O, cm <sup>-1</sup> ) |      |      |
|--------|-----------|------------|------------------------|------------|------------------------------|------|------|
|        |           |            | C(calcd)               | H(Calcd)   | COOR                         | COOH |      |
| M-I    | 86.3      | 199~200    | 55.39(55.32)           | 4.92(4.96) | 1711                         | 1703 | 1685 |
| M-II   | 84.3      | 189~190    | 56.50(56.70)           | 5.42(5.40) | 1730                         | 1721 | 1685 |
| M-III  | 85.5      | 164~165    | 55.70(55.71)           | 4.30(4.29) | 1731                         | 1692 |      |
| M-IV   | 83.6      | 159~160    | 56.90(57.10)           | 4.69(4.76) | 1734                         | 1701 |      |
| M-V    | 61.2      | 249~250    | 59.23(59.19)           | 4.89(4.93) | 1729                         | 1679 |      |
| M-VI   | 45.1      | 178~179    | 60.30(60.76)           | 5.40(5.49) | 1734                         | 1681 |      |

\* Press into KBr pellets

Table 2 <sup>1</sup>H-NMR data of the diacids I - VI \*

| Diacid | Chemical shifts in ppm (multiplicity)                                                                  |                                                                                                        |                                    | Intensity ratio |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| M-I    | 7.86( <i>d</i> ,  )   | 6.95( <i>d</i> ,  )   |                                    | 2:2:4:4         |
|        | 4.24( <i>d</i> , OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)                                                   | 2.44( <i>s</i> , OCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO)                                 |                                    |                 |
| M-II   | 7.80( <i>d</i> ,  )   | 6.93( <i>d</i> ,  )   | 5.12( <i>q</i> , CH)               | 2:2:1:2:4:3     |
|        | 4.08( <i>d</i> , OCH <sub>2</sub> )                                                                    | 2.46( <i>s</i> , OCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO)                                                 | 1.23( <i>d</i> , CH <sub>3</sub> ) |                 |
| M-III  | 7.99( <i>d</i> ,  )   | 7.0( <i>d</i> ,  )    |                                    | 2:2:2:4         |
|        | 6.40( <i>d</i> , CH=CH)                                                                                | 4.30( <i>d</i> , OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)                                                   |                                    |                 |
| M-IV   | 7.82( <i>d</i> ,  )   | 6.94( <i>d</i> ,  )   |                                    | 2:2:2:1:2:3     |
|        | 6.33( <i>d</i> , CH=CH)                                                                                | 5.10( <i>q</i> , CH)                                                                                   |                                    |                 |
|        | 4.09( <i>d</i> , OCH <sub>2</sub> )                                                                    | 1.29( <i>d</i> , CH <sub>3</sub> )                                                                     |                                    |                 |
| M-V    | 7.83( <i>d</i> ,  )   | 6.92( <i>d</i> ,  )   |                                    | 4:4:8:4         |
|        | 4.25( <i>d</i> , OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)                                                   | 2.45( <i>s</i> , OCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO)                                                 |                                    |                 |
| M-VI   | 7.89( <i>d</i> ,  ) | 6.93( <i>d</i> ,  ) | 5.19( <i>q</i> , CH)               | 4:4:2:4:4:6     |
|        | 4.09( <i>d</i> , OCH <sub>2</sub> )                                                                    | 2.50( <i>s</i> , OCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO)                                                 | 1.31( <i>d</i> , CH <sub>3</sub> ) |                 |

\* M-I, M-II, M-IV, M-V: Solvent DMSO-*d*<sub>6</sub>; M-III, M-VI: Solvent: acetone-*d*<sub>6</sub>; Internal standard: TMS

酯酸酐,用 IR 确证聚酸酐结构,用 VPO 测定了聚合物的分子量.并用粘度法比较了催化剂对分子量的影响.数据列于表 3.有和无催化剂条件下 P-I 的红外光谱见图 2,图 3.

不饱和单体 M-III, M-IV 得到聚合物<sup>1</sup>H-NMR 图谱中在 δ = 6.6 处出现双键上不饱和氢的峰,积分比表明有预期的质子数,这表明在聚合过程中双键保持不变.

