

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910142468.3

[51] Int. Cl.
C07D 319/06 (2006.01)
C08G 64/02 (2006.01)
C08G 64/30 (2006.01)
C08G 63/64 (2006.01)

[43] 公开日 2009年11月25日

[11] 公开号 CN 101585828A

[22] 申请日 2006.12.29

[21] 申请号 200910142468.3

分案原申请号 200610130883.3

[71] 申请人 中国科学院长春应用化学研究所

地址 130022 吉林省长春市人民大街5625号

[72] 发明人 景遐斌 胡秀丽 陈学思 谢志刚

吕常海 石全 庄秀丽

[74] 专利代理机构 长春科宇专利代理有限责任公司

代理人 马守忠

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

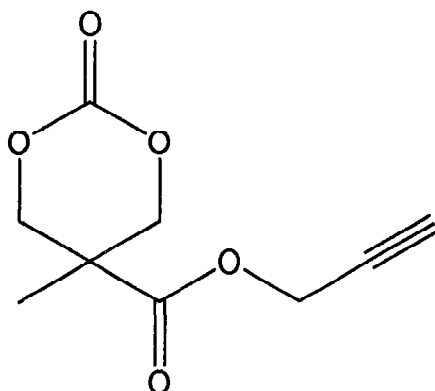
[54] 发明名称

带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体及其制备方法

[57] 摘要

本发明涉及带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体及其制法与用途。从2,2-二羟甲基丙酸出发,合成2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯。该单体可进行开环聚合或与脂肪族环酯单体开环共聚,得到侧基含有叁键的脂肪族聚碳酸酯或脂肪族聚酯-碳酸酯的共聚物。该类聚合物兼具脂肪族聚酯和碳酸酯的优点,可生物降解,降解产物无毒,可用作生物医用材料。

1、带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯，其结构式是：



2. 如权利要求 1 所述的带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体的制备方法，其特征在于，步骤和条件如下：

(1) 2,2-二羟甲基丙酸与氢氧化钾反应，生成 2,2-二羟甲基丙酸盐；反应温度 100℃，反应时间 1~2h，溶剂为 DMF；

(2) 2,2-二羟甲基丙酸盐与 3-溴丙炔反应，3-溴丙炔用恒压滴液漏斗滴加到 (1) 所得盐溶液中，反应 24 小时，反应温度 30~40℃，得到 2-甲基-2-炔丙氧羰基-1,3-丙二醇；

(3) 2-甲基-2-炔丙氧羰基-1,3-丙二醇和氯甲酸乙酯反应，反应催化剂为三乙胺，溶剂为四氢呋喃，反应温度 0℃，反应时间 2~12h，得到 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯。

3. 如权利要求 1 所述的带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体的应用，其特征在于，该单体可进行开环聚合或与脂肪族环酯单体开环共聚，得到可生物降解的侧基含有叁键的脂肪族聚碳酸酯或脂肪族聚酯-碳酸酯的共聚物。

带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体及其制备方法

技术领域

本发明涉及带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体及其制备方法，属于有机合成和生物医用高分子材料领域。

背景技术

近几十年来，随着高分子科学的迅速发展和现代药学、生物学以及工程学的突飞猛进，生物医用高分子材料的研究得到了迅速发展。其中可生物降解的高分子材料，由于在植入体内后不需二次手术取出，因而在手术缝合线、人造皮肤、人造血管、骨固定及修复和药物控制释放等领域得到了广泛应用。可生物降解的合成高分子主要包括脂肪族聚酯、聚氨基酸、聚磷酸酯、聚酸酐、聚原酸酯、聚碳酸酯等。脂肪族聚酯，例如聚丙交酯(PLA)，聚乙交酯(PGA)，聚 ϵ -己内酯(PCL)，具有低的免疫原性和良好的生物降解性和生物相容性，已经被广泛应用于生物医学和医药领域，如骨折固定，手术缝合线，组织工程支架，药物缓释的载体等。

最近，在聚合物的分子链上引入功能基团的研究尤为活跃，因为带有功能基团的聚合物在实践中有重要意义。例如，在这些功能基团上连接各种药物形成高分子前药，可实现药物的位置可控释放或持续释放；连接具有靶向功能的分子如抗体和多糖，可使聚合物及其胶束、胶囊具有靶向功能；连接具有其它生物活性的分子，可改善材料的生物相容性和生物活性；通过功能基团的引入还可以改变聚合物的降解速率、物理机械性能、亲水疏水性能等，因而带有功能基团的脂肪族聚酯的研究和应用引起了人们的极大兴趣。

