



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102015824 A

(43) 申请公布日 2011. 04. 13

(21) 申请号 200980112360. 8

C07D 309/30 (2006. 01)

(22) 申请日 2009. 03. 27

(30) 优先权数据

0805701. 0 2008. 03. 28 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 09. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2009/000825 2009. 03. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02009/118538 EN 2009. 10. 01

(71) 申请人 帝国改革有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 夏洛特·K·威廉斯

莫莉·莫拉格·史蒂文斯 唐敏

(74) 专利代理机构 上海旭诚知识产权代理有限公司 31220

代理人 郑立 高为华

(51) Int. Cl.

C08G 63/08 (2006. 01)

权利要求书 5 页 说明书 19 页 附图 9 页

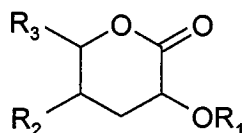
(54) 发明名称

糖内酯聚合物

(57) 摘要

本发明涉及一种新型糖内酯、官能化的脂肪族聚酯和由其形成的共聚物, 及从可再生资源制备它的方法。

1. 一种由式 (I) 单体形成的聚合物



(I)

其中  $R_1$  选自氢、烷基、卤代烷基、酰基、酯基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、甲硅烷基、磺酰基、药物分子或肽；

$R_2$  为氢或  $OR_1$ ；和

$R_3$  为甲基或  $-CH_2OR_1$ ；

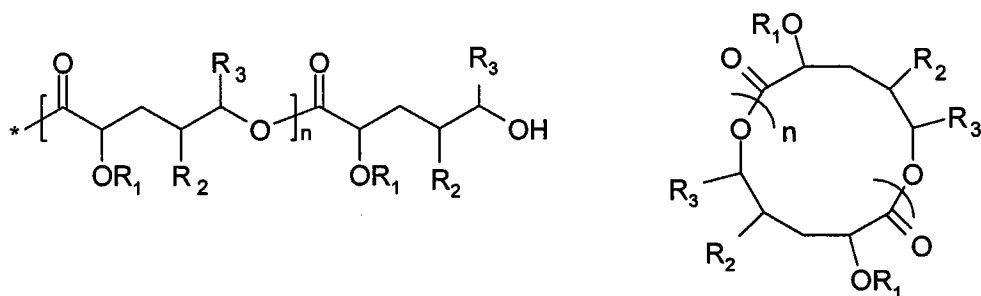
其中  $R_1$  和  $R_1'$  都如  $R_1$  所定义的， $R_1$ 、 $R_1'$  和  $R_1''$  的每次出现可相同或不同。

2. 根据权利要求 1 所述的聚合物，其中 a)  $R_2$  为氢且  $R_3$  为  $-CH_2OR_1$  或甲基；或 b)  $R_2$  为  $OR_1$  且  $R_3$  为  $-CH_2OR_1$ 。

3. 根据权利要求 2 至 4 中任一项所述的聚合物，其中  $R_1$ 、 $R_1'$  和  $R_1''$ ，当存在时，为酰基。

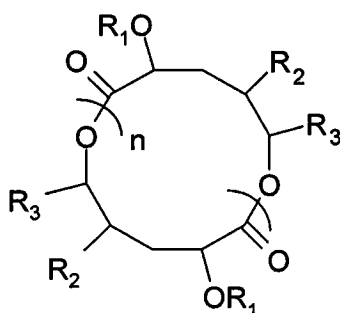
4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中  $R_1$ 、 $R_1'$  和  $R_1''$ ，当存在时，为  $-C(O)CH_3$ 。

5. 根据以上任何一项所述的聚合物，其中所述聚合物包括环状聚合物和线型聚合物的混合物，其中所述环状和线型聚合物具有下面所示结构式：



其中  $n$  在 1 和 60 之间且其中所述线型聚合物的末端 (\*) 为 OH 或 OR。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的聚合物，其中所述聚合物为具有以下结构式的环状聚合物：

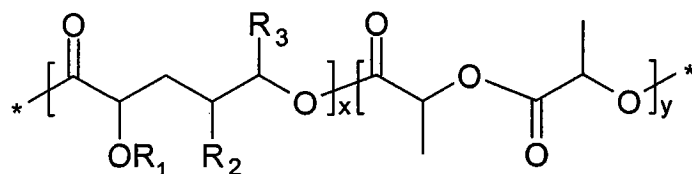


其中  $n$  在 1 和 60 之间。

7. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的聚合物，其中所述聚合物为由式 (I) 的内酯化化合物和第二内酯或环状碳酸酯形成的共聚物。

8. 根据权利要求 7 所述的聚合物，其中所述第二内酯选自丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、丁内酯且所述环状碳酸酯为三亚甲基碳酸酯。

9. 根据权利要求 7 或 8 所述的聚合物, 其中所述聚合物为由下述结构式所表示的共聚物:



其中所述共聚物内所述  $x$  的摩尔分数在 0.5% 和 20% 之间且所述  $y$  的摩尔分数在 80% 和 99.5% 之间。

10. 根据权利要求 7、8 或 9 所述的聚合物, 其中所述聚合物为无规共聚物。

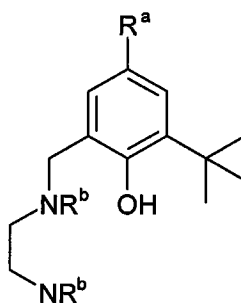
11. 根据权利要求 1 至 4、7 或 8 中任一项所述的聚合物, 其中所述聚合物为接枝共聚物, 包含由式 (I) 的内酯化合物聚合而形成的聚合物主链和结合到所述内酯化合物上存在的官能团上的第二聚合物。

12. 如权利要求 1 至 4 中任一项所定义的式 (I) 的内酯化合物的聚合的方法, 其中所述方法包括使式 (I) 的内酯化合物暴露于金属引发剂并让开环聚合反应发生。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中所述引发剂为 Lewis 酸性金属烷氧基络合物, 选自但不局限于由锡引发剂组成的组, 包括烷氧基锡 (II) 络合物和羧酸锡 (II) 络合物 + 醇 (例如, 辛酸锡 (II) 和两当量的醇或一当量的二醇基 (例如甲醇、苯甲醇、丁二醇) 或  $\text{Sn}(\text{OBu})_2$ ); 烷氧基锌络合物 (包括带配位体和不带配位体的络合物 (均配物)); 烷氧基铝络合物; 烷氧基钛络合物; 烷氧基锆络合物; 碱土金属烷氧基络合物; 烷氧基钇络合物; 烷氧基镧络合物; 和烷氧基钙络合物。

14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述引发剂为式  $\text{Sn}(\text{OR})_2$  的烷氧基锡引发剂或式  $\text{LZnOR}$  的烷氧基锌络合物, 其中  $\text{R}$  为烷基或烷芳基且  $\text{L}$  为锌配位体。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中所述烷氧基锌络合物包括式 (L) 的锌配位体:



(L)

其中  $\text{R}^a$  为氢、烷基 (例如  $\text{tBu}$ 、 $\text{Me}$ )、烷氧基 (例如  $\text{OMe}$ )、卤素 (例如  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ )、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、烷基胺或二烷基胺 (例如  $\text{NMe}_2$ ); 和各  $\text{R}^b$  独立地为氢、烷基 (例如  $\text{Me}$ 、 $\text{Et}$ 、 $\text{iPr}$ )、烷芳基 (例如苯甲基) 或芳基 (例如苯基)。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中  $\text{R}^a$  为  $\text{tBu}$  且  $\text{R}^b$  每次出现都是  $\text{Me}$ 。

17. 根据权利要求 15 或 16 所述的方法, 其中所述引发剂为具有该式  $\text{LZnOEt}$  的乙醇锌络合物。

18. 根据权利要求 12 至 17 中任一项所述的方法, 其中所述聚合在温和条件下进行, 即在 25–100°C 的温度下, 内酯化合物在氯化溶剂 (例如  $\text{CDCl}_3$ )、醚溶剂 (例如  $\text{THF}$ ) 或

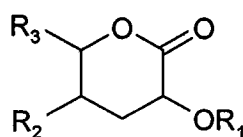
芳香族溶剂（例如甲苯）中的浓度为 0.5M-2M 进行或其中所述聚合在 25-100℃、无溶剂存在下进行。

19. 根据权利要求 12 至 18 中任一项的方法，其中所述方法包括提供式 (I) 的内酯化合物与第二内酯化合物或环状碳酸酯的混合物，使所述混合物暴露于金属引发剂并让开环聚合反应发生以产生无规共聚物。

20. 根据权利要求 12 至 18 中任一项所述的方法，其中所述方法包括使式 (I) 的内酯化合物暴露于金属引发剂并让开环聚合反应发生，然后加入第二内酯化合物或环状碳酸酯，以产生嵌段共聚物。

21. 由权利要求 12 至 20 中任一项所述的方法生产的聚合物。

22. 式 (I) 的内酯化合物：

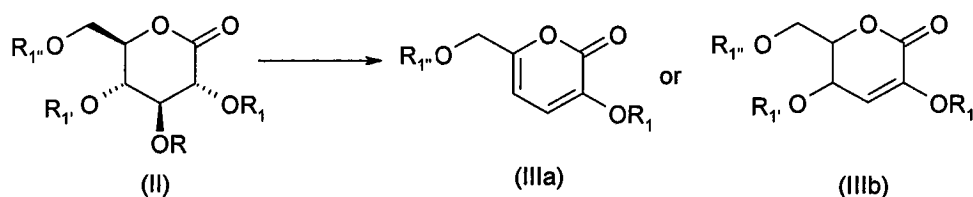


(I)

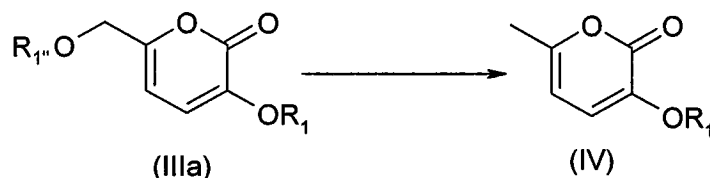
其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  如权利要求 1 至 4 中任一项所定义的。

23. 式 (I) 的内酯化合物的制备的方法，所述方法包括如下步骤：

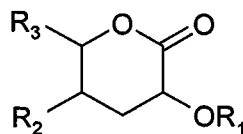
a) 使式 (II) 的四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯与碱反应以形成式 (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物：



b) 任选地进一步使所述式 (IIIa) 的化合物与碱反应以形成式 (IV) 的化合物；和



c) 通过氢解作用还原所述式 (IIIa) 或 (IV) 的化合物以形成式 (I) 的化合物；



(I)

其中  $R_1$ 、 $R_1'$ 、 $R_1''$ 、 $R_2$  和  $R_3$  如权利要求 1 至 4 中任一项所定义的且  $R$  如  $R_1$  所定义的。

24. 根据权利要求 23 所述的方法，其中所述方法用于式 (I) 的内酯化合物的制备，其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1''$  且  $R_2$  为氢，所述方法包括如下步骤：

d) 使式 (II) 的四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯与碱反应以形成式 (IIIa) 的化合物；和

e) 通过氢解作用还原所述式 (IIIa) 的化合物以形成式 (I) 的化合物, 其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 且  $R_2$  为氢。

25. 根据权利要求 23 所述的方法, 其中所述方法用于式 (I) 的内酯化合物的制备, 其中  $R_3$  为甲基且  $R_2$  为氢, 所述方法包括如下步骤:

f) 使式 (II) 的四  $-\text{O}-$  取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯与碱反应以形成式 (IIIa) 的化合物;

g) 进一步使所述式 (IIIa) 的化合物与碱反应以形成式 (IV) 的化合物; 和

h) 通过氢解作用还原所述式 (IV) 的化合物以形成式 (I) 的化合物, 其中  $R_3$  为甲基且  $R_2$  为氢。

26. 根据权利要求 25 所述的方法, 其中步骤 b) 包括使所述式 (IIIa) 的化合物暴露于过量碱较长时间。

27. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中步骤 a) 和 b) 被压缩成单一步骤, 其中所述式 (IIIa) 的化合物作为原位中间体形成, 但不进行分离。

28. 根据权利要求 23 所述的方法, 其中所述方法用于式 (I) 的内酯化合物的制备, 其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 且  $R_2$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 所述方法包括如下步骤:

a) 使式 (II) 的四  $-\text{O}-$  取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯与弱碱反应以形成式 (IIIb) 的化合物;

b) 通过氢解作用还原所述式 (IIIb) 的化合物以形成式 (I) 的化合物, 其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 且  $R_2$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ 。

29. 根据权利要求 23 至 28 中任一项所述的方法, 其中所述碱为三乙胺或吡啶。

30. 根据权利要求 23 至 29 中任一项所述的方法, 其中所述反应采用溶剂例如二氯甲烷或不采用溶剂进行。

31. 根据权利要求 23 至 30 中任一项所述的方法, 其中氢解作用在  $\text{H}_2$  和 Pd/C 催化剂存在下进行。

32. 根据权利要求 23 至 31 中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括由 D- 葡萄糖酸内酯通过 D- 葡萄糖酸内酯与式  $\text{R}^*\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}^*$  的化合物的乙酰化反应来制备所述式 (II) 的四  $-\text{O}-$  取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯的步骤, 其中  $\text{R}^*$  为烷基、卤代烷基、芳基或杂芳基。

33. 根据权利要求 32 所述的方法, 其中所述方法用于式 (I) 的内酯化合物的制备, 其中  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_1'$  和  $\text{R}_1''$  为酰基, 所述方法包括如下步骤:

a) 在碱存在下使 D- 葡萄糖酸内酯与式  $\text{R}^*\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}^*$  的化合物反应, 经由四  $-\text{O}-$  取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯原位中间体, 以形成式 (IIIa) 或 (IIIb) 的化合物;

b) 任选地进一步使所述式 (IIIa) 的化合物与碱反应以形成式 (IV) 的化合物; 和

c) 通过氢解作用还原所述式 (IIIa) 或 (IV) 的化合物以形成式 (I) 的化合物。

34. 根据权利要求 23 至 33 中任一项所述的方法, 进一步包括将肽或药物分子结合到所述式 (I) 的官能化内酯上的步骤, 通过除去  $\text{R}_1$  取代基 (以导致  $\text{R}_1 = \text{H}$ ) 然后与所述肽或药物分子反应以将其连接到所述内酯上或通过所述肽或药物与所述内酯化合物上存在的所述取代基之一反应。

35. 权利要求 1 至 11 中任一项所定义的聚合物, 用于生物材料的生产、用作包装

材料、用于制造纤维、用于制造医疗设备包括可降解缝合线、敷料、支架和植入物、用于组织工程的基体制造或用作药物输送的赋形剂、用作生物可降解包装材料的冲击改性剂。

36. 包含权利要求 1 至 11 中任一项所定义的聚合物的包装材料、医疗设备如可降解缝合线、敷料、支架和植入物、组织工程基体或用于药物输送的赋形剂。

37. 实质上在此参考任何一个或多个所述附图和 / 或实例所描述的聚合物、内酯化合物或方法。

## 糖内酯聚合物

[0001] 本发明涉及一种新型糖内酯、官能化的脂肪族聚酯和由其形成的共聚物，及由可再生资源制备它们的方法。

[0002] 可再生资源，尤其是生物质（来自于生物源的材料），是一种在许多应用中使用的石油化工产品的有吸引力的替代物，例如用作化学制品和聚合物生产的原材料。可再生资源寻求克服与石油化工产品供应、成本、环境影响和可持续发展有关的问题。此外，生物衍生材料经常可能为生物相容的、生物可吸收的且甚至是生物可降解的。一种这样的生物衍生材料是聚交酯，通过乳酸的开环聚合产生，乳酸本身来源于生物质如玉米或甜菜。聚交酯具有良好的力学和物理性能并可用于制造包装材料及专门的医用制品。因此，聚交酯突出了生物质作为比使用石油化工产品生产聚合物更环保和可持续性的替代物的潜力。然而，聚交酯具有高的玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 且缺少化学官能团，导致其为疏水性的且降解缓慢，这限制了它的应用并使得其处理变得复杂。此外，就某些应用而言，由于其高结晶度、脆性、总吸收不足和热不稳定性，聚交酯是不合适的。