比较单体和聚合物的 IR, 聚合物 IR 有酸酐键羰基特征吸收峰(1800、1730cm<sup>-1</sup>; 1780、1730cm<sup>-1</sup>)出现,而单体中羧基的特征吸收峰(1600、1700cm<sup>-1</sup>)消失. 聚合物 IR 中酯羰基特征吸收峰和单体中 IR 酯羰基特征吸收峰波数相同.由以上可知,所得聚合物是主链

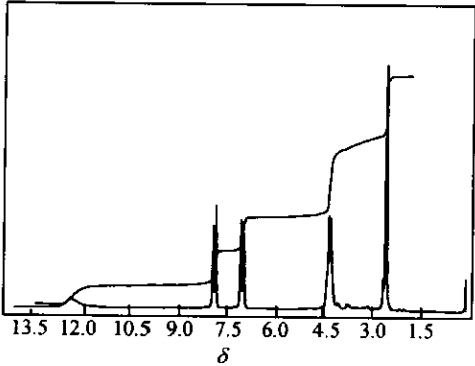


Fig. 1 <sup>1</sup>H-NMR spectrum of M-I

## 含有酯基的聚酯酸酐

Table 3 Yields and characterization of polymers

| Polymer | With catalyst |                      |                                     |              |      | No catalyst  |         |                      |                                     |       |      |
|---------|---------------|----------------------|-------------------------------------|--------------|------|--------------|---------|----------------------|-------------------------------------|-------|------|
|         | Yield<br>(%)  | $[\eta]^a$<br>(dL/g) | IR( $\text{cm}^{-1}$ ) <sup>b</sup> |              |      | Yield<br>(%) | $M_n^c$ | $[\eta]^a$<br>(dL/g) | IR( $\text{cm}^{-1}$ ) <sup>b</sup> |       |      |
|         |               |                      | Anhydride                           | Ester        |      |              |         |                      | Anhydride                           | Ester |      |
| P-I     | 80.0          | 0.13                 | 1803<br>1778                        | 1738<br>1738 | 1738 | 83.3         | 3650    | 0.07                 | 1775                                | 1716  | 1716 |
| P-II    | 76.5          | 0.13                 | 1803<br>1777                        | 1734<br>1734 | 1734 | 81.2         | 3560    | 0.11                 | 1779                                | 1729  | 1729 |
| P-III   | 75.0          | 0.11                 | 1803<br>1777                        | 1736<br>1736 | 1736 | 79.3         | 3500    | 0.08                 | 1778                                | 1725  | 1725 |
| P-IV    | 74.5          | 0.24                 | 1804<br>1777                        | 1733<br>1733 | 1733 | 80.3         | 6500    | 0.11                 | 1777                                | 1721  | 1721 |
| P-V     | 77.0          | d                    | 1771                                | 1734         | 1734 | 79.0         | 4050    | 0.12                 | 1778                                | 1734  | 1734 |
| P-VI    |               |                      |                                     |              |      | 82.3         | 3900    | 0.21                 | 1778                                | 1735  | 1735 |

a. Solvent: chloroform; temperature: 30°C; b. Film cast into NaCl plates from chloroform solution; c. BY VPO method; solvent: chloroform; d. Not entirely soluble