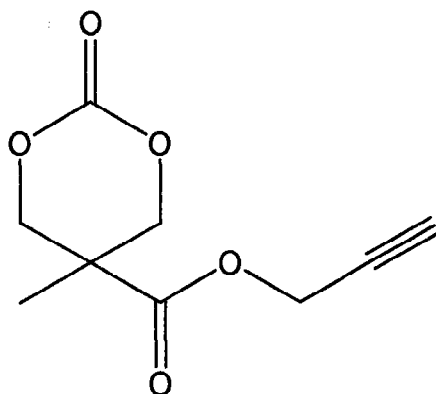
有价值的功能侧基包括羧基(COOH)、氨基(NH₂)、羟基(OH)、巯基(SH)等。要合成带这些功能侧基的聚合物，一般是先合成带有功能基团的单体，然后进行聚合或共聚合。但由于功能基团的存在，在聚合过程中往往伴随不必要甚至有害的副反应，所以以上功能基团首先要保护起来，聚合之后再脱保护。

目前用来与脂肪族环酯共聚的功能单体，有乙交酯衍生物、 ϵ -己内酯衍生物、吗啉二酮衍生物、N-羧基- α -氨基酸酐(NCA)和二氧六环二酮衍生物等。它们中有的合成非常困难、收率很低、成本很高，有的聚合活性很低，共聚物分子量低，所能引入的功

能单体有限,因而很难有实际用途。相对说来,功能性环状脂肪族碳酸酯单体原料易得,合成比较容易,聚合效率较高,所得聚合物的分子量也比较高。中国专利 CN1323795A 披露了 5-苄氧基-三亚甲基碳酸酯的合成方法,中国专利 CN1335330A 披露了聚(5-苄氧基-三亚甲基碳酸酯)及其制备方法与用途。概括说来,就是合成 5-苄氧基-三亚甲基碳酸酯,将它们聚合,再通过氢化还原得到带侧羟基的聚合物。该系列专利仅限于该单体的均聚物,众所周知的事实是均聚的脂肪族碳酸酯在人体内的生物降解性能并不理想,因而它在生物医用方面的应用将是有限的。该专利中经过保护和脱保护这两个步骤。因而合成过程复杂,成本较高。中国专利 200510107434.2 将上述环状碳酸酯单体与脂肪族环酯单体共聚,改善了聚合物的生物相容性和生物降解性,但依然采用保护和脱保护的方法进行合成。

发明内容

为了解决上述聚合物存在的缺点和不足,本发明的目的之一是提供带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯,其结构式是:



该单体的特点是叁键处于炔丙基中,并且通过酯桥与碳酸酯环相连。叁键的存在不影响碳酸酯单体的开环聚合,因而不需要保护和脱保护。开环聚合后,这些叁键成为聚合物的侧基,炔丙基中的叁键有较高的反应活性,通过“点击反应”(“Click Reaction”),可以对聚合物进行化学修饰,实现聚合物的功能化或智能化。

本发明的目的之二是提供带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯的制备方法,包括以下步骤:

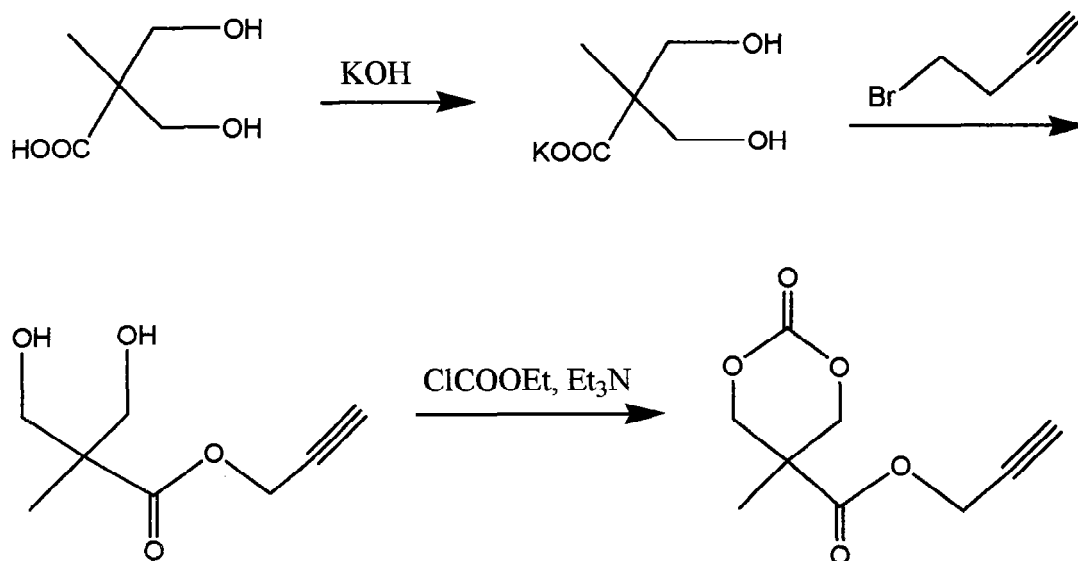
(1) 2,2-二羟甲基丙酸与氢氧化钾反应,生成 2,2-二羟甲基丙酸盐;反应温度 100℃,反应时间 1~2h,溶剂为 DMF;

