

· 研究简报 ·

可修饰的内酯, α -氯甲基- α -甲基- β -丙内酯 的合成和聚合*

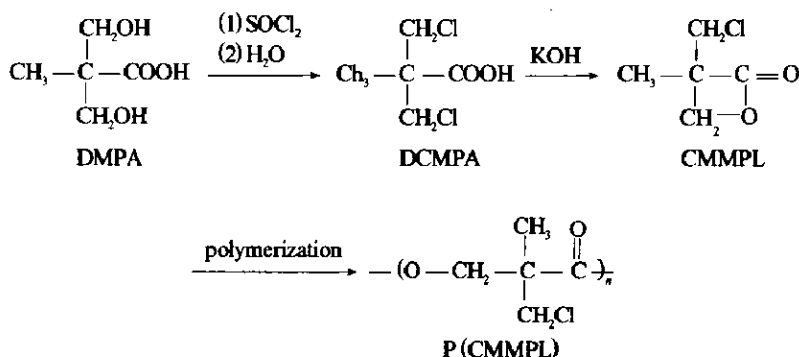
王明霞 李子臣 贺晓晖 杨 丽** 李福绵

(北京大学化学系 北京 100871)

关键词 α -氯甲基- α -甲基- β -丙内酯, 开环聚合

脂肪族聚酯如聚(α -羟基酸), 聚(β -羟基酸)和聚己内酯作为生物降解性高分子而成为医用高分子的热点. 近年来, 具有部位特异性的以聚合物为载体的药物释放体系日益受到人们的重视, 因为这类高分子可以与药物键合, 随聚合物-药物键在体内的水解或酶解而释放出药物, 以达到靶向给药和降低药物毒副作用的目的. 为此具有可生物降解的主链和可修饰的侧基官能团的聚合物就显得特别重要. 一般传统的生物降解性高分子, 很难通过侧基的修饰而改变其结构. Lenz^[1]合成了聚(β -羟基酸)类聚酯, 聚苹果酸, 并成功地与 5-FU 相结合^[2]. 还有人合成了具有侧基羟基^[3]或胺基^[4]的聚合物, 本文合成了可修饰 α -氯甲基- α -甲基- β -丙内酯 (CMMPL), 并研究了它的聚合.

CMMPL 是由二羟甲基丙酸 (DMPA) 经氯化亚砷氯代, 水解, 再脱 HCl 闭环而得. 全部过程可表示为:



二氯甲基丙酸 (DCMPA) 的合成:

将二羟甲基丙酸 (DMPA) 和氯化亚砷按 1:5 (摩尔比) 的比例加入三口瓶中, 加热搅拌, 使 DMPA 完全溶解, 待反应至基本无气体产生后, 减压蒸除过量的氯化亚砷. 冰浴冷却下加入适量水水解掉酰氯, 分出油层, 水层用乙醚萃取, 萃取液及油层用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 石油醚重结晶, 得白色晶体. m. p. 61 ~ 63 °C.

* 1995-02-20 收稿; 1996-03-12 修回; 自然科学基金课题; ** 沈阳药科大学药剂学系

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS δ): 1.41 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3.77, 3.89 (d+d, 2H+2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 10.5 ~ 12.2 (w, 1H, $-\text{COOH}$).

元素分析 (%) C: 36.63 (35.09), H: 4.99 (4.72), Cl: 41.46 (41.00). 括号内为计算值.
 α -氯甲基- α -甲基- β -丙内酯 (CMMPL) 的合成

将 DCMPL 溶于氯仿中, 激烈搅拌下滴加 KOH 水溶液, (DCMPL 与 KOH 的摩尔比为 1:1.2) 加热回流 1 h, 分出氯仿层, 水层加氯仿继续回流, 如此重复, TLC 监测至原料点消失.

将分出的氯仿用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 减压蒸馏, 收集 38 ~ 42 $^{\circ}\text{C}$ / 26.66 Pa 馏份, 重蒸两次得纯 CMMPL.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , TMS δ): 1.55 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3.62, 3.78 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{Cl}$); 4.13, 4.45 (d, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$).