[0003] 官能化的脂肪族聚酯寻求解决聚交酯的局限性。然而，官能化的脂肪族聚酯目前不是可广泛得到的。官能化内酯的开环聚合是制备官能化的脂肪族聚酯的一条吸引人的途径，因为它能被很好地控制。针对官能化内酯的制备和聚合的已有报告已受到复杂的、多步骤内酯合成和中等产率的限制。此外，在这些已有尝试中，内酯单体环张力不足以产生聚合物。在这些实例中，官能化内酯单体与高张力环共聚，意味着所得共聚物中官能团的结合率低 (Marcincinova-Benabdillah 等人, *Biomacromolecules* 2001, 2, 1279-1284, 涉及 1, 4- 二氧杂环 -2, 5- 己二酮在 3 位被受保护的 D- 葡萄糖酸取代; Kumar 等人, *Macromolecules* 2002, 35, 6835-6844, 涉及四 -O- 甲基 -D- 葡萄糖酸 -1, 6- 内酯; 和 Pinilla 等人, *Carbohydr.Res.* 2003, 338, 549-555, 涉及衍生自 D- 木糖的环状碳酸酯单体)。此外，衍生自可再生资源的官能化内酯的开环聚合的实例非常少。

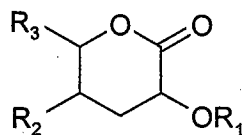
[0004] 糖类 1, 5- 内酯具有作为开环聚合的有吸引力的单体的潜力，其来源于可再生资源、廉价且安全（低毒性）。然而，涉及它们的聚合物的文献非常有限。在 1927 年，Haworth 观察到：当在含有微量乙酰氯蒸汽的密闭容器中放置几周时，三 -O- 甲基 -D- 阿拉伯糖 -1, 5- 内酯反应以形成固态的、明显无定形的物质，称为“聚合物 (polymeride)” (Drew, H.D.K. 等人, *J.Chem.Soc.* 1927, 775-779)。数十年后，由产自淀粉的 D- 葡萄糖生产四 (2-, 3-, 4-, 6-) 取代的 D- 葡萄糖酸内酯及其通过金属络合物催化的开环聚合被报道 (JP 2002167430)。在两个报告中，产品表征是有限的。此外，最近的工作突出了四 (2-, 3-, 4-, 6-) 取代的 D- 葡萄糖酸内酯聚合的局限性。具体地讲，使四 -O- 乙酰基 -D- 葡萄糖酸内酯聚合的尝试没有成功，而是相反地，至多导致了三聚体的产生 (Haider 和 Williams, *J.Polymer.Sci* 2008, 46 (8), 2891-2896)。此外，许多金属络合物（例如，以锌或铝化合物为基础的那些）导致了内酯分解而不是聚合。仅使用锡催化剂时达到三聚且三聚产物在锡类物质存在下不稳定。还发现四 -O- 甲基 -D- 葡萄糖酸内酯在金属络合物存在下发生分解。

[0005] 因此，本领域中需要一种从可再生资源生产生物衍生聚合物的改进方法，所述

方法得以生产具有低的玻璃化转变温度并可快速降解的聚合物。相应地，本发明提供官能化内酯化合物，所述内酯化合物可采用容易获得的糖类生产并能进行受控的开环聚合反应以形成用作生物衍生聚合物有用的官能化的聚酯或共聚酯。

[0006] 从而，在第一方面中，本发明提供了由单体形成的聚合物，其中所述单体包括式 (I) 的内酯化合物：

[0007]



(I)

[0008] 其中  $R_1$  选自氢、烷基、卤代烷基、酰基、酯基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基、甲硅烷基、磺酰基、药物分子或肽；

[0009]  $R_2$  为氢或  $OR_1$ ；和

[0010]  $R_3$  为甲基或  $-CH_2OR_1$ ；

[0011] 其中  $R_1$  和  $R_1'$  都如  $R_1$  所定义的， $R_1$ 、 $R_1'$  和  $R_1''$  的每次出现可相同或不同。

[0012] 优选地，烷基为 Me、Et 或 iPr；烷芳基为苯甲基；酰基为  $-C(O)CH_3$  或  $-C(O)CF_3$ ；酯基为  $-C(O)O^tBu$  或  $-C(O)OC_{15}H_{11}$  (Fmoc)；芳基为苯基；甲硅烷基为  $SiMe_3$ ；和磺酰基为甲苯磺酰基 ( $C_6H_5SO_2$ )。

[0013] 优选地，当  $R_3$  为甲基时， $R_2$  不是  $OR_1$ 。

[0014] 在一个优选的实施方案中， $R_2$  为氢且  $R_3$  为  $-CH_2OR_1$ 。优选， $R_1$  和  $R_1'$  为酰基。更优选， $R_1$  为  $-C(O)CH_3$ ； $R_2$  为氢且  $R_3$  为  $-CH_2OC(O)CH_3$ 。

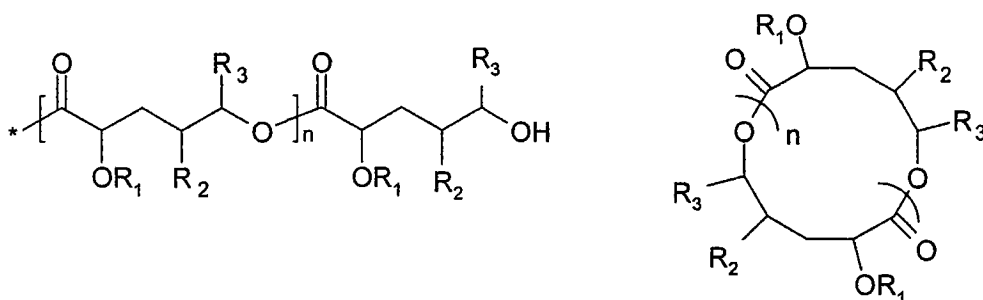
[0015] 在另一优选的实施方案中， $R_2$  为氢且  $R_3$  为甲基。优选， $R_1$  为酰基。更优选， $R_1$  为  $-C(O)CH_3$ 。

[0016] 在另一优选实施方案中， $R_2$  为  $OR_1$  且  $R_3$  为  $-CH_2OR_1$ 。优选， $R_1$ 、 $R_1'$  和  $R_1''$  为酰基。更优选， $R_1$ 、 $R_1'$  和  $R_1''$  为  $-C(O)CH_3$ 。

[0017] 式 (I) 的内酯单体之间发生的聚合反应可为一平衡反应，其可导致线型聚合物和环状聚合物（大环）两者的形成。已经确定，一旦本发明的内酯化合物聚合达到平衡，混合物中环状聚合物的比例比线型聚合物的比例大，环状聚合物与线型聚合物的准确比例取决于单体到聚合物的 % 转化率。线型聚合物和环状聚合物可采用溶剂通过分馏法分离。这使得能将环状聚合物作为沉淀物离析出来。

[0018] 因此，在一个优选的实施方案中，提供了所述聚合物，是环状聚合物和线型聚合物的混合物，其中所述环状和线型聚合物具有下面展示的结构式：

[0019]





[0020] 其中  $n$  在 1 和 60 之间, 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  如上所定义的, 且其中通过 \* 表示的所述线型聚合物的末端为 OH 或 OR, 其中 R 为烷基或烷芳基。所述 OR 末端基可由为了形成所述聚合物而用于聚合过程中的聚合引发剂提供。

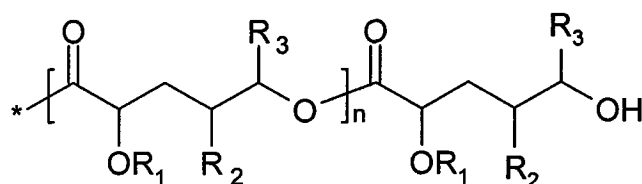
[0021] 在一个优选的实施方案中, 所述混合物包含比线型聚合物更大比例的环状聚合物 (以 % 重量基准计)。

[0022] 优选, 所述聚合物具有 700 至 13,000 的  $M_n$ 。在某些实施方案中, 所述聚合物具有 5,000 至 13,000 的  $M_n$ 。在其它实施方案中, 所述聚合物是具有 700 至 800 的  $M_n$  的低聚产物。

[0023] 在另一实施方案中, 本发明提供了分离的环状聚合物。就所述的环状聚合物而言,  $n$  优选在 3 和 24 之间 (例如 7)。

[0024] 在另一实施方案中, 本发明提供了下式的线型聚合物:

[0025]



[0026] 其中  $n$  为 1 至 60, 优选 3 至 60。

[0027] 有利地是, 环状聚合物趋于具有较低的玻璃化转变温度并对与其它聚合物 (作为增塑剂) 混合是有用的。

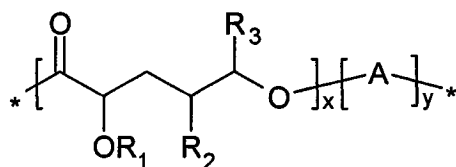
[0028] 所述开环聚合被控制得很好。这被观察到的随着聚合程度  $M_n$  (分子量) 的线性提高和狭窄的多分散指数 (PDI) 所证实。受控聚合对于生物衍生聚合物的应用是重要的, 因为它使得从聚合反应的化学计量能精确地预测聚合物的  $M_n$  和性能。

[0029] 本发明的聚合物可为均聚物, 其中所述均聚物衍生自单体, 所述单体为式 (I) 的内酯化合物。或者, 所述聚合物可为由一种或多种式 (I) 的内酯单体与一种或多种其它单体形成的共聚物。

[0030] 因此, 在进一步的实施方案中, 本发明的聚合物为由本发明的内酯化合物与已知的内酯或环状碳酸酯形成的共聚物, 优选所述内酯或环状碳酸酯选自丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、丁内酯和三亚甲基碳酸酯。优选, 所述共聚物为嵌段共聚 (酯) 或无规共聚 (酯)。

[0031] 所述共聚物可用下式表示:

[0032]

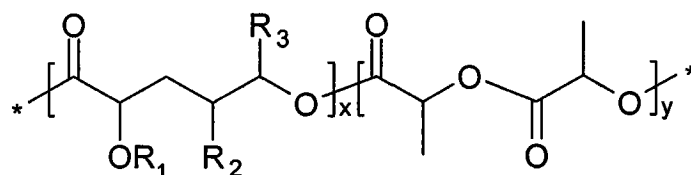


[0033] 其中  $x$  的摩尔分数在 0.5% 和 20% 之间且  $y$  的摩尔分数在 80% 和 99.5% 之间, 其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  如针对本发明第一方面所定义的。

[0034] 应该认识到所述共聚物可为无规共聚物 (即通过所述  $x$  和  $y$  重复单元的随机重复组成) 或嵌段共聚物 (包含相连的均聚物亚单元即包含  $x$  单体的亚单元和包含  $y$  单体的亚单元)。

[0035] 优选，所述聚合物为由如本文中定义的式 (I) 的内酯化合物和丙交酯 (R- 丙交酯、S- 丙交酯、meso- 丙交酯 (R, S- 丙交酯) 和 rac- 丙交酯，更优选 S- 丙交酯或 rac- 丙交酯) 形成的共聚物。这种共聚物可用下式表示：

[0036]



[0037] 其中所述无规共聚物内 x 的摩尔分数在 0.5% 和 20% 之间且 y 的摩尔分数在 80% 和 99.5% 之间，其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 如上面针对本发明第一方面所定义的，而其中通过 \* 表示的所述共聚物的末端在所述氧末端是 OH (上面所示结构式的右手端) 而在羰基末端是 OR，其中 R 是烷基或烷芳基。所述 OR 末端基可由用于聚合过程中以形成所述聚合物的聚合引发剂提供。优选，所述共聚物为无规共聚物。

[0038] 所述共聚物内总的单体重复单元，即 x 加上 y 的总数，优选为至少 20，例如 20 至 740。

[0039] 优选所述共聚物的 Mn 为 10,000 至 100,000。

[0040] 优选，所述共聚物内的内酯化合物的负载可达 25% (重量)。更优选，所述共聚物内的内酯化合物的负载为 20% 至 25%。所述负载可通过共聚物 <sup>1</sup>H NMR 谱的积分测定，具体地例如通过开环内酯产生的聚合物峰的积分除以第二内酯或环状碳酸酯产生的峰。

[0041] 在进一步的实施方案中，本发明提供了一种接枝共聚物，所述接枝共聚物包含由本发明的内酯化合物形成的聚合物主链和结合到所述内酯单体上存在的官能团的第二聚合物。所述接枝共聚物可以是，例如接枝共聚酯、接枝共聚 (酯 - 丙烯酸酯) 或接枝共聚 (酯 - 肽)。

[0042] 应该认识到上面描述的共聚物实施方案 (其中所述第二内酯是丙交酯) 的特征同样适用于式 (I) 的内酯化合物与选自乙交酯、己内酯、戊内酯、丁内酯或环状碳酸酯，优选三亚甲基碳酸酯的内酯的共聚物。

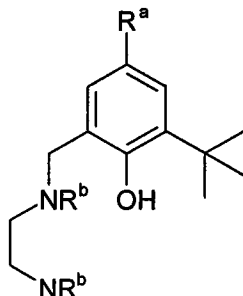
[0043] 在第二方面中，本发明提供了一种用于式 (I) 的内酯化合物的聚合的方法，其中所述方法包括使式 (I) 的内酯化合物暴露于金属引发剂并让开环聚合反应发生。

[0044] 在一个优选的实施方案中，所述引发剂为 Lewis 酸性金属烷氧基络合物，其通过配位插入机理引起所述内酯的开环来引发聚合。所述内酯配位到所述 Lewis 酸性金属烷氧基络合物上，导致所述络合物活化并在羰基碳处攻击所述内酯。酰基键断裂接着引起开环和新的金属烷氧基化合物产生，从所述新的金属烷氧基化合物能再引发该循环。优选，所述引发剂选自由锡引发剂组成的组，包括烷氧基锡 (II) 络合物和羧酸锡 (II) 络合物 + 醇 (例如，辛酸锡 (II) 和两当量的醇或一当量的二醇基 (例如甲醇、苯甲醇、丁二醇) 或 Sn(OR)<sub>2</sub>)；烷氧基锌络合物 (包括带配位体的络合物和不带配位体的络合物 (均配物))；烷氧基铝络合物；烷氧基钛络合物；烷氧基锆络合物；碱土金属烷氧基络合物；烷氧基钪络合物；烷氧基镧络合物；和烷氧基钙络合物。

[0045] 优选，所述引发剂为烷氧基锡引发剂，例如式 Sn(OR)<sub>2</sub> 的烷氧基锡引发剂；或

烷氧基锌络合物，例如式  $\text{LZnOR}$  的烷氧基锌络合物，其中  $\text{R}$  为烷基或烷芳基， $\text{L}$  为锌配位体。优选， $\text{R}$  为乙基、异丙基、丁基、甲基或苯甲基。因此，所述烷氧基锌络合物可包括，例如，乙醇锌、异丙醇锌、甲醇锌或苯甲醇锌。更优选，所述的烷氧基锌络合物为式  $\text{LZnOR}$  的烷氧基锌络合物，其中  $\text{R}$  为烷基且  $\text{L}$  为下式的锌配位体：

[0046]



[0047] 其中  $\text{R}^a$  为氢、烷基（例如  $\text{tBu}$ 、 $\text{Me}$ ）、烷氧基（例如  $\text{OMe}$ ）、卤素（例如  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ ）、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、烷基胺或二烷基胺（例如  $\text{NMe}_2$ ）；和