(2) 2,2-二羟甲基丙酸盐与 3-溴丙炔反应,3-溴丙炔用恒压滴液漏斗滴加到(1)

所得盐溶液中，反应 24 小时，反应温度 30~40℃，得到 2-甲基-2-炔丙氧羰基-1,3-丙二醇；

(3) 2-甲基-2-炔丙氧羰基-1,3-丙二醇和氯甲酸乙酯反应，反应催化剂为三乙胺，溶剂为四氢呋喃，反应温度 0℃，反应时间 2~12h，得到 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯。

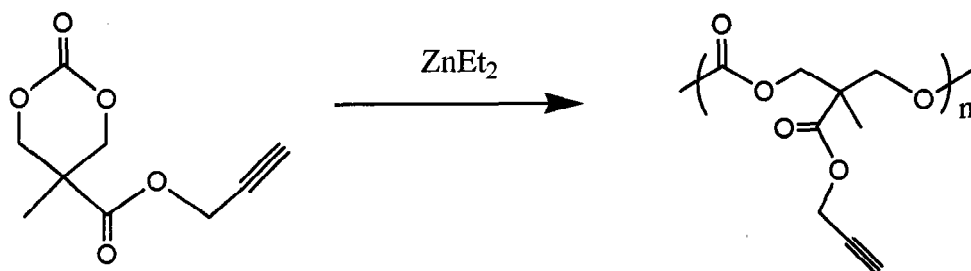
以上三步可用以下反应方程式表示：



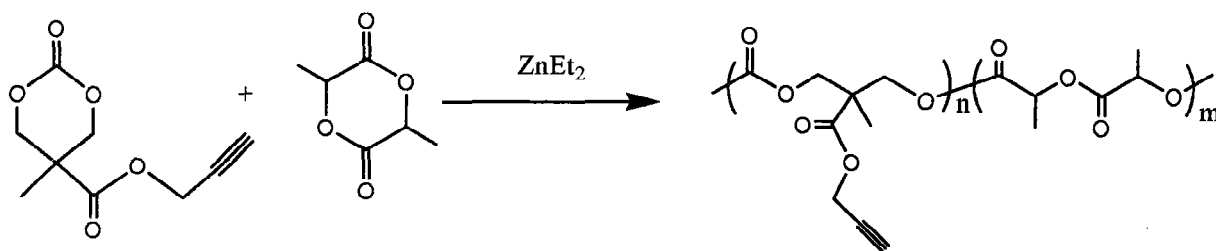
所得到的 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯的结构通过质子核磁共振谱(¹H NMR)证实。(参看图 1)

本发明的目的之三是提供带叁键侧基的环状脂肪族碳酸酯单体的应用：开环聚合得到可生物降解的带叁键侧基的均聚物或共聚物。

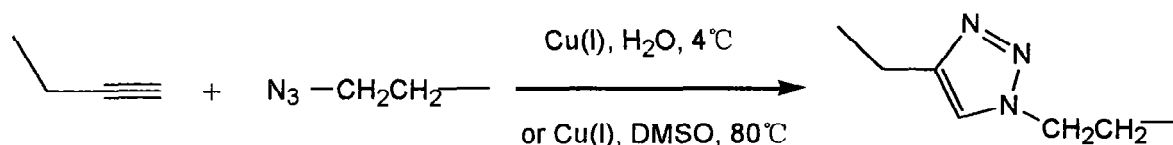
均聚反应方程式如下：



共聚反应，与环酯单体的共聚，以丙交酯为例，反应方程式如下：



该单体的均聚物或它与交酯、内酯的共聚物，都是可生物降解的高分子，可用作生物医用材料。其中的叁键侧基具有可反应性，通过它可以引入具有生物功能的分子或基团，赋予聚合物生物功能或智能。例如，叁键与叠氮化合物进行“3+2 加成成环反应”，反应方程式如下：