元素分析 (%) C: 45.07 (44.63), H: 5.44 (5.24), Cl: 26.22 (26.35), 括号内为计算值.

CMMPL 的聚合

引发剂 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, $\text{Al}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ 使用前经减压蒸馏纯化, $\text{Al}(\text{Et})_3$ 配成甲苯溶液后直接使用, 溶剂用常规方法处理.

聚合采用封管聚合, 引发剂用量为单体浓度的 0.2 mol%. 聚合物用热 N-甲基吡咯烷酮溶解, 甲醇沉淀, 真空干燥. 干燥聚合物溶于 N-甲基吡咯烷酮中, 用乌氏粘度计, 在 30 ± 0.01 $^{\circ}\text{C}$ 测定聚合物的特性粘度.

CMMPL 的聚合受单体浓度和聚合时间的影响. 以氯苯为溶剂, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 为引发剂, 90 $^{\circ}\text{C}$ 聚合 24 h 时, 随单体浓度增加, 聚合反应的转化率逐渐提高 (图 1).

但单体浓度却不能太高, 因为在高浓度聚合或本体聚合时, 得到的 P (CMMPL)

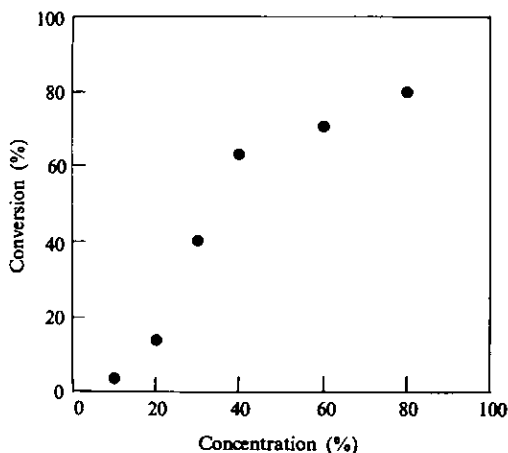


Fig.1 Conversion vs concentration plots of ring-opening polymerization of CMMPL at 90 $^{\circ}\text{C}$ for 24 h

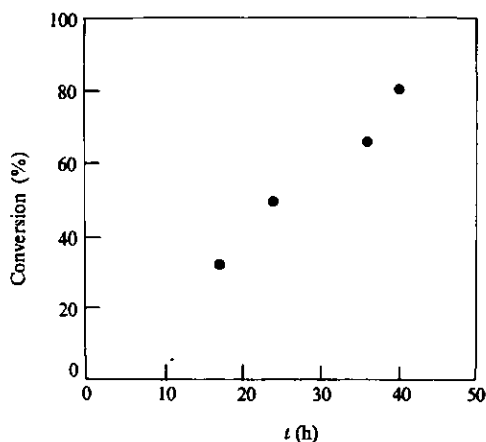


Fig.2 Conversion vs time plots of ring-opening polymerization of CMMPL at 90 $^{\circ}\text{C}$.

在室温下不溶于通常的有机溶剂, 只溶于热氯苯, 二氯苯和 N-甲基吡咯烷酮, 室温下, 不能够得到低至 0.5 wt% 的 P (CMMPL) 的溶液, 无法测定其特性粘数. 当单体浓度 < 5 wt% 时, 聚合反应进行的太慢, 因此, 实验中选用单体浓度为 40 wt% 的氯苯溶液进行聚合.

固定单体浓度 (40 wt% 氯苯溶液) 和引发剂量 (单体的 0.2 mol%), 90 °C 聚合, 随聚合时间的延长, 转化率提高 (图 2).

60 °C 时, CMMPL 也可以地进行本体聚合, 当以氯苯为溶剂, 单体浓度为 40 wt%, 采用与本体聚合相同浓度的引发剂 (0.2 mol%) 和温度 (60 °C) 时, 聚合反应进行的很慢, 升温至 90 °C 反应可以很快进行. CMMPL 本体和溶液聚合反应的转化率和所得聚合物的特性粘数见表 1.