[0048] 各  $\text{R}^b$  独立地为氢、烷基（例如  $\text{Me}$ 、 $\text{Et}$ 、 $\text{iPr}$ ）、烷芳基（例如苯甲基）或芳基（例如苯基）。

[0049] 优选， $\text{R}^a$  为  $\text{tBu}$  且  $\text{R}^b$  每次出现都是  $\text{Me}$ 。

[0050] 更优选，所述引发剂是具有式  $\text{LZnOEt}$  的乙醇锌络合物，优选其中  $\text{L}$  具有上面显示的分子式。

[0051] 优选，所述聚合引发剂提供所述聚合物的末端基，与所述聚合物的羰基相邻，从而用  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$  终止所述聚合物， $\text{OR}$  由所述引发剂提供。

[0052] 优选，所述聚合在温和条件下进行，即，在  $25-100^\circ\text{C}$  的温度，使得内酯化合物在氯化溶剂（例如  $\text{CDCl}_3$ ）、醚溶剂（例如  $\text{THF}$ ）或芳香族溶剂（例如甲苯）中的浓度为  $0.5\text{M}-2\text{M}$ 。或者，所述聚合可在  $25-100^\circ\text{C}$ 、无溶剂存在下进行。

[0053] 优选，所述聚合在  $25^\circ\text{C}$ 、内酯化合物在  $\text{CDCl}_3$  中的浓度为  $1\text{M}$  下进行。

[0054] 有利地是，采用温和的聚合条件有利于商业化工工艺，需要较低的能量输入且同时促进轻松处理和取样。此外，温和聚合条件导致聚合物降解明显少于较苛刻条件下会看到的降解（这些聚合物能在较高温度下燃烧）。同样，因为所述聚合是平衡反应，通过采用较低温度可能得到较高  $\text{M}_n$  的聚合物。最后，温和条件如这里所用的使得敏感分子的结合（例如药物、肽、细胞增长因子）成为可能。如果所述聚合需要苛刻的条件，那么在所述聚合物结构中包含有用但敏感分子会是不可行的。

[0055] 在一个优选的实施方案中，式 (I) 的内酯单体：引发剂的比率（以摩尔基准计）为  $130:1$  至  $20:1$ ，优选  $130:1$  至  $30:1$ ，优选  $70:1$  至  $20:1$ ，更优选  $65:1$  至  $30:1$ 。

[0056] 在一个优选的实施方案中，所述方法是共聚方法，包括使式 (I) 的内酯化合物和第二内酯化合物或环状碳酸酯暴露于金属引发剂并让共聚发生。

[0057] 优选，所述共聚的方法包括提供式 (I) 的内酯化合物与第二内酯化合物或环状碳酸酯的混合物，使所述混合物暴露于金属引发剂并让开环聚合反应发生以产生无规共聚物。优选所述第二内酯化合物选自丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、丁内酯。优选，所述环状碳酸酯为三亚甲基碳酸酯。优选，所述第二内酯化合物为丙交酯（ $\text{R}$ -丙交酯、

S-丙交酯、meso-丙交酯(R, S-丙交酯)或rac-丙交酯,更优选S-丙交酯或rac-丙交酯)。

[0058] 在另一优选实施方案中,所述共聚的方法包括使式(I)的内酯化合物暴露于金属引发剂并让开环聚合反应发生,然后加入第二内酯化合物或环状碳酸酯以产生嵌段共聚物。优选,所述第二内酯化合物选自丙交酯、乙交酯、己内酯、戊内酯、丁内酯。优选,所述环状碳酸酯为三亚甲基碳酸酯。优选,所述第二内酯化合物为丙交酯(R-丙交酯、S-丙交酯、meso-丙交酯(R, S-丙交酯)或rac-丙交酯,更优选S-丙交酯或rac-丙交酯)。

[0059] 当所述聚合方法为共聚时,在一个优选的实施方案中,式(I)的内酯单体:第二内酯或环状碳酸酯的摩尔比为1:1至1:1000。

[0060] 在一个优选的实施方案中,按照如下所述的本发明第三方面的方法生产式(I)的所述内酯化合物。

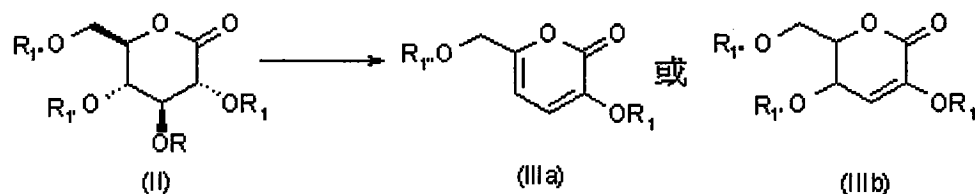
[0061] 本发明包括通过上述聚合方法生产的聚合物。

[0062] 在第三方面,本发明提供如上定义的式(I)的内酯化合物。所述内酯化合物可由容易获得的生物源(糖类)生产,且因此,本发明的内酯和聚合物可为生物材料(衍生自生物源的材料)。

[0063] 在第四方面,本发明提供一种式(I)的内酯化合物的制备的方法,所述方法包括如下步骤:

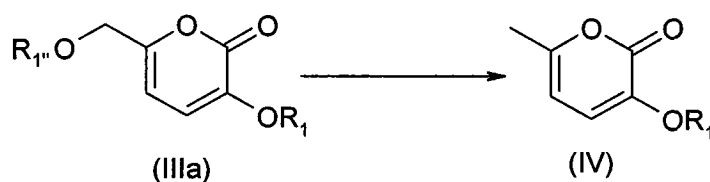
[0064] a) 使式II的四-O-取代的(R)-D-葡萄糖酸内酯与碱反应以形成式IIIa或IIIb的化合物;

[0065]



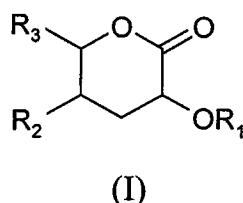
[0066] b) 任选地进一步使所述式IIIa的化合物与碱反应以形成式IV的化合物; 和

[0067]



[0068] c) 通过氢解作用还原所述式IIIa或IV的化合物以形成式(I)的化合物;

[0069]



[0070] 其中R<sub>1</sub>、R<sub>1'</sub>、R<sub>1''</sub>、R<sub>2</sub>和R<sub>3</sub>如针对本发明第一方面所定义的且R如R<sub>1</sub>所定义的。

[0071] 在步骤 a) 中, 可能发生双消除反应来获得式 (IIIa) 的化合物或可发生单消除反应来获得式 (IIIb) 的化合物。是发生单还是双消除反应可通过控制所述碱的强度来控制。使用较温和的碱将确保仅发生一种消除反应。

[0072] 应该认识到: 所述任选步骤 b) 在所需的式 (I) 化合物中  $R_3$  为甲基的情况下进行。这个步骤优选包括使式 IIIa 的化合物暴露于过量碱较长时间以便让第三消除反应发生。

[0073] 因此, 在一个实施方案中, 提供了一种式 (I) 的内酯化合物的制备的方法, 其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 且  $R_2$  为氢, 所述方法包括如下步骤:

[0074] a) 使式 II 的四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯与碱反应以形成式 IIIa 的化合物;

[0075] 和

[0076] b) 通过氢解作用还原所述式 IIIa 的化合物以形成式 I 的化合物, 其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 且  $R_2$  为氢。

[0077] 在一个可供选择的实施方案中, 提供了一种式 (I) 内酯化合物的制备的方法, 其中  $R_3$  为甲基且  $R_2$  为氢, 所述方法包括如下步骤:

[0078] a) 使式 II 的四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯与碱反应以形成式 IIIa 的化合物;

[0079] b) 进一步使所述式 IIIa 的化合物与碱反应以形成式 IV 的化合物; 和

[0080] c) 通过氢解作用还原所述式 IV 的化合物以形成式 (I) 的化合物, 其中  $R_3$  为甲基且  $R_2$  为氢。

[0081] 优选, 步骤 b) 包括使式 IIIa 的化合物暴露于过量碱较长时间。优选, 步骤 a) 和 b) 被压缩成单一反应步骤, 其中式 IIIa 的化合物作为原位中间体形成, 但不进行分离。

[0082] 在进一步的可供选择的实施方案中, 提供了一种制备式 (I) 的内酯化合物的方法, 其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 且  $R_2$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 所述方法包括如下步骤:

[0083] a) 使式 II 的四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯与弱碱以形成式 IIIb 的化合物;

[0084] b) 通过氢解作用还原所述式 IIIb 的化合物以形成式 I 的化合物, 其中  $R_3$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ , 且  $R_2$  为  $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ 。

[0085] 在一个优选的实施方案中, 进行来形成式 IIIa、IIIb 和 IV 的化合物的所述的消除步骤在碱存在下使用溶剂或不使用溶剂进行。优选, 所述碱为三乙胺或吡啶。当溶剂存在时, 优选为二氯甲烷。

[0086] 优选, 氢解作用在  $\text{H}_2$  和 Pd/C 催化剂及溶剂存在下进行。所述溶剂优选为乙酸乙酯。

[0087] 上述方法是简单的并导致内酯的高产率。这比现有合成方法有利, 现有合成方法通常包括许多步骤, 具有非常低的总产率并包括所述内酯的困难、低产率纯化。而且, 以前的官能化的聚合物通常不是由可再生资源制成的。本发明方法仅需要两个反应步骤, 两步都产生 > 90% 的产率。此外, 所述内酯化合物的纯化是简单的。另外, 所述 D- 葡萄糖酸内酯起始原料衍生自相当廉价的可再生资源 (葡萄糖)。

[0088] 在一个优选的实施方案中, 所述式 II 的四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯衍生自 D- 葡萄糖酸内酯。优选, 所述方法进一步包括通过 D- 葡萄糖酸内酯与式  $\text{R}^*\text{C}(\text{O})$

OC(O)R<sup>\*</sup> 的化合物（例如乙酸酐）的乙酰化反应由葡萄糖酸内酯来制备所述式 II 的四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯的步骤，其中 R<sup>\*</sup> 为烷基、卤代烷基、芳基或杂芳基，优选烷基或卤代烷基，更优选烷基。 优选，D- 葡萄糖酸内酯与式 R<sup>\*</sup>C(O)OC(O)R<sup>\*</sup> 的化合物的反应与进行来形成式 IIIa、IIIb 或 IV 的化合物的所述消除反应步骤被压缩成单一反应步骤，其中 D- 葡萄糖酸内酯与式 R<sup>\*</sup>C(O)OC(O)R<sup>\*</sup> 的化合物在碱的存在下反应以产生式 III 的化合物。 为了本发明的目的，反应步骤的压缩是将连续反应步骤结合在一起并避免各反应步骤产生的化合物的分离的一种实践。 有利地是，将乙酰化反应和消除反应压缩成单一反应步骤相当大地提高了反应产率。

[0089] 因此，在一个优选的实施方案中，提供了一种制备式 (I) 的内酯化合物的方法，其中 R<sub>1</sub>、R<sub>1</sub>' 和 R<sub>1</sub>'' 为酰基，所述方法包括如下步骤：

[0090] a) 使 D- 葡萄糖酸内酯与式 R<sub>1</sub>C(O)OC(O)R<sub>1</sub> 的化合物在碱存在下反应，经由四 -O- 取代的 (R)-D- 葡萄糖酸内酯原位中间体，以形成式 IIIa 或 IIIb 的化合物；

[0091] b) 任选地进一步使所述式 IIIa 的化合物与碱反应以形成式 IV 的化合物；和

[0092] c) 通过氢解作用还原所述式 IIIa 或 IV 的化合物以形成式 (I) 的化合物。

[0093] 在本发明的某些实施方案中，所述方法在生产所述式 IV 的化合物之后需要进一步的步骤以产生所需的内酯化合物。 在一个实施方案中，其中所需的 R<sub>1</sub> 为苯甲基，苯甲基会在氢解条件下断裂，因此会需要另外的取代基交换步骤。 此外，当 R<sub>1</sub> 为氢时，会需要取代基脱保护 / 去除步骤以获得所述内酯化合物。 这对取代基如酯基（例如 t-Boc、Fmoc）或磺酰基（甲苯磺酰基）是可行的。

[0094] 在另一优选的实施方案中，所述方法还包括将肽或药物分子结合到所述式 (I) 的官能化内酯上的步骤。 这可通过除去 R<sub>1</sub> 取代基（以导致 R<sub>1</sub> = H）接着与所述药物 / 肽反应以将其连接到所述内酯上或通过所述药物 / 肽与所述内酯化合物上存在的取代基之一反应来完成。

[0095] 在第五方面，本发明提供了本发明第一方面的聚合物用于生物材料（衍生自生物源的材料）的生产的用途。 优选，本发明的聚合物（或由其衍生的生物材料）是用作包装材料或纤维，所述聚合物（或生物材料）也可用于医疗应用，在这种应用中可降解的、官能化的材料是优选的，如可降解的缝合线、敷料、支架和植入物或作为组织工程的基体或作为药物输送的赋形剂。 本发明还提供本发明聚合物（尤其是共聚物）作为常规可降解包装材料的冲击改性剂的用途。

[0096] 因此，在第六方面，本发明提供了一种包含根据本发明第一方面的聚合物的包装材料、医疗设备如可降解缝合线、敷料、支架或植入物、组织工程的基体或药物输送的赋形剂。

[0097] 本发明每个方面的所有优选特征可适用于本发明其它方面。

[0098] 本发明可以各种方式实现，将参考附图通过实例对许多具体实施方案进行描述以对本发明进行说明，其中：

[0099] 图 1 显示了本发明内酯化合物 a) (乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 3)；和 b) 6- 甲基 -2- 氧 - 四氢 -2H- 吡喃 -3- 基乙酸酯的 X- 射线晶体结构。

[0100] 图 2 显示了乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 3 的 <sup>1</sup>H NMR 谱。

[0101] 图 3 显示了乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 3 的 COSY 谱。

[0102] 图 4 显示了在  $\text{CDCl}_3$  中的乙酸 5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基甲酯的  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 谱。

[0103] 图 5 显示了乙酸 5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基甲酯 3 的 DEPT-135 谱。

[0104] 图 6 显示了乙酸 5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基甲酯 3 的 HMQC 谱。

[0105] 图 7 显示了乙酸 5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基甲酯 3 的 NOESY 谱。

[0106] 图 8 显示了聚(乙酸-5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基甲酯)4 的  $^1\text{H}$  NMR 谱。

[0107] 图 9 显示了聚(乙酸-5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基-甲酯)4 的  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 谱。

[0108] 图 10 显示了聚(乙酸-5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基-甲酯)4 的 MALDI 质谱。该图谱使用地蒽酚(dithranol)基体和 LiCl 添加剂运行。该图谱是引发剂：化合物 3 为 1 : 100 的负载在转化率为 60% 时获得的。空心圆表示环状聚合物而空心三角表示羧酸和羟基封端的线型链。

[0109] 图 11 显示了聚(乙酸-5-乙酰氧基-6-氧-四氢-吡喃-2-基-甲酯)4 的 SEC 踪迹。该踪迹显示了所述聚合物(保留时间：800-1000s)和单体(1100s)的信号。聚合条件： $[3]_0 = 1\text{M}$ ,  $[\text{LZnOEt}]_0 = 0.01\text{M}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ 。SEC 条件： $\text{CHCl}_3$ ,  $1\text{mLmin}^{-1}$ , 两个混合 B 柱，聚苯乙烯标准物。

[0110] 图 12 显示了各引发剂负载下化合物 3 到化合物 4 的 % 转化率对时间所作的图。

[0111] 图 13 显示了聚合度(DP)对  $M_n$  所作的图。

[0112] 图 14 显示了在  $\text{CDCl}_3$  中的化合物 3 和 S-丙交酯的无规共聚物(RP1)(反应条件  $25^\circ\text{C}$ , THF) 的  $^1\text{H}$  NMR 谱。