这个反应可在水介质中进行，温度 4℃ 左右，也可以在极性有机溶剂中进行，用硫酸亚铜或氯化亚铜为催化剂，条件温和、效率高，副反应少，几乎是计量反应，因而被形象地称作“点击反应”（“Click reaction”）。反应物是任何带叠氮基团的化合物，如叠氮化的多肽或蛋白质。因而通过这个反应，可以将多肽或蛋白质共价结合到高分子链上而不影响其生物活性，也可以将其它功能的分子引入聚合物链。

有益效果：本发明从 2,2-二羟甲基丙酸出发合成碳酸酯单体，与其它碳酸酯单体合成路线相比，原料价格低廉；合成反应只有两步，每步产率都较高；产物容易纯化，得到高纯度的环状碳酸酯单体。

本发明所合成的环状碳酸酯单体聚合活性高，既可以均聚，又可以共聚，还可以与脂肪族环酯单体共聚，聚合转化率高，可以得到高分子量的聚合物。

通过本发明在聚合物上引入叁键侧基，不要求进行保护和脱保护，不造成聚合物主链的降解。这对脂肪族聚酯的化学改性来说，是难得的优点。

本发明所合成的聚合物上的叁键侧基，处于炔丙基上，并且通过一个酯桥与聚合物主链相连，因而具有较高的反应活性，特别是点击反应，条件温和，效率高，可用来进行聚酯和聚碳酸酯的功能化和智能化。

附图说明

图 1：2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯的核磁谱图及其归属（实施例 4）。

具体实施方式

实施例 1: 2-甲基-2-炔丙氧羰基-1,3-丙二醇的合成

将 9.00g 的 2,2-二羟甲基丙酸和 4.30g 的氢氧化钾溶解在 50ml N,N-二甲基甲酰胺中。在 100℃下, 剧烈搅拌 1h, 使其形成 2,2-二羟甲基丙酸钾盐。然后将丙炔溴加入到上述溶液中, 在 100℃下, 再剧烈搅拌 15h。蒸出溶剂, 残留物溶解在 200ml 乙醚中, 用 50ml 蒸馏水洗涤三次, 最后用甲苯重结晶得到 2-甲基-2-炔丙氧羰基-1,3-丙二醇 8 克, 产率为 70%。其结构由质子核磁共振谱确认。

实施例 2: 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯的合成

将 10g 2-甲-2-炔丙氧羰基-1,3-丙二醇和 28.5g 氯代甲酸乙酯溶解在 600ml 四氢呋喃中, 用冰水浴冷却。再把 28g 三乙胺缓慢加入到上述溶液中, 加入过程中保持体系在 0℃左右。然后在室温反应 10h。过滤掉沉淀物, 滤液减压浓缩, 残留物用四氢呋喃和乙醚重结晶, 得到白色晶体 9.4g, 产率 82%。其结构由质子核磁共振谱确认, 见附图 1。

实施例 3: 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯均聚物的合成

在无水无氧的条件下, 将 1 mol 碳酸酯单体加入到聚合反应瓶中, 再加入给定比例的乙基锌作为引发剂, 在 60℃下反应 2h, 产物用三氯甲烷溶解, 甲醇沉淀, 过滤, 洗涤, 35℃下真空干燥至恒重, 即得到 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯均聚物。两次典型的聚合反应条件和产物性能列于表 1 中。

表 1. 环状碳酸酯单体聚合数据

序号	乙基锌/单体总量 (摩尔比)	重量收率 (%)	分子量 (10^4)	分子量 分布
1	1/800	78	1.41	1.26
2	1/100	80	0.75	1.20

实施例 4: 2-甲基-2-炔丙氧羰基三亚甲基碳酸酯与乳酸的共聚物的合成

在无水无氧的条件下, 取不同比例的环状碳酸酯单体与丙交酯单体, 加入单体总质量的 1/200 的乙基锌作为引发剂, 在 60℃下搅拌反应 2h, 产物用三氯甲烷溶解, 甲醇沉淀, 过滤, 洗涤, 35℃下真空干燥 24h, 称重计算产率, 得到环状碳酸酯单体与乳酸的共聚物。结果见表 2。