Tab.1 Ring-opening polymerization of CMMPL

Initiator	Conversion (%)		η_{inh} (dl / g)	
	Bulk*	Solution**	Bulk	Solution
Sn (Oct) ₂	91.7	63.2	insol.	0.44
Ti (OBu) ₄	72.8	49.5	insol.	0.11
Al (O-i-Pr) ₃	91.9	87.2	insol.	0.56
Al (Et) ₃	90.1	89.3	insol.	1.16

*Bulk polymerization was performed at 60 °C for 24h; **Solution polymerization was performed at 90 °C for 48 h

实验中发现: 以 Ti (OBu)₄ 为引发剂时转化率和特性粘数都比较低; 三乙基铝引发聚合时转化率和特性粘数都比较高. 考虑到所得聚合物的溶解性, 我们选用 Sn (Oct)₂ 聚合反应的引发剂.

溶剂对聚合反应也有影响 (表 2). 以氯仿, 苯和甲苯为溶剂, 转化率和特性粘数都比较低; 以氯苯为溶剂, 相应的数据较高, 与表 1 比较可见, 溶液聚合的转化率较低.

Tab.2 Solution polymerization of CMMPL initiated by Sn (Oct)₂*

Solvents	Conversion (%)	η_{inh} (dl / g)
Chloroform	37.2	0.27
Benzene	31.1	0.21
Toluene	29.4	0.18
Chlorobenzene	45.4	0.38
Dichlorobenzene	52.0	0.22

*1. The monomer concentration is 40wt%; 2. The polymerization is performed at 90 °C for 24h; 3. 0.2wt% of Sn (Oct) is used

由上可见 CMMPL 在多种引发剂引发的情况下都可以很容易地聚合. 本体

聚合的转化率很高, 经 X-射线粉末衍射分析, 证明 P (CMMPL) 为一类高结晶度的聚合物 (结晶度大于 45%), DSC 的测定也反映了这一点, 本体聚合所得聚合物在室温下不溶于通常的有机溶剂。溶液聚合虽然转化率较本体聚合低, 但其结晶度和分子量较低, 聚合物可微溶于 N-甲基吡咯烷酮。以 $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ 为引发剂聚合, 转化率和特性粘数较低, 相反, 热聚合和以 $\text{Al}(\text{Et})_3$ 为引发剂聚合, 转化率和特性粘数较高。以氯苯为溶剂聚合, 较以氯仿、苯、甲苯和二氯苯为好。聚合反应的转化率随单体浓度的增加和聚合反应时间的延长而提高。

参 考 文 献

- [1] Vert M, Lenz R W. *Polym Prepr*, 1979, 20: 608
- [2] Ouchi T, Kobayashi H, Banba T. *Bri Polym J*, 1990, 23: 221
- [3] Cerrai P, Tricoli M. *Makromol Chem Rapid Commun*, 1992, 14: 529
- [4] Peter J A, Pieter J, Jan F. *Makromol Chem*, 1992, 193: 2713

SYNTHESIS AND RING-OPENING POLYMERIZATION OF MODIFIABLE LACTONE, α -CHLOROMETHYL- α - METHYL- β -PROPIOLACTONE

WANG Mingxia, LI Zichen, HE Xiaohui, YANG Li, LI Fumian

(Department of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)

Abstract α -Chloromethyl- α -methyl- β -propiolactone (CMMPL) was synthesized by dehydrochlorination of dichloromethyl propionic acid (DCMPA) in the presence of KOH. The ring-opening polymerization of CMMPL was successfully carried out by using $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, $\text{Al}(\text{i-OPr})_4$ and $\text{Al}(\text{Et})_3$ as initiators in bulk or solution. Powder X-ray diffraction and DSC measurement showed that P (CMMPL) was a kind of high crystalline polymer. Both the polymerization conversion and the properties of the polymer were affected by the monomer concentration and the polymerization time.

Key words α -Chloromethyl- α -methyl- β -propiolactone, Ring-opening polymerization