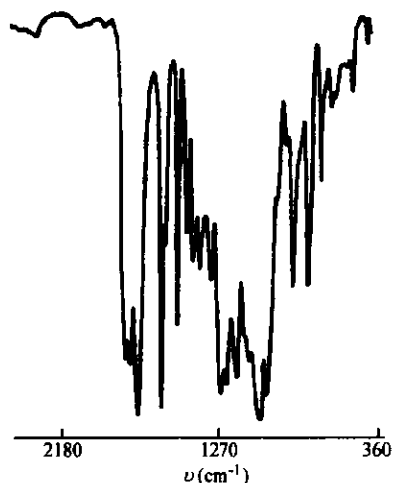


Fig. 2 IR(C=O) spectrum of P-II with catalyst

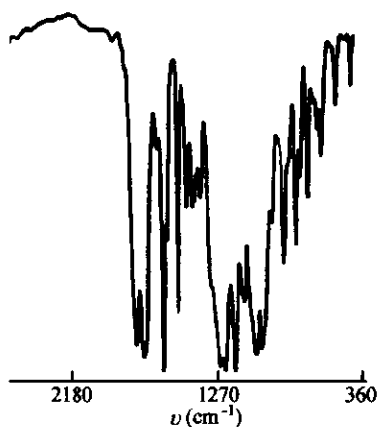


Fig. 3 IR(C=O) spectrum of P-II without catalyst

单体 M-I, M-II, M-III, M-IV 中具有脂肪族羧基和芳香族羧基, 是一类不对称的二羧酸. 它们在缩合过程中, 可能是芳香族羧基与芳香族羧基相连(头-头, 1780、1730 $\text{cm}^{-1}$ ), 脂肪族羧基与脂肪族羧基相连(尾-尾, 1800、1730 $\text{cm}^{-1}$ ), 也可以是芳香族羧基与脂肪族羧基相连(即头-尾). 有趣的是在有和无催化剂下, 所得聚合物的结构有明显区别, 如在有催化剂存在下, 所得聚合物的 IR 图谱中出现了波数为 1803 $\text{cm}^{-1}$ 、1778 $\text{cm}^{-1}$ 、1738 $\text{cm}^{-1}$  三个酸酐的特征吸收峰. 在无催化剂存在下, 所得聚合物在 IR 谱图中只有波数为 1777 $\text{cm}^{-1}$  和 1730 $\text{cm}^{-1}$  的酸酐特征吸收峰出现. 而对于对称单体 M-V, M-VI 只有芳香族的羧基, 在有和无催化剂存在下的聚合物的 IR 图谱中只有 1777 $\text{cm}^{-1}$  和 1734 $\text{cm}^{-1}$  的酸酐特征吸收峰出现. 根据上述的红外图谱数据, 我们认为不对称二元酸单

体在催化剂存在下聚合后出现了头-头, 尾-尾相连的结构。

我们用乌氏粘度计和一点法测定了催化剂对特性粘度的影响。在有催化剂存在下, 所得测出的特性粘度均较高, 表明催化剂能提高分子量。

## REFERENCES

- 1 Langer R. *Acc Chem Res*, 1993, 26: 537 ~ 542
- 2 Laurencin C T, Ibirn Sobrasua E M, Langer R. *Biomed Appl Synth Biodgrad Polym*. CRC: Boca Raton, Fla, 1995. 59 ~ 102
- 3 Domb A J, Langer R. *Polym Mater Sci Eng*, 1986, 5: 746 ~ 751
- 4 Domb A J, Nudelman R. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1995, 33: 717 ~ 725
- 5 Domb A J. *US Pat*, 4, 999, 417. 1991-12-12
- 6 Ukrich K E, Gupta A, Thomas T T. *Macromolecules*, 1995, 28(7): 2184 ~ 2193
- 7 Hartmann M, Anett Geyer, Wermann K. *J M S Pure Appl Chem*, 1993, A30(1): 91 ~ 103
- 8 Hartmann M, Schulz V. *Makromol Chem*, 1989, 190: 2133 ~ 2140
- 9 Pinther P, Hartmann M. *Makromol Chem Rapid Commun*, 1990, 11: 403 ~ 408
- 10 Domb A J, Gallardo C F, Langer R. *Macromolecules*, 1989, 22: 3200 ~ 3204
- 11 Mathiowitz, Saltzman W M, Domb A J. *J Appl Polym Sci*, 1988, 35: 755 ~ 774
- 12 Domb A J, Mathiowitz, Eyal Ron. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1991, 29: 571 ~ 579
- 13 Ghatge N D, Jadhav J Y. *J Polym Sci, Polym Chem*, 1983, 21(7): 1941 ~ 1950
- 14 Peter Sutherland Petrie. *US Pat*, 3219692. 1995-11-23
- 15 Domb A J, Langer R. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1987, 25: 3373 ~ 3386

## SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF POLY(ESTERANHYDRIDE)S

FAN Changlie, ZHOU Chuanjun, HU Yunhua, MEI Ying, ZHUO Renxi

(*Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072*)

**Abstract** Polyanhydrides are of particular interests as materials for controlled drug release systems due to their excellent surface erosion properties. A novel series of diacids containing ester groups were prepared from 4-(hydroxyalkoxy) benzoic acid reacted with succinic anhydride, maleic anhydride and succinyl dichloride. The polymers were synthesized by melt polycondensation. Monomers and their polymers were characterized by IR,  $^1\text{H-NMR}$  and elemental analyses. The effects of the catalyst on the structure and molecular weights of the polymers were investigated.

**Key words** Poly(esteranhydride)s, Controlled drug release system, Melt polycondensation