[0113] 术语“包括”是指“除其它以外包括”且不应解释为“仅由 .... 组成”。

[0114] 本文中所用的术语“烷基”是指直链或支链的烷基基团，优选具有 1 至 6 个碳原子。具体地讲，“ $\text{C}_{1-6}$  烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1, 1-二甲基丙基、1, 2-二甲基丙基、2, 2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1, 1, 2-三甲基丙基、1-乙基丁基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1, 1-二甲基丁基、1, 2-二甲基丁基、2, 2-二甲基丁基、1, 3-二甲基丁基、2, 3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基等等。

[0115] 本文中所用的术语“卤代烷基”是指被 1-3 个卤原子取代的上述烷基基团。具体地讲，“ $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基基团”的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氯甲基、溴甲基、碘甲基等等。

[0116] 本文中所用的术语“卤原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等等。优选氟原子或氯原子，且更优选氟原子。

[0117] 本文中所用的术语“烷氧基”是指结合到上面定义的“烷基”的氧代基基团。具体地讲，“ $\text{C}_{1-6}$  烷氧基基团”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、正己氧基、异己氧基、1, 1-二甲基丙氧基、1, 2-二甲基丙氧基、2, 2-二甲基丙氧基、2-甲基丁氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1, 1, 2-三甲基丙氧基、1, 1-二甲基丁

氧基、1, 2-二甲基丁氧基、2, 2-二甲基丁氧基、2, 3-二甲基丁氧基、1, 3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基等等。

[0118] 本文中所用的术语“烷氨基”是指被如上所定义的烷基基团取代的氨基基团。本文中所用的术语“二烷氨基”是指被两个如上所定义的烷基基团取代的氨基基团。

[0119] 本文中所用的术语“芳基”是指芳族基团，优选由 6 至 14 个碳原子组成并包括稠合环基团如单环基团、双环基团、三环基团等等。具体地讲，芳基的实例包括苯基、茚基、萘基等等。优选，芳基为苯基。

[0120] 本文中所用的术语“杂芳基”是指单环、双环或三环芳香族环体系，其中一个或多个环原子是选自 O、S 或 N 的杂原子。优选，杂芳基为 5 至 7 元，优选 5 至 6 元单环，例如吡咯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶碱基、吡嗪基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基；呋喃基、吡喃基、噻唑基、异噻唑基、异噁唑基、呋吡基、噁唑基、噁二唑基、吡唑并噁唑基、咪唑并噻唑基、呋喃并吡咯基或吡啶并噁唑基等等。

[0121] 本文中所用的“烷芳基”和“烷基杂芳基”是指被芳基或杂芳基基团取代的烷基基团，都如上面所定义的。

[0122] 本文中所用的术语“酰基”是指具有  $-C(O)R^*$  结构的基团，其中  $R^*$  为如上所定义的烷基、卤代烷基、芳基或杂芳基。优选， $R^*$  为烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、烷芳基、烷基杂芳基。更优选， $R^*$  为烷基或卤代烷基。最优选， $R^*$  为烷基。

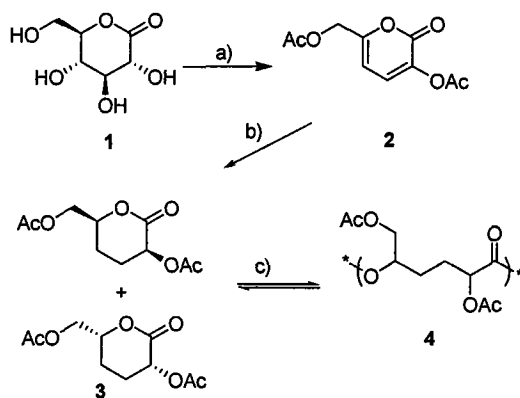
[0123] 本文中所用的术语“酯基”是指具有  $-C(O)OR^*$  结构的基团，其中  $R^*$  如上所定义的。在某些实施方案中，酯可为  $tBuOCO$  或  $Fmoc$ 。

[0124] 本文中所用的术语“磺酰基”是指具有  $-SO_2R^*$  结构的基团，其中  $R^*$  如上所定义的。

[0125] 应该认识到本文中描述的芳基、烷基和杂芳基基团各自可为未取代的或被一个或多个独立选自  $C_{1-6}$  烷基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基和卤素的取代基取代的。

[0126] 如方案 1 所表示的，本发明的糖内酯可在简单、高产率步骤中由商业上可获得的 D-葡萄糖酸内酯制备。在步骤 a) 中，D-葡萄糖酸内酯 1 通过与乙酸酐和碱反应以定量产率转化成 2。然后通过氢解作用来还原化合物 2，又以定量产率 ( $> 95\%$ ) 以产生内酯 3。接着内酯可在开环聚合反应中聚合。这显示于方案 1 中。

[0127]



[0128] 方案 1：3 的合成及其开环聚合成 4。试剂和条件：a)  $Ac_2O$ ，吡啶， $80^\circ C$ ，1h，95%。b)  $H_2$  (50bar)，Pd/C，EtOAc， $75^\circ C$ ，24h，95%。c)  $LZnOEt$ ， $CDCl_3$  (3 的 1M 溶液)， $25^\circ C$ ，48h。



[0129] 现在将参考下面非限定性的实例对本发明进行说明。

[0130] 原料

[0131] 按照文献 (Williams, C.K. 等人, J.Am.Chem.Soc., 2003, 123, 11350) 制备和使用乙醇锌络合物 (LZnOEt)。通过在钠存在下蒸馏二乙醚对其进行干燥, 通过在氢化钙存在下蒸馏乙酸乙酯和 d- 氯仿对它们进行干燥。所有其它试剂和化学品都购自 Aldrich Chemical Co. 并按收到的原样使用。所有操作都在干氮气气氛下在 Schlenk 线上或在 MBraun 充氮手套箱中进行。

[0132] 测试

[0133] NMR 谱在 Bruker AV400 和 AV500 仪器上进行。CDCl<sub>3</sub> 用作 NMR 溶剂和参照物。由 Mr Stephen Boyer, London Metropolitan University, Holloway Rd, London 进行元素分析。SEC 测定在带有两个 Polymer labs 混合 D 柱的 Polymerlabs SEC 60 仪器上进行, 采用流速为 1mLmin<sup>-1</sup> 的 THF 作为洗脱液。采用窄分子量聚苯乙烯标准物来校准该仪器。

[0134] 实例 1- 乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 (3) 的制备

[0135] D- 葡萄糖酸内酯 (1) 通过与乙酸酐和吡啶反应以定量产率转化成 3- 乙酰氧基 -6- 乙酰氧基甲基 - 吡喃 -2- 酮 (2)

[0136] 将 D- 葡萄糖酸 -1, 5- 内酯 1 (6.00g, 33.7mmol) 与乙酸酐 (20mL) 和无水吡啶 (20mL) 在 80°C 下搅拌 1 小时。将该混合物倒在碎冰 (400mL) 上并用 CHCl<sub>3</sub> (2×300mL) 萃取。合并的有机层用冰冷水 (2×200mL) 洗涤、干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 和过滤。该溶液用活性炭处理、过滤和浓缩。真空中干燥产物, 得到黄色浆状物 (7.30g, 32.3mmol, 96%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ : 7.10 (1H, d, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.09Hz, H-3), 6.28 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7.16Hz, H-4), 4.86 (2H, s, H-6, H-6'), 2.33, 2.15 (2×3H, 2xs, COCH<sub>3</sub>) ppm. 还原 3- 乙酰氧基 -6- 乙酰氧基甲基 - 吡喃 -2- 酮 (2) 以产生乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 (3)

[0137] 将 3- 乙酰氧基 -6- 乙酰氧基甲基 - 吡喃 -2- 酮 2 (4.80g, 21.2mmol) 溶解于乙酸乙酯 (50mL) 并加到 Parr 反应器中, 然后加入 Pd/C (0.20g, 1.06mmol)。在氢气 (5×10<sup>6</sup>Pa) 下搅拌该混合物并加热到 75°C, 保持 1 天。产物通过 C 盐过滤并浓缩, 得到无色浆状物 (4.83g, 21.0mmol, 99%)。粗产物通过从二乙醚中反复重结晶来纯化并真空中干燥以得到白色晶体 (2.44g, 10.6mmol, 50%)。

[0138] M.pt.93.5-94.5°C .C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> 的模拟计算值 : C, 52.17% ; H, 6.13% . 实验值 : C, 52.11% ; H, 6.17% .<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.44 (1H, dd, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 17.08Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 8.55Hz, H-2), 4.65 (1H, m, H-5), 4.26 (1H, dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.13Hz, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 3.54Hz, H-6), 4.18 (1H, dd, <sup>2</sup>J<sub>H-H</sub> = 12.16, <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 6.32Hz, H-6'), 2.36 (1H, m, H-3), 2.19 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.12 (3H, s, COCH<sub>3</sub>), 2.07-1.88 (3H, m, H-3', H-4, H-4') ppm.<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 170.6, 169.8, 168.6 (2×COCH<sub>3</sub>, C-1), 74.9 (C-5), 65.9 (C-2), 64.9 (C-6), 22.7, 22.4 (C-3, C-4), 20.7 (2×COCH<sub>3</sub>) ppm.m/z (CI- 氨气) : 248[M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].[α]<sub>D</sub> = 0° (CHCl<sub>3</sub>, 10mg/mL).IR (石蜡) ν : 2959, 1766, 1732, 1457, 1377, 1348, 1099, 1059, 1036, 976cm<sup>-1</sup>.

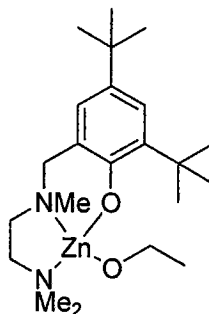
[0139] 上面所示的氢解作用反应是非对映立体选择性的, 仅得到化合物 3 的顺式对映

体。将化合物 3 作为外消旋混合物分离，通过缺少比旋率和 X-射线结晶分析确定。3 的 X-射线晶体结构显示了船型构象的糖环（参见图 1）。该船型构象在溶液中得以保持，如  $^3J_{\text{HH}}$  值和 H-2 与 H-5 之间 NOESY NMR 谱中的强关联所证实的（图 2、3 和 7）。

[0140] 实例 2- 乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 (3) 的聚合以产生聚 ( 乙酸 -5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基 - 甲酯 ) (4)

[0141] 将单体 3 (0.138g, 0.6mmol, 1eq) 溶解于  $\text{CDCl}_3$  (0.045mL) 中并加入 Young 生产的旋塞 NMR 管中，接着加入引发剂储备溶液 (0.015mL 具有下式结构的引发剂  $\text{LZnOEt}$  在  $\text{CDCl}_3$  中的 0.04M 溶液, 0.01eq)。

[0142]



[0143] 每小时通过  $^1\text{H}$  NMR 监控聚合反应。通过将 3 在 5.45ppm 处和 4 在 5.00ppm 处的 H-2 信号及 3 在 4.65ppm 处和 4 在 5.14ppm 处的 H-5 信号积分，确定百分转化率。聚合反应达到平衡后，通过在二乙醚 (3x30mL) 中重复沉淀将 4 纯化并真空中干燥。

[0144]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.14 (1H, bs, H-5), 5.00 (1H, H-2), 4.28-4.05 (2H, H-6), 2.15 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.09 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 1.89 (2H, H-3), 1.72 (2H, H-4) ppm.

[0145]  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.2-169.4 (C = O), 71.9-71.4 (C-2), 70.2-70.1 (C-5), 65.6-64.4 (C-6), 26.6-26.2 (C-3, C-4), 20.9-20.5 (3x  $\text{COCH}_3$ ) ppm.

[0146] 用单中心锌引发剂 ( $\text{LZnOEt}$ ) 引发上述开环聚合。聚合反应在温和条件、3 在  $\text{CDCl}_3$  中的浓度为 1M、25℃ 下进行。

[0147] 通过  $^1\text{H}$  NMR 光谱监控聚合反应，观察到共振的偏移和变宽（图 2 至 7 为化合物 3 而图 8 和 9 为聚合物 4）。 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR 显示了 C-1 的多个重叠信号，表明形成了无规聚合物。这与采用相同引发剂从 rac- 丙交酯制备无规聚交酯一致。通过将 H-2 和 H-5 的共振积分确定百分转化率。然而，聚合物 4 在  $^1\text{H}$  NMR 谱中没有显示任何末端基共振。MALDI 质谱显示主要产物为环状聚合物（图 10）。同样存在小比例的具有羧酸和羟基末端基的线型聚酯。除非聚合反应达到平衡较长时间，否则乙酸酯侧基不发生酯交换反应。SEC 测定（图 11）证实该聚合物的形成，但给出了与环状聚合物的形成一致的比预计低的  $M_n$ （表 1）。

[0148]

| (3) : 引发剂 <sup>a</sup> | 时间 /h | 平衡转化率 <sup>b</sup> /% (DP) | $M_n$ (SEC) <sup>c</sup> (PDI) | $M_n$ (calc.) <sup>d</sup> |
|------------------------|-------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 30 : 1                 | 71    | 80 (25)                    | 5044 (1.34)                    | 5750                       |

|         |    |         |             |        |
|---------|----|---------|-------------|--------|
| 50 : 1  | 48 | 78 (39) | 5422 (1.48) | 8970   |
| 65 : 1  | 48 | 66 (40) | 6608 (1.25) | 9200   |
| 100 : 1 | 48 | 58 (58) | 7804 (1.23) | 13,340 |
| 130 : 1 | 48 | 44 (55) | 7312 (1.29) | 12,650 |

[0149] 表 1 化合物 3 的聚合测定。a) 聚合条件为  $\text{LZnOEt}$  (1eq)  $\text{CDCl}_3$ ,  $25^\circ\text{C}$ ,  $[\text{3}]_0 = 1\text{M}$ ;

[0150] b) 从  $^1\text{H NMR}$  谱通过 3 和 4 的 H-2 和 H-5 信号的归一化积分确定的转化率; c) 通过在 THF 与聚苯乙烯标准物中的 SEC 对比确定的; d) 从由  $^1\text{H NMR}$  得到的聚合度计算得到的:  $M_n(\text{calc.}) = [(230 \times \text{DP})]$ 。

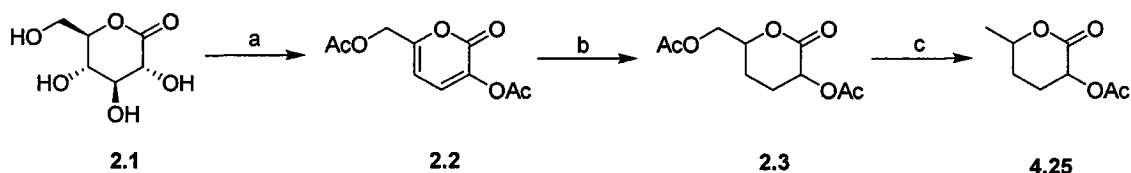
[0151] 聚合反应是平衡反应 (图 12) 且表 1 显示了化合物 3 的转化率和聚合度 (DP) 随着引发剂  $\text{LZnOEt}$  的负载而变化。在高引发剂负载下, 聚合度增加到接近 60, 但随着引发剂浓度的进一步降低, DP 保持恒定。

[0152] 聚合相当慢, 用了 2 天来达到平衡。在相似条件下, 相同的引发剂用几分钟使丙交酯聚合。可能相对分子间酯交换反应慢的聚合速率有利于环的形成。在任何情况下, 化合物 3 完全聚合是不寻常的, 因为就带有超过一个取代基的戊内酯衍生物而言开环聚合通常是不利的 (Carruthers, W.H. 等人, *J.Am.Chem.Soc.*1932, 761-772)。不希望受到理论约束, 提出: 化合物 3 的不寻常的船型构象和 / 或化合物 3 形成环状聚合物的倾向有助于聚合。所述开环聚合得到很好地控制, 如  $M_n$  随着 DP (图 13) 和窄多分散指数 (PDI) 而线性提高所证实的。受控聚合对于聚合物应用而言是重要的, 因为它使得能从聚合反应的化学计量精确预计聚合物的  $M_n$  和性能。

[0153] 聚酯 4 明显比聚交酯更亲水。当将水加到它上面时, 它溶胀并具有接近  $33^\circ$  的水接触角 4。它是无定形弹性体, DSC 显示了无熔融温度和  $17^\circ\text{C}$  的玻璃化转变温度 (图 13)。然而, 该聚合物是热稳定的, TGA 显示在  $250^\circ\text{C}$  开始降解。

[0154] 实例 3-6- 甲基 -2- 氧 - 四氢 -2H- 吡喃 -3- 基乙酸酯 (4.25) 的制备和开环聚合

[0155]



[0156] (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , 吡啶,  $80^\circ\text{C}$ , 1h, 90 %; (b)  $\text{Pd/C}$  (5 %),  $\text{H}_2$ , 99 %; (c)  $\text{Pd/C}$  (5 %),  $\text{H}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 70 %.