表 2. 环状碳酸酯单体与乳酸的共聚

序号	碳酸酯单体 (摩尔%)	丙交酯 (摩尔%)	乙基锌/单体 总量(摩尔)	重量收率 (%)	Mw (10 ⁴)	PDI
1	20	80	1/200	89	1.56	1.15

实施例 5: 在聚乙二醇存在下环状碳酸酯单体与乳酸的共聚

在无水无氧的条件下,以分子量为 5000 的甲氧基聚乙二醇 (PEG) 为大分子引发剂,取不同比例的单体与丙交酯单体,加入单体总质量的 1/200 的乙基锌作为引发剂,在 60℃ 下搅拌反应 2h,产物用三氯甲烷溶解,甲醇沉淀,过滤,洗涤,35℃ 下真空干燥 24h,称重计算产率,得到 PEG、环状碳酸酯单体与乳酸的共聚物。结果见表 3。

表 3. 在聚乙二醇存在下环状碳酸酯单体与乳酸的共聚

序号	碳酸酯单体 (摩尔)	丙交酯 (摩尔)	重量收率 (%)	Mw (10 ⁴)	PDI
1	0.10	0.90	85	1.60	1.17

实施例 6: 环状碳酸酯与 ϵ -己内酯的共聚物的合成

在无水无氧的条件下,将 0.1mol 环状碳酸酯单体和 0.5mol ϵ -己内酯单体加入到聚合反应瓶中,再加入单体总量的 1/800 的乙基锌作为引发剂,在 60℃ 下反应 2h,产物用三氯甲烷溶解,甲醇沉淀,过滤,洗涤,35℃ 下真空干燥至恒重,即得到碳酸酯与 ϵ -己内酯的共聚物。相关数据见表 4。

表 4. 环状碳酸酯单体与 ϵ -己内酯的共聚

序号	碳酸酯单体 (摩尔)	ϵ -己内酯 (摩尔)	重量收率 (%)	Mw (10 ⁴)	PDI
1	0.1	0.5	81	0.81	1.20

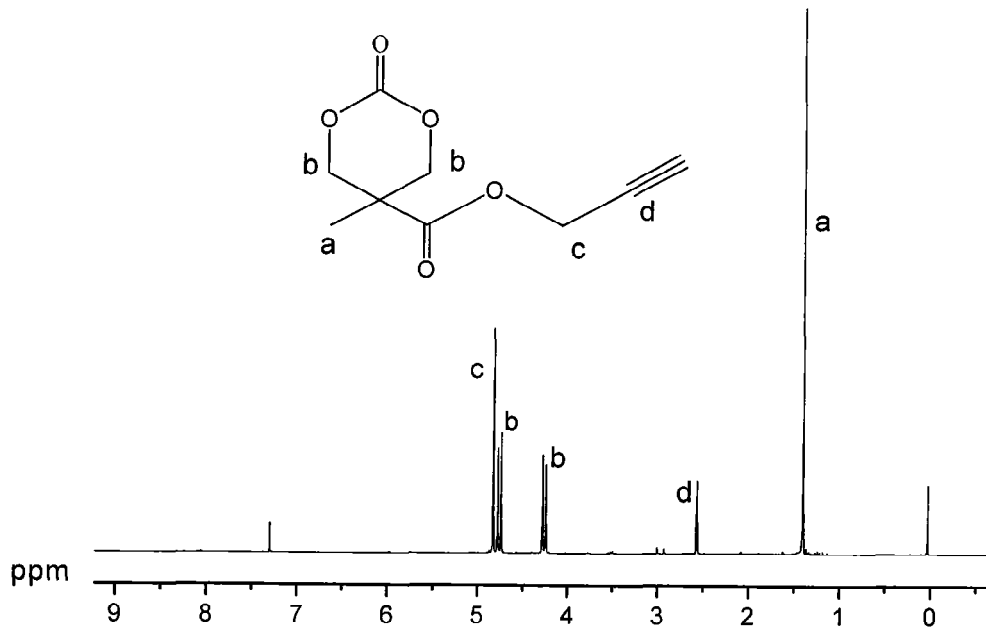


图 1