[0157] 3- 乙酰氧基 -6- 乙酰氧基甲基 - 吡喃 -2- 酮 (2.2):

[0158] 将 D- 葡萄糖酸 -1, 5- 内酯 (6.00g, 33.7mmol) 与乙酸酐 (20mL) 和无水吡啶 (20mL) 在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时。将混合物倒在碎冰 (400mL) 上并用  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 300\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用冰冷水 ( $2 \times 200\text{mL}$ ) 洗涤、干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 和过滤。所得溶液用活性炭处理、过滤和浓缩。真空条件下干燥产物, 得到深黄色浆状物 (7.3g, 32.3mmol,

96 % )。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.10 (1H, d,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.09\text{Hz}$ , H-3), 6.28 (1H, dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 7.16\text{Hz}$ , H-4), 4.86 (2H, s, H-6, H-6'), 2.33, 2.15 (2 $\times$ 3H,  $\text{COCH}_3$ ) ppm.m/z (CI- 氨气) : 244[M+NH $_4^+$ ].

[0159] 乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 (2.3) :

[0160] 将 3- 乙酰氧基 -6- 乙酰氧基甲基 - 吡喃 -2- 酮 (2.2) (4.80g, 21.2mmol) 溶解于乙酸乙酯 (50mL) 中并加到 Parr 反应器中, 然后加入 Pd/C (5%, 0.2g)。在氢气 ( $5 \times 10^6\text{Pa}$ ) 下搅拌混合物并加热到 75 $^\circ\text{C}$ , 保持 4 小时。产物通过 C 盐过滤并真空条件下除去溶剂。得到无色浆状物 (4.83g, 21.0mmol, 99%)。

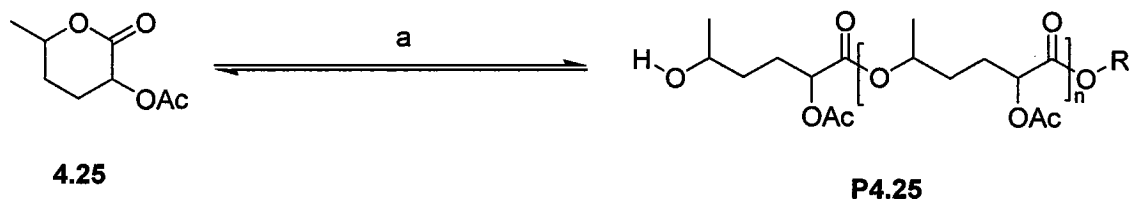
[0161]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45 (1H, dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 17.08\text{Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.55\text{Hz}$ , H-2), 4.65 (1H, m, H-5), 4.26 (1H, dd,  $^2J_{\text{H-H}} = 12.13\text{Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 3.54\text{Hz}$ , H-6), 4.18 (1H, dd,  $^2J_{\text{H-H}} = 12.16$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.32\text{Hz}$ , H-6'), 2.36 (1H, m, H-3), 2.19 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.11 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.07-1.88 (3H, m, H-3', H-4, H-4') ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 169.8, 168.6 (2 $\times$  $\text{COCH}_3$ , C-1), 74.9 (C-5), 65.9 (C-2), 64.9 (C-6), 22.7, 22.4 (C-3, C-4), 20.7 (2 $\times$  $\text{COCH}_3$ ) ppm. CI(NH $_4^+$ ) : 248 (100 %), 306 (30 %), 478 (20 %). m/z (CI- 氨气) : 248[M+NH $_4^+$ ].  $[\alpha]_D = 0^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , 10mg/mL).  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_6$  的模拟计算值 : C, 52.17 ; H, 6.13. 实验值 : C, 52.11 ; H, 6.17.

[0162] 6- 甲基 -2- 氧 - 四氢 - 2H- 吡喃 -3- 基乙酸酯 (4.25) :

[0163] 将乙酸 5- 乙酰氧基 -6- 氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲酯 (2.3) (2.30g, 10.0mmol) 溶解于乙酸乙酯 (50mL) 中并加到 Parr 反应器中, 然后加入 Pd/C (5%, 0.2g) 和三乙胺 (4.3mL, 30.0mmol)。在氢气 ( $5 \times 10^6\text{Pa}$ ) 下搅拌混合物并加热到 50 $^\circ\text{C}$ , 保持 1 天。产物通过 C 盐过滤并真空除去溶剂。将粗产物溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200mL) 中并用水 (3 $\times$ 200mL) 洗涤。除去溶剂并真空干燥产物。50 $^\circ\text{C}$  下真空条件下提炼所得浆状物, 得到白色晶体 (1.20g, 7.0mmol, 70%)。

[0164]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.46 (1H, dd,  $^3J_{\text{H-H}} = 10.56\text{Hz}$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 8.87\text{Hz}$ , H-2), 4.60 (1H, m, H-5), 2.36 (1H, m, H-3), 2.20 (3H, s,  $\text{COCH}_3$ ), 2.12-2.00 (1H, m, H-4), 2.00-1.88 (1H, m, H-3'), 1.88-1.75 (1H, m, H-4'), 1.42 (3H, d,  $^3J_{\text{H-H}} = 6.22\text{Hz}$ , H-6) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{NMR}$  (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.9, 169.6 ( $\text{COCH}_3$ , C-1), 74.2 (C-5), 66.0 (C-2), 27.8 (C-4), 23.0 (C-3), 21.0 (C-6), 20.8 ( $\text{COCH}_3$ ) ppm.m/z (CI- 氨气) : 190[M+NH $_4^+$ ].  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$  的模拟计算值 : C, 55.81 ; H, 7.02. 实验值 : C, 55.81 ; H, 7.05. 单体 4.25 的开环聚合 (ROP) :

[0165]



[0166] (a) ROP 引发剂, 例如  $\text{LZnOEt}$ 、RT、 $\text{CDCl}_3$  或  $\text{Sn}(\text{OBu})_2$ 、甲苯, 80 $^\circ\text{C}$ 。

[0167] RT 下采用  $\text{LZnOEt}$  作为引发剂在  $\text{CDCl}_3$  中进行的单体 4.25 的 ROP :

[0168]

| 运行 | 4.25: 引发剂 | [单体] <sub>0</sub> | [引发剂]  | 最终转化率 | $M_n$ (PDI) |
|----|-----------|-------------------|--------|-------|-------------|
| 1  | 20:1      | 1 M               | 0.05 M | 4.8%  | 794 (1.09)  |
| 2  | 50:1      | 1 M               | 0.02 M | 2.3%  | 786 (1.08)  |

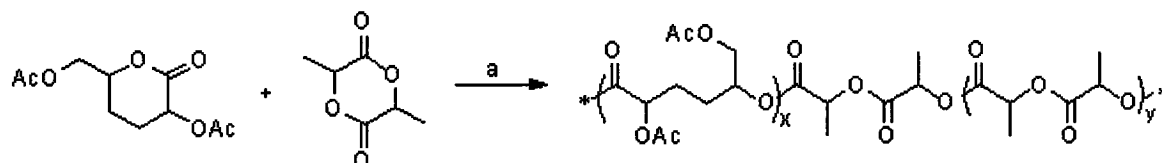
[0169] 在各种条件下研究 4.25 的 ROP。采用锌引发剂得到低聚产物。当采用  $\text{Sn}(\text{OBu})_2$  作为引发剂时获得相似的结果，尽管所述反应慢相当多。单体的负载和转化率没有影响  $M_n$ ，所有聚合物显示相近的  $M_n$ ，接近 700–800。

[0170] 80°C 下采用  $\text{Sn}(\text{OBu})_2$  作为引发剂在甲苯中进行的单体 4.25 的聚合：

| 运行 | M: I | [M]   | 时间/h | % Conv. | $M_n$ (Calc.) | $M_n$ (GPC) | PDI  |
|----|------|-------|------|---------|---------------|-------------|------|
| 3  | 27:1 | 1 M   | 189  | 39      | 980           | 763         | 1.25 |
| 4  | 60:1 | 1 M   | 119  | 14.0    | 798           | 781         | 1.13 |
| 5  | 70:1 | 0.5 M | 119  | 9.8     | 662           | 729         | 1.07 |

[0172] 实例 4- 无规共聚 (3- 丙交酯) 的制备

[0173]

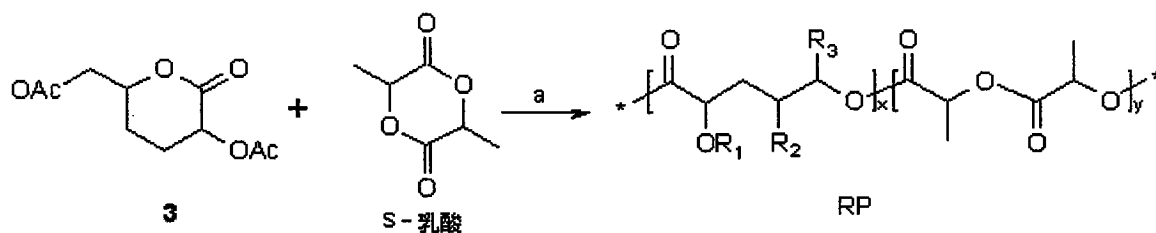


[0174] (a)  $\text{Sn}(\text{OBu})_2$ , 80°C, 搅拌  $\text{N}_2$

[0175] 将化合物 3 (0.115g, 0.5mmol) 和 L- 丙交酯 (0.216g, 1.5mmol) 加到带搅拌器的烘干安瓿中。加入  $\text{Sn}(\text{OBu})_2$  的储备溶液 (0.5mL, 0.04M/ 甲苯, 0.02mmol), 然后加入干甲苯 (1.5mL)。将安瓿密封并边搅拌边加热到 80°C。化合物 3 到聚合物的转化率达到 80%, 而 L- 丙交酯 (其也可称为 S- 丙交酯) 的转化率为约 98% (如通过  $^1\text{H}$  NMR 光谱判断的一样)。通过加入湿  $\text{CHCl}_3$  (2mL) 使聚合淬灭。在乙醚中沉淀。通过反复溶解和沉淀 (3x) 将聚合物纯化并真空条件下干燥, 以得到白色固体 (0.21g, 63.4%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz),  $\delta$ : 5.0–5.3 (216H, m,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CO}$ , H-2, H-5); 4.0–4.4 (45H, m, H-6, H-6'); 2.12–2.22 (62H, d,  $\text{COCH}_3$ ); 2.04–2.12 (68H, d,  $\text{COCH}_3$ ); 1.60–2.05 (101H, m, H-3, H-3', H-4, H-4'); 1.45–1.60 (590H, d,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.91–0.97 (6H, t,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$ ) ppm. GPC ( $\text{CHCl}_3$ , 1mL/min)  $M_n = 10740$ , PDI = 1.38.

[0176] 实施例 5- 采用  $\text{LZnOEt}$  制备化合物 (3) 和 S- 丙交酯的无规共聚物

[0177]



[0178] (a) 25°C, THF, LZnOEt (产率, 56% - 88%)。

[0179] 将化合物 3 (0.115g, 0.5mmol) 和 S-丙交酯 (0.216g, 1.5mmol) 加入装有搅拌器的烘干小瓶中。加入 LZnOEt 的储备溶液 (0.5mL, 0.04M/THF, 0.02mmol), 然后加入干 THF (1.5mL)。在 N<sub>2</sub> 下搅拌溶液, 15 分钟后通过将溶液从手套箱中取出并倒入过量二乙醚中来淬灭。纯化步骤与采用 Sn(Obu)<sub>2</sub> 作为引发剂的实验相同。

[0180] 在如上所述的反应方法中采用以下量的化合物 3 和 1M S-丙交酯 (LA) 储备溶液 (在 THF 中) 和 LZnOEt 引发剂 (Zn) 储备溶液 (0.025M) 以生产不同共聚物 RP1、RP2、RP3 和 RP4 和 PSLA (聚 S-丙交酯)：

[0181]

| 运行   | 3: LA:Zn的摩尔<br>负载 | 3 / g | S-LA<br>储备/<br>mL | THF/<br>mL | Zn 储备<br>/ mL | 产物/g | 产率<br>(%) |
|------|-------------------|-------|-------------------|------------|---------------|------|-----------|
| RP1  | 100: 200:1        | 0.575 | 5                 | 1.5        | 1             | 0.72 | 55.6      |
| RP2  | 50: 250:1         | 0.288 | 6.25              | 0.25       | 1             | 0.8  | 67.4      |
| RP3  | 25: 275:1         | 0.144 | 6.88              | 0.5        | 1             | 0.87 | 76.7      |
| RP4  | 10: 290:1         | 0.058 | 7.37              | 0          | 1             | 0.97 | 88.1      |
| PSLA | 0: 300:1          | 0     | 7.5               | 0          | 1             | 0.88 | 81.5      |

[0182] 因此, 产生了反应混合物中内酯: 丙交酯负载为 100 : 200 至 10 : 290 的聚合物, 然而应认识到也能产生具有这些范围之外的负载的共聚物并属于本发明。RP1 的 <sup>1</sup>H NMR 谱如下: <sup>1</sup>H NMR (400MHz), δ : 4.9-5.6 (m, OCH(CH<sub>3</sub>)CO, H-2, H-5); 4.0-4.4 (m, H-6, H-6'); 2.12-2.22 (s, COCH<sub>3</sub>); 2.04-2.12 (m, COCH<sub>3</sub>); 1.60-2.05 (m, H-3, H-3', H-4, H-4'); 1.45-1.60 (d, CHCH<sub>3</sub>) ppm。通过 GPC (CHCl<sub>3</sub>, 1mL/min) 测试分子量 (M<sub>n</sub> = 33850, PDI = 1.51)。

[0183] 纯化共聚物 (显示于图 14 中的 RP1 的代表性实例) 的 <sup>1</sup>H NMR 谱显示了比以反应化学计量为基础所预计较低的衍生自 3 的重复单元的负载, 与单体的相对聚合速率和未处理 <sup>1</sup>H NMR 谱一致。通过将 4.0ppm 至 4.5ppm 的聚合物峰 (由开环 3 中 C-6 上的 2 个质子产生的) 和 4.9ppm 至 5.5ppm 的聚合物峰 (由各 S-丙交酯单元上的 2 个次甲基质子和开环 3 中的 H-2 和 H-5 产生的) 计算开环 3 和 S-丙交酯的相对负载。表 2 显示了单体 (3 : S-丙交酯) 的起始比和共聚物中开环 3 的最终负载。

[0184]

| 运行 | 3 : LA : LZnOEt <sup>b</sup> | 1% (M/M) <sup>c</sup> | 1% (w/w) <sup>d</sup> | M <sub>n</sub> (GPC) <sup>e</sup> | PDI |
|----|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----|
|----|------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----|

|      |               |      |      |        |      |
|------|---------------|------|------|--------|------|
| RP1  | 100 : 200 : 1 | 17.1 | 24.8 | 33850  | 1.51 |
| RP2  | 50 : 250 : 1  | 7.4  | 11.3 | 57380  | 1.59 |
| RP3  | 25 : 275 : 1  | 3.8  | 5.9  | 63100  | 1.71 |
| RP4  | 10 : 290 : 1  | 0.9  | 1.4  | 95800  | 1.36 |
| PSLA | 0 : 300 : 1   | 0    | 0    | 109400 | 1.40 |

[0185] 表 2- 共聚物 (P(1-r-SLA)) 的表征数据。(a) 3 和 S- 丙交酯的共聚, 室温下在 THF 中由 LZnOEt 引发,  $[S\text{- 丙交酯}] + [3] = 1\text{M}$ 。(b) 单体相对引发剂的负载。(c) 共聚物中开环 3 的摩尔比, 这通过将 4.0ppm 至 4.5ppm 的聚合物峰 (开环 3、H-6 和 H-6') 的积分除以 4.9ppm 至 5.5ppm 的聚合物峰 (共聚物峰, 丙交酯上的两个次甲基质子, 开环 3 的 H-2 和 H-5) 确定。(d) 共聚物中开环 1 的重量比, 这是从摩尔比计算得到的。(e) 通过 GPC (CHCl<sub>3</sub>) 采用聚苯乙烯标准物测得的  $M_n$ 。(f) 共聚物的多分散指数。

[0186] 同样采用 rac- 丙交酯 (R- 和 S- 丙交酯的混合物) 进行以上处理。所得共聚物的数据, 除了光学性能以外, 与 S- 丙交酯共聚物的数据相同。

[0187] 热学性能

[0188] 采用示差扫描量热法 (DSC) 和热重分析法 (TGA) 表征共聚物 (RP)。

[0189] 采用 Fox 和 Flory 关系 (Fox, TG and Flory, PJ, J.Appl.Phys., 21, 581(1950)) 确定化合物 3 的均聚物的玻璃化转变温度。无限大分子量的玻璃化转变温度  $T_g(\infty)$  为 302.8K, 其为 29.6°C。所述均聚物是完全无定形的且没有熔点。

[0190] 共聚物的玻璃化转变温度服从 Fox 方程:

$$[0191] \quad \frac{1}{T_g} = \frac{w_a}{T_{g,a}} + \frac{w_b}{T_{g,b}}$$

[0192] 其中  $T_{g,a}$  是均聚物 a 的玻璃化转变温度;  $T_{g,b}$  是均聚物 b 的玻璃化转变温度;  $w_a$  是单体 a 的重量分数;  $w_b$  是单体 b 的重量分数。在这种情况下, 均聚物 a 是化合物 3 的均聚物,  $T_{g,a}(\infty)$  为 29.6°C (302.8K); 均聚物 b 为 PSLA, 而  $T_{g,b}(\infty)$  为 57.8°C (331.1K) - 通过在与共聚物的条件相同的条件下对 PSLA 均聚物 (单体: 引发剂, 300 : 1) 进行测定来确定  $T_{g,b}(\infty)$ , 该值与 PSLA  $T_g$  的文献值很好地吻合。

[0193]

| 共聚物 | 1% (w/w) | $T_g \text{ Calc. (}^\circ\text{C)}^b$ | $T_g (^\circ\text{C)}^c$ | $T_m (^\circ\text{C)}^d$ |
|-----|----------|----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| RP1 | 24.8     | 46.8                                   | 46.0                     | N                        |
| RP2 | 11.3     | 52.2                                   | 52.2                     | 155.7 (145.0)            |
| RP3 | 5.9      | 54.7                                   | 53.7                     | 160.5 (151.4)            |

|     |     |      |      |       |
|-----|-----|------|------|-------|
| RP4 | 1.4 | 57.0 | 55.1 | 167.2 |
|-----|-----|------|------|-------|

[0194] 表 3- 无规共聚物 RP(1-SLA)<sup>a</sup> 通过 DSC 测定的  $T_g$  和从 Fox 方程计算出来的  $T_g$ 。

[0195] (a) 在三次加热 - 冷却循环中测定 DSC 测试。以  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  将样品加热到  $200^\circ\text{C}$  和以  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  冷却到  $-40^\circ\text{C}$ 。第二次和第三次循环产生相同的谱图。数据是从第二次加热循环得到的。(b)  $T_g$  是从无规共聚物 RP(1-LA) 的 Fox 方程计算出来的；(c) 共聚物的测定  $T_g$ 。(d) 共聚物的测定  $T_m$  (熔点)。

[0196] 上述无规共聚物结合可达 25% 重量的糖内酯和 S-LA。共聚物中的糖内酯的负载可通过 NMR 谱积分来估计。如通过 GPC 所估计的，分子数在 10,000 至 100,000 变化。这些共聚物显示了根据糖内酯单体的负载在  $30^\circ\text{C}$  -  $60^\circ\text{C}$  范围内可调的玻璃化转变温度。在低负载下，相信发生了微相分离，因为仍观察到 S-LA 嵌段的熔化温度。当糖内酯的负载超过 20% 时，共聚物是完全无定形材料。糖内酯改变了共聚物的降解速率；由于糖部分增加，从而降解速率增加。这涉及两个因素：1) 降低的玻璃化转变温度和减小的结晶度和 2) 提高的亲水性。

[0197] 共聚物的降解

[0198] 糖结合到脂肪族聚酯中起改变降解速率的作用。众所周知，PSLA 降解缓慢且这对某些应用而言会有问题。此外，PLA 的固体样品（例如用于包装或散装生物医学应用）需要超过该玻璃化转变温度 ( $56^\circ\text{C}$ ) 以便全部进行降解。这给 PLA 应用和营销产生一些重大问题，因为降解实际上将仅在工业堆制条件下发生而在采用家用堆制时不发生。就生物应用而言，也存在一些应用，对于这些应用，较快的 PLA 降解会有利的。

[0199] 与聚交酯相比，3 与 S- 丙交酯结合到共聚物中提高了降解速率，由于它提高了材料的亲水性（吸水性）。此外，共聚物具有相对 PS LA 降低的  $T_g$  和  $T_m$ ，这会进一步促进吸水 and 提高降解速率。采用 GPC 监控 RP1-RP4 和 PS LA 的降解，因为这能原位确定样品的  $M_n$  变化且也给出共聚物完全消耗的清楚指示。将共聚物溶解于 THF 中并将磷酸盐缓冲的盐溶液 (PBS, 24mM  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  和 16mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ /0.9% NaCl, pH = 7.4, 0.1mL) 加到样品中。通过 GPC 定期地监控样品。

[0200] PLA (聚交酯) 的降解可在中性条件下完成，通过将 PLA 溶解于合适的有机溶剂中并加入水模拟体内环境。为了确保不会发生自催化机理（由于降解产物本身是酸性的），加入 PBS 缓冲液。Liu 等人显示了：按照方程 3，就 PLA 而言，t 时刻的数均聚合度 ( $X_t$ ) 可与起始聚合度 ( $X_0$ )、时间和降解速率常数 ( $k_x$ ) 相关 (Liu 等人, Polym.Degrad. Stab.2006, 91, 3259-3265)。

[0201] 方程 3 
$$\ln \frac{X_t - 1}{X_t} = \ln \frac{X_0 - 1}{X_0} - k_x t$$

[0202] 其中  $X_0$  是聚合物在起始时刻的数均聚合度； $X_t$  是在时刻 t 的数均聚合度； $k_x$  是聚合速率常数。

[0203] 采用方程 3，对不同共聚物将  $\ln\{(X_t - 1)/X_t\}$  对时间作图并用线性梯度确定  $-k_x$ 。

[0204]



| 运行   | 负载 <sup>a</sup><br>3:LA:LZnOEt | 1 % <sup>b</sup><br>(M/M) | 1 % <sup>c</sup><br>(w/w) | $M_n^d$<br>(GPC) | PDI  | $k_x^e / - 10^{-4}$ | R <sup>2</sup> |
|------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------|------|---------------------|----------------|
| RP1  | 100: 200:1                     | 17.1                      | 24.8                      | 33850            | 1.51 | 4.2                 | 0.98           |
| RP2  | 50: 250:1                      | 7.4                       | 11.3                      | 57380            | 1.59 | 3.1                 | 0.99           |
| RP3  | 25: 275:1                      | 3.8                       | 5.9                       | 63100            | 1.71 | 2.4                 | 0.99           |
| RP4  | 10: 290:1                      | 0.9                       | 1.4                       | 95800            | 1.36 | 1.3                 | 0.99           |
| PSLA | 0 : 300 : 1                    | 0                         | 0                         | 109400           | 1.40 | 1.0                 | 0.99           |

[0205]

[0206] 表 4- 共聚物的降解。(a)ROP 中所用的单体相对引发剂负载。(b)共聚物中开环 3 的摩尔比,这通过将 4.0ppm 至 4.5ppm 的聚合物峰(开环 3、H-6 和 H-6')的积分除以 4.9ppm 至 5.5ppm 的聚合物峰(共聚物峰,丙交酯上的两个次甲基质子,开环 3 的 H-2 和 H-5)确定。(c)共聚物中开环 3 的重量比,这是从摩尔比计算得到的。(d)通过 GPC(CHCl<sub>3</sub>)采用聚苯乙烯作为标准物测得的  $M_n$ 。(e)由梯度确定的  $k_x$ 。

[0207] 由于共聚物中 3 的数量提高(从聚合物 RP4 到 RP1),从而降解速率提高。S- 丙交酯的均聚物(PSLA)具有最慢的降解速率。这种通过改变组分来控制共聚物降解的能力具有一系列的潜在用途,例如在药物输送/受控释放中需要开发比 PLA 更迅速地可降解赋形剂。

[0208] 应该认识到:本文中所述的目前优选实施方案的各种变化和改进对本领域技术人员而言将是明显的。这种变化和改进,其可不偏离本发明精神和范围进行,属于本发明范围。

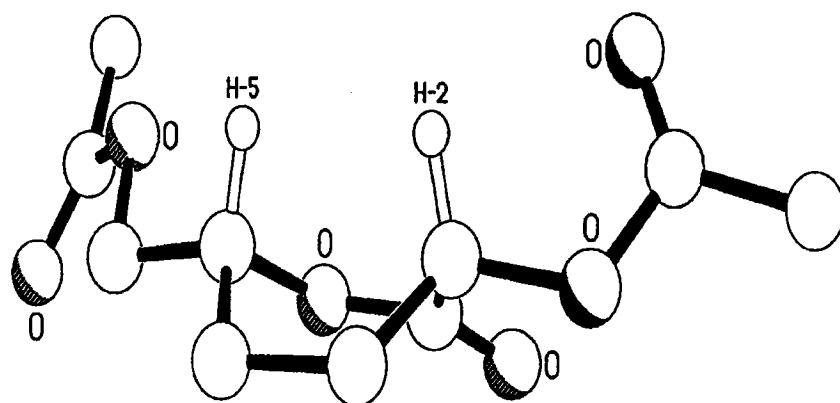


图 1a)

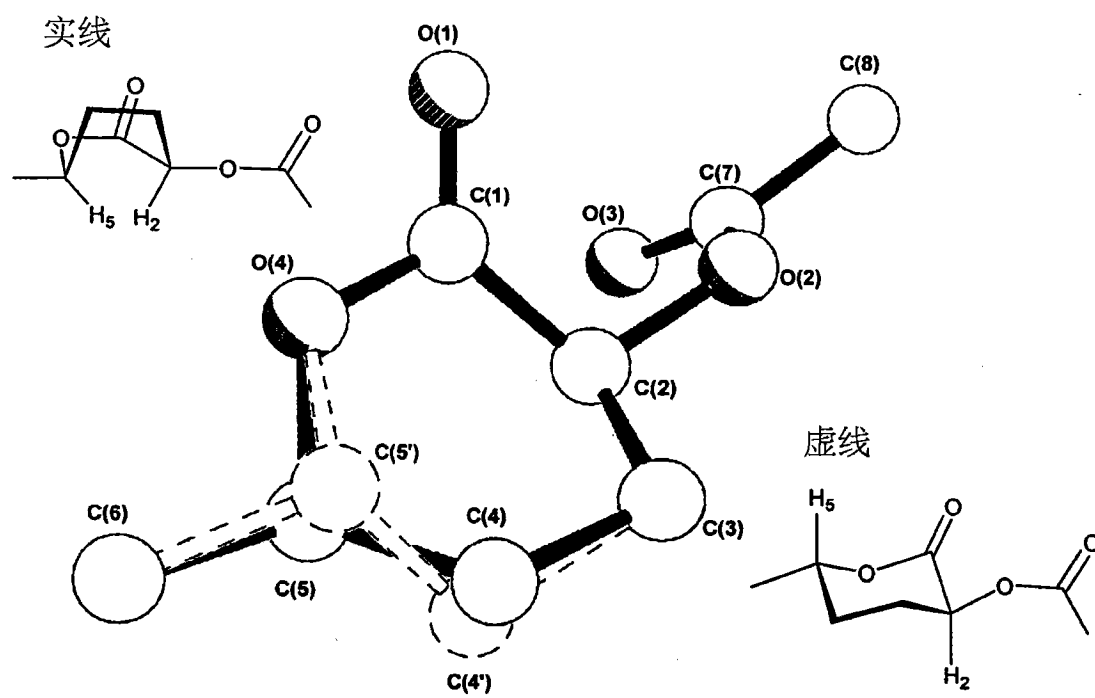


图 1b)

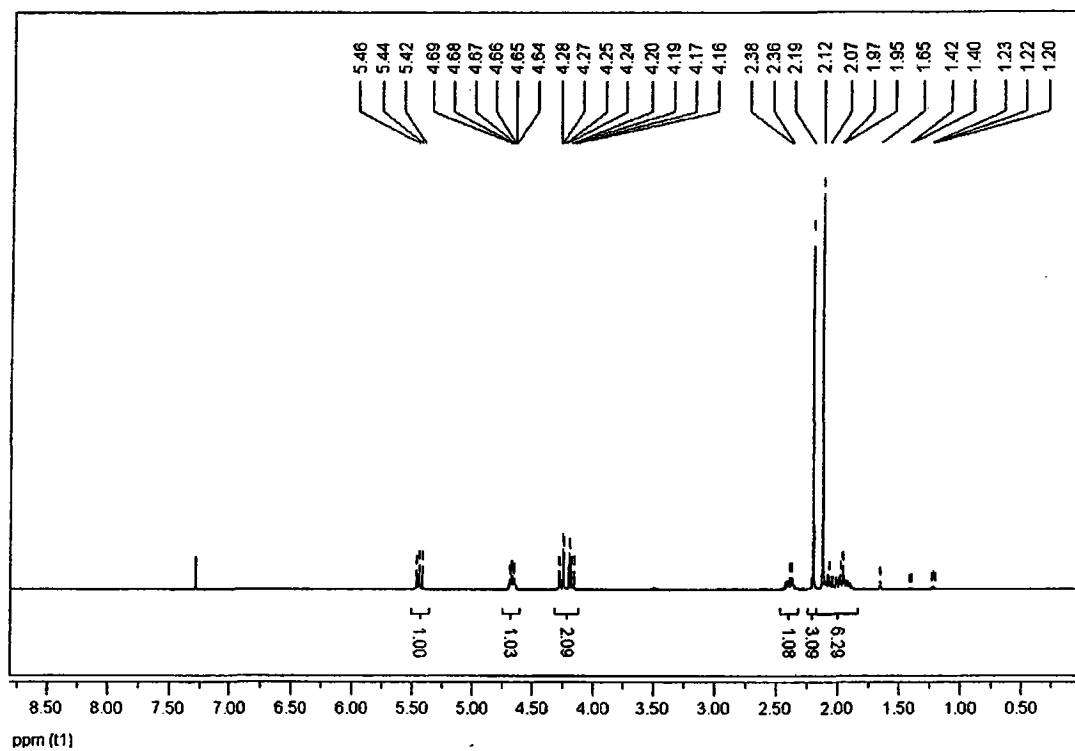


图 2a)

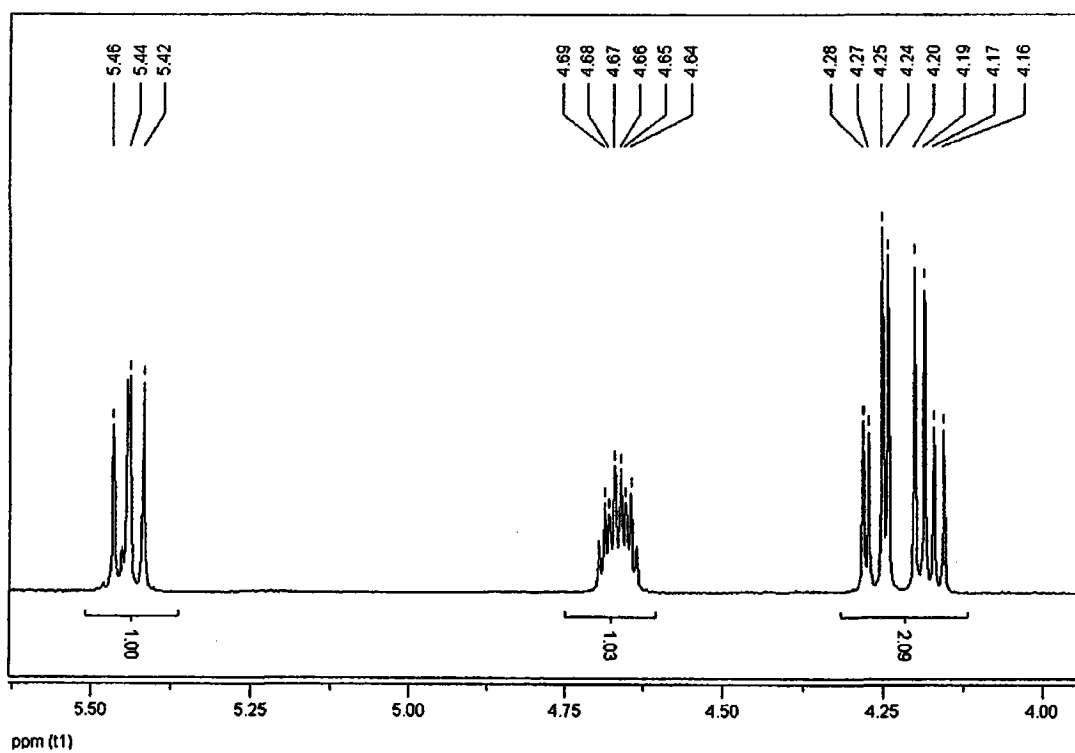


图 2b)

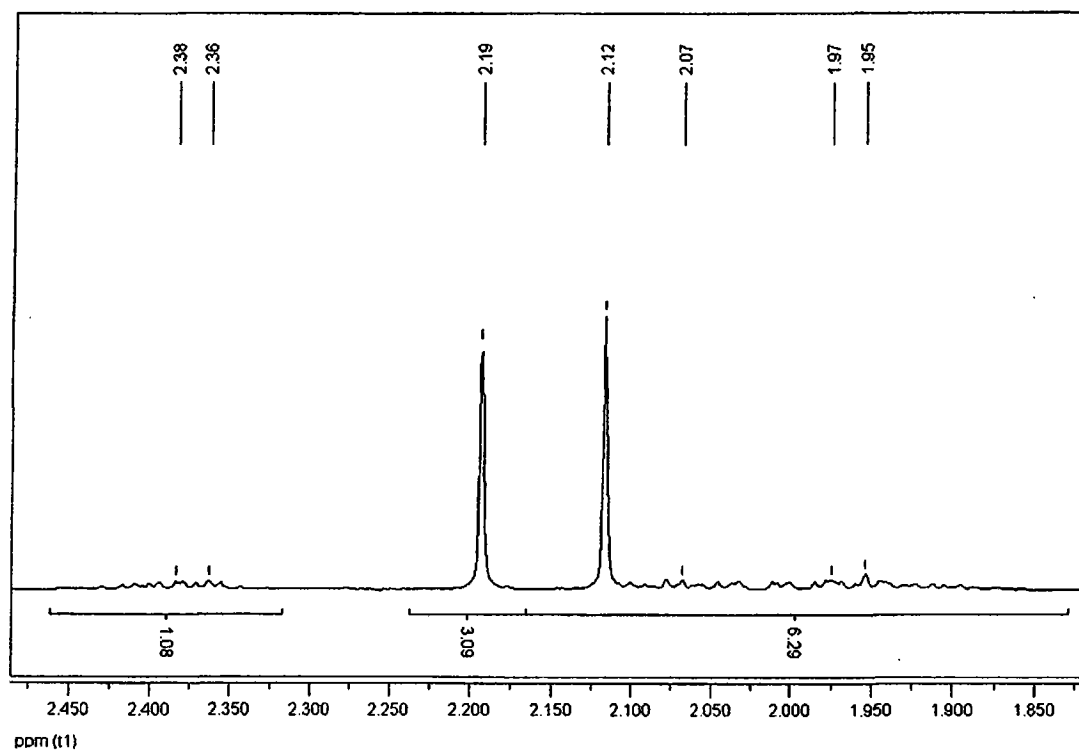


图 2c)

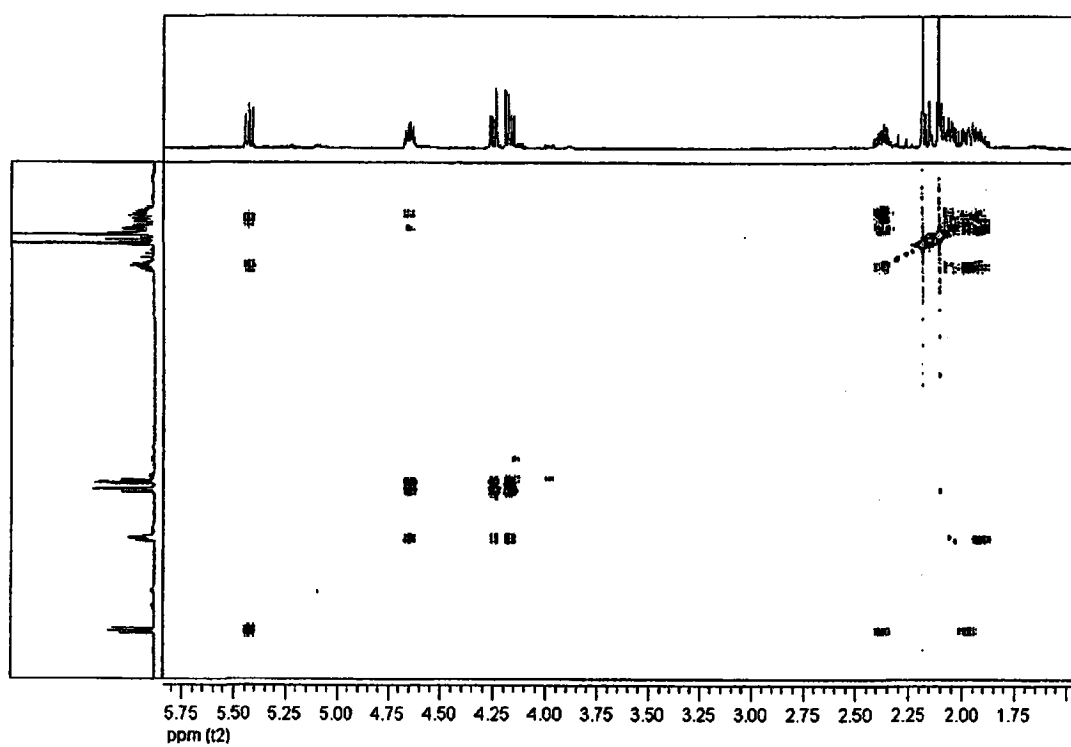


图 3

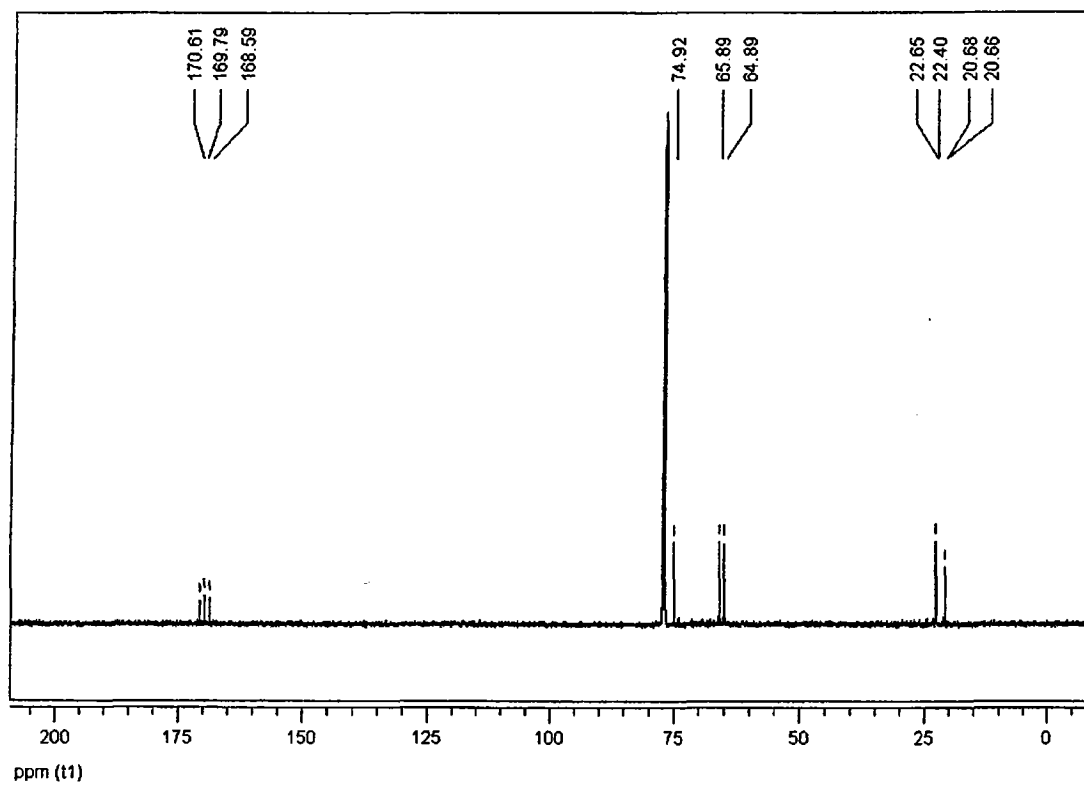


图 4

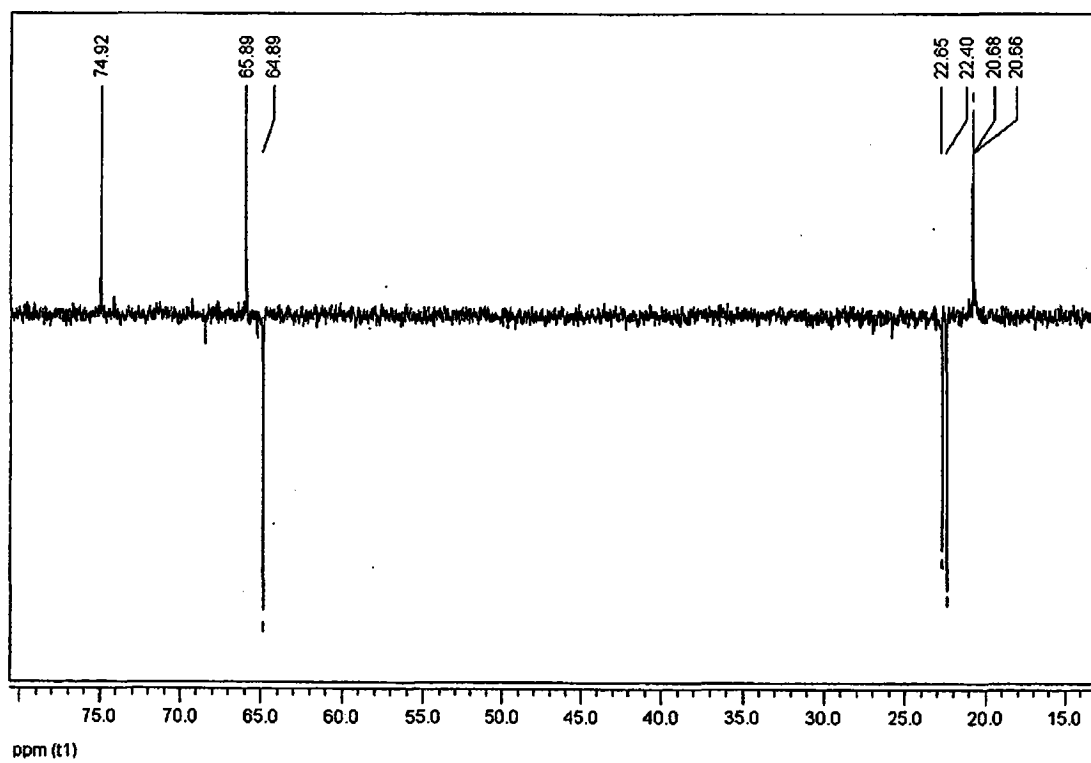


图 5

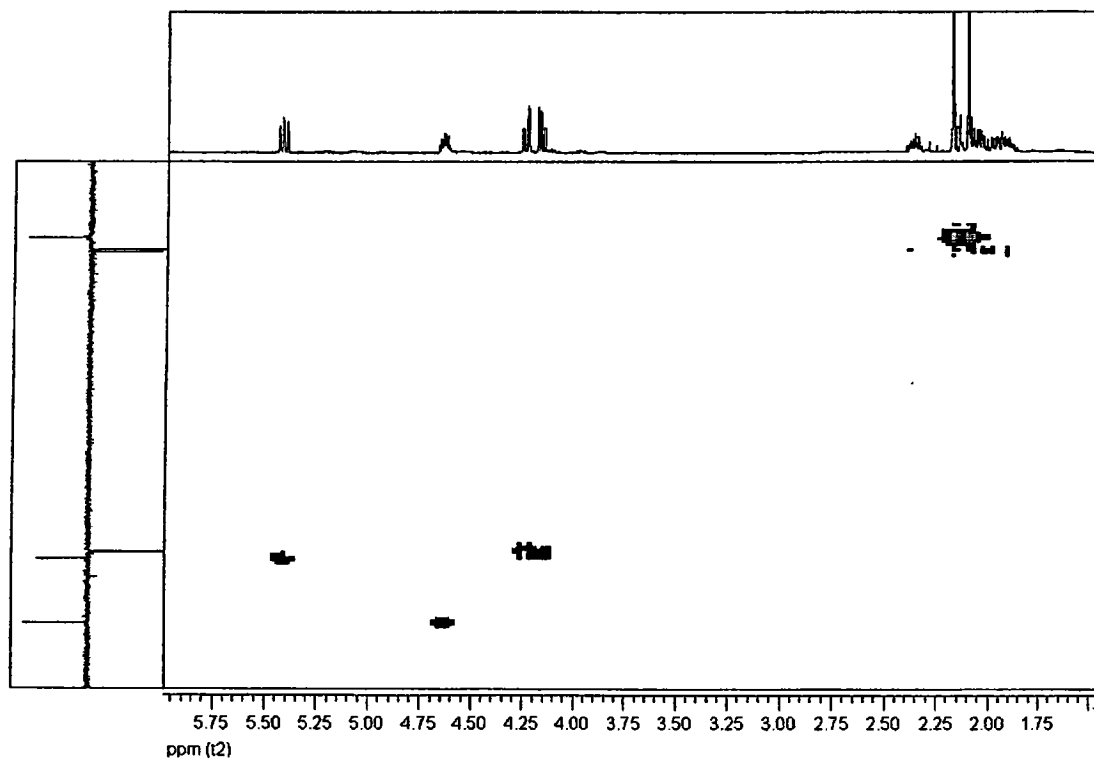


图 6

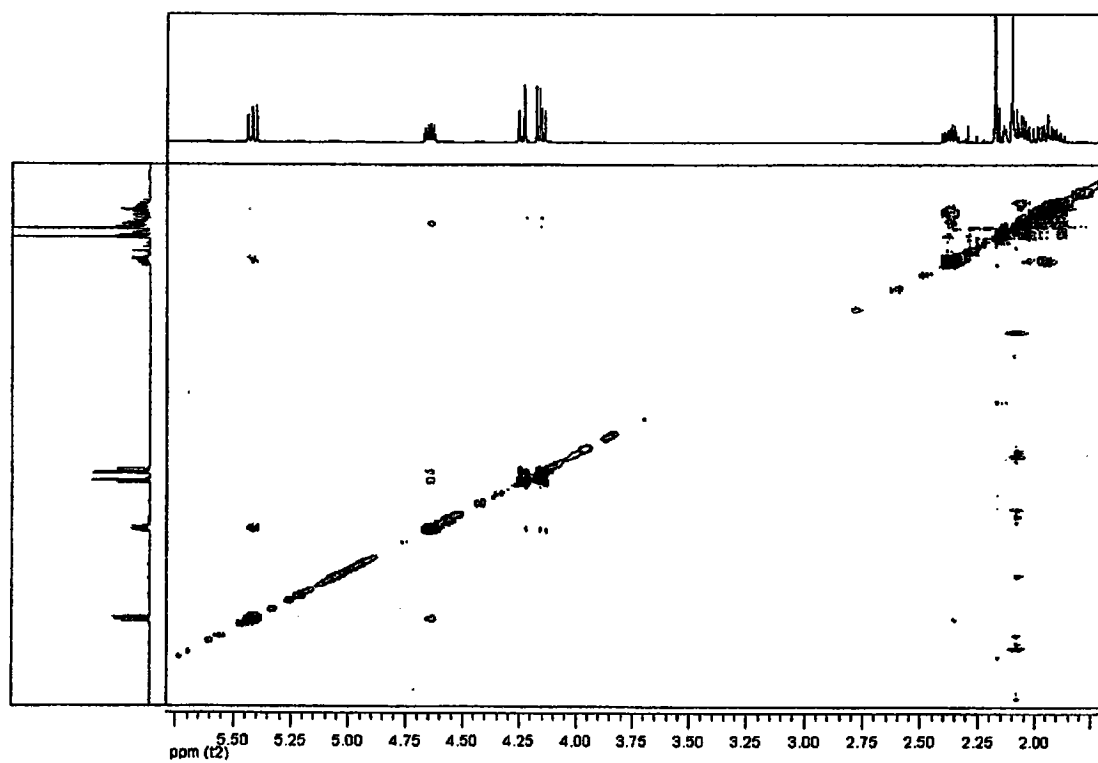


图 7

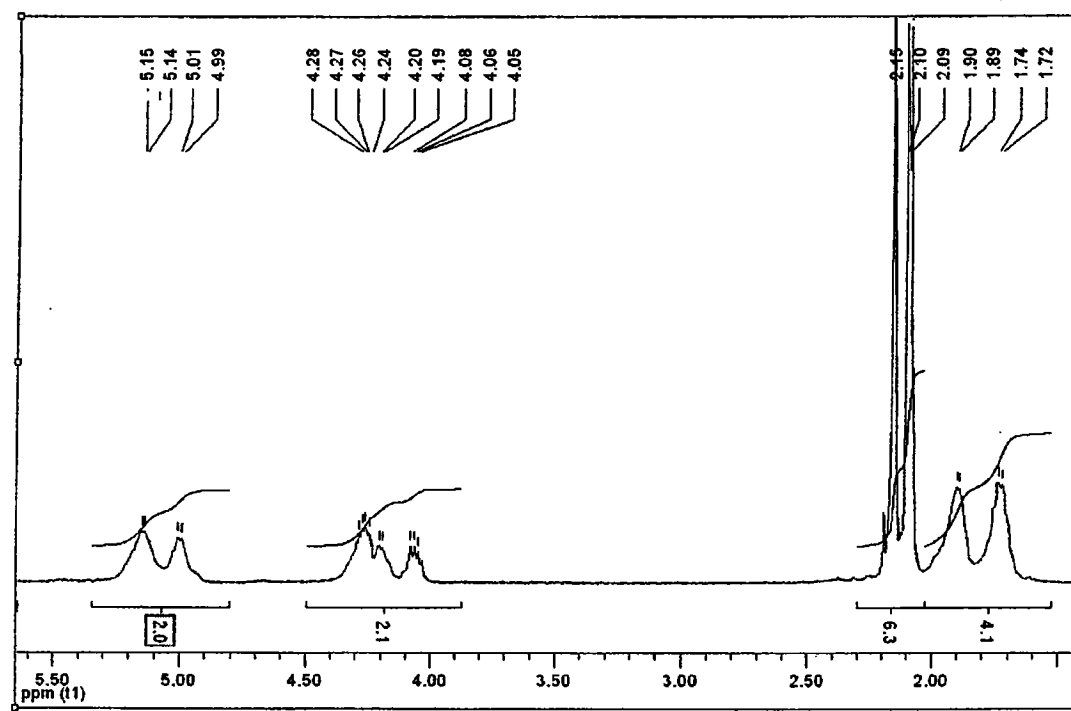


图 8

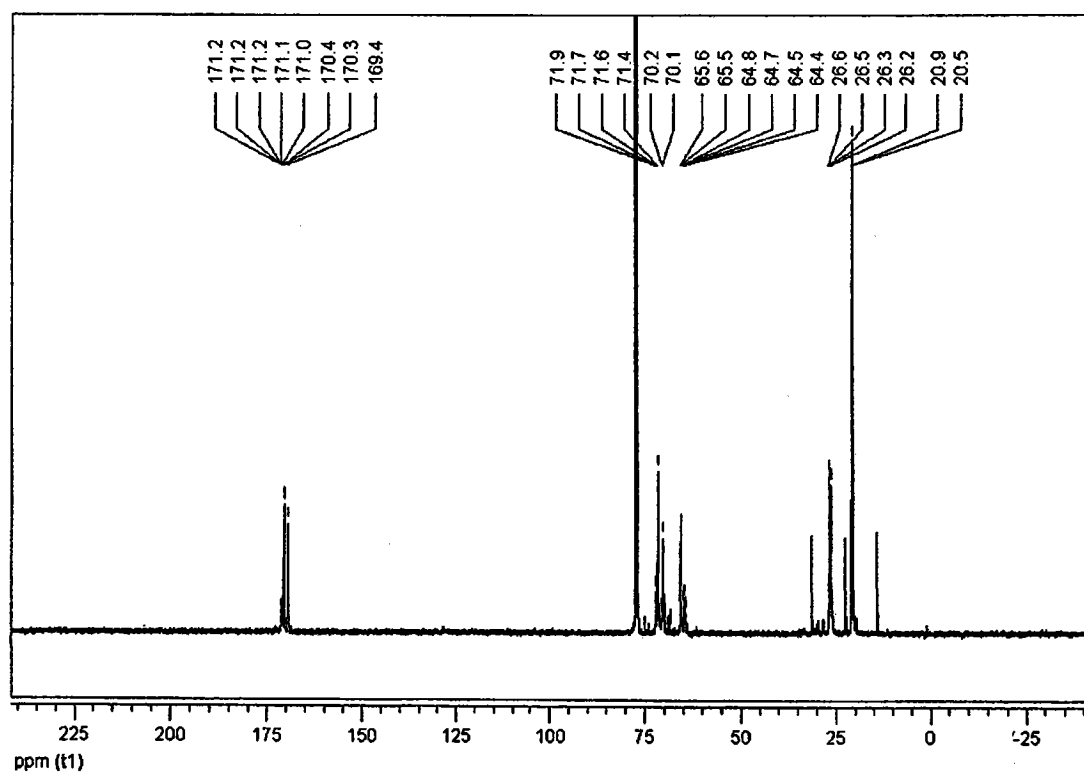


图 9

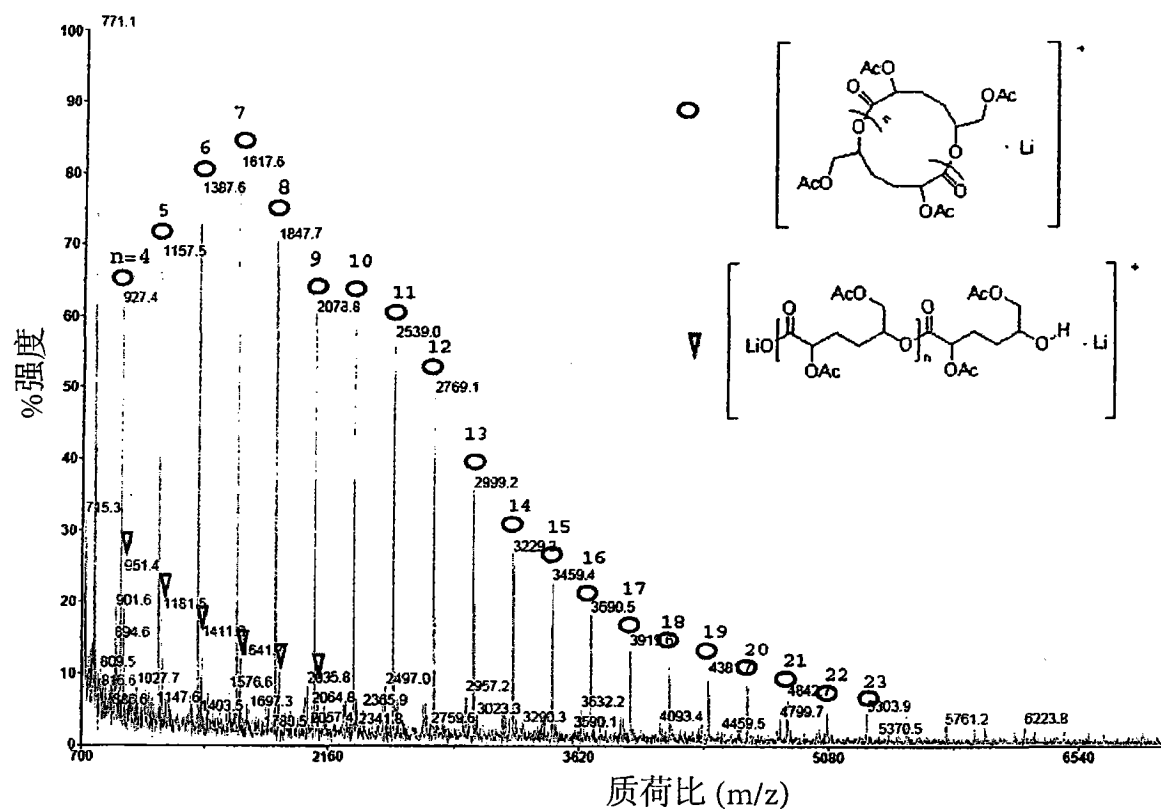


图 10

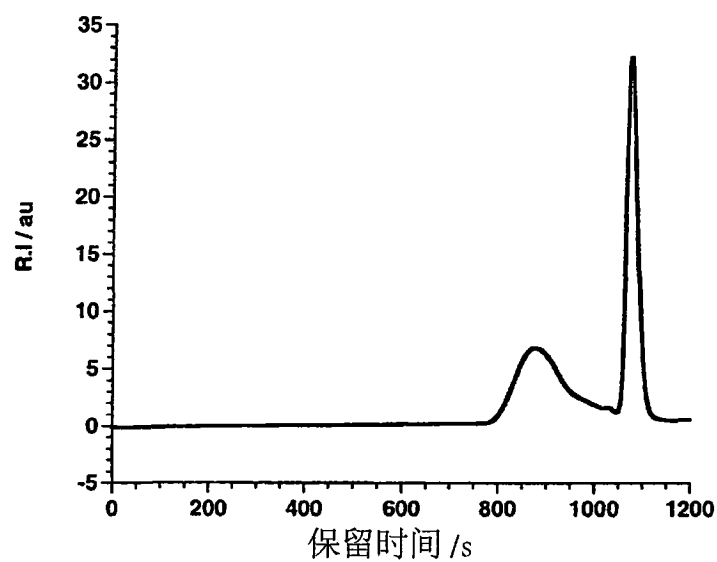


图 11



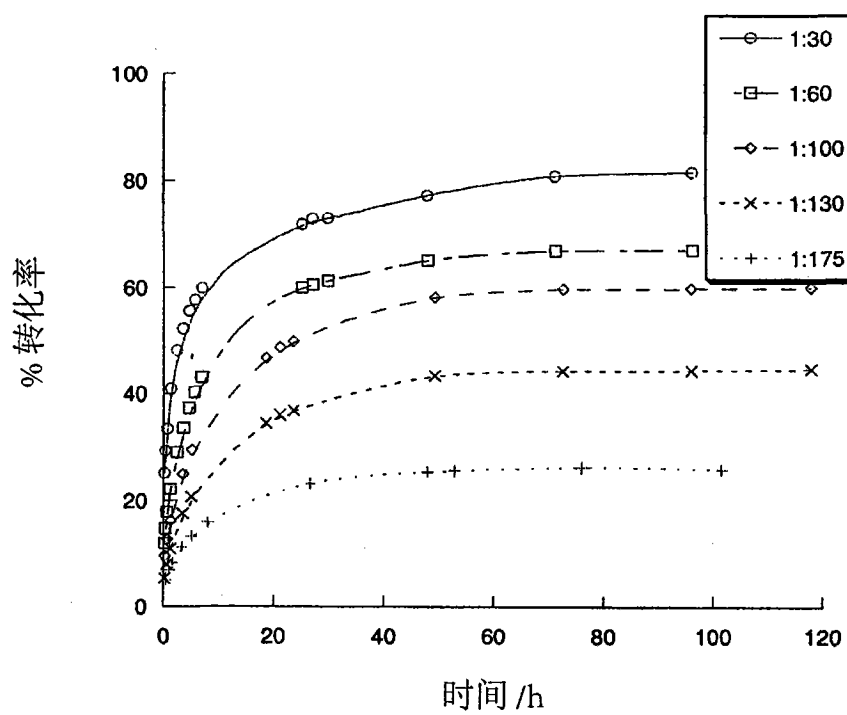


图 12

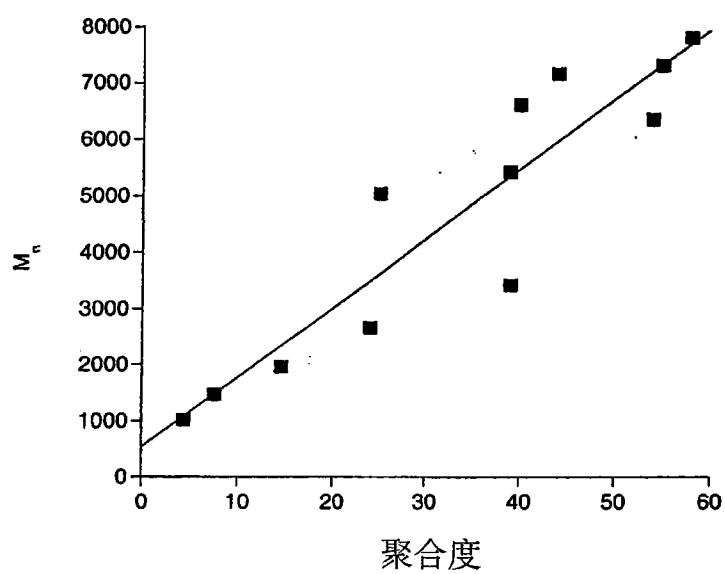


图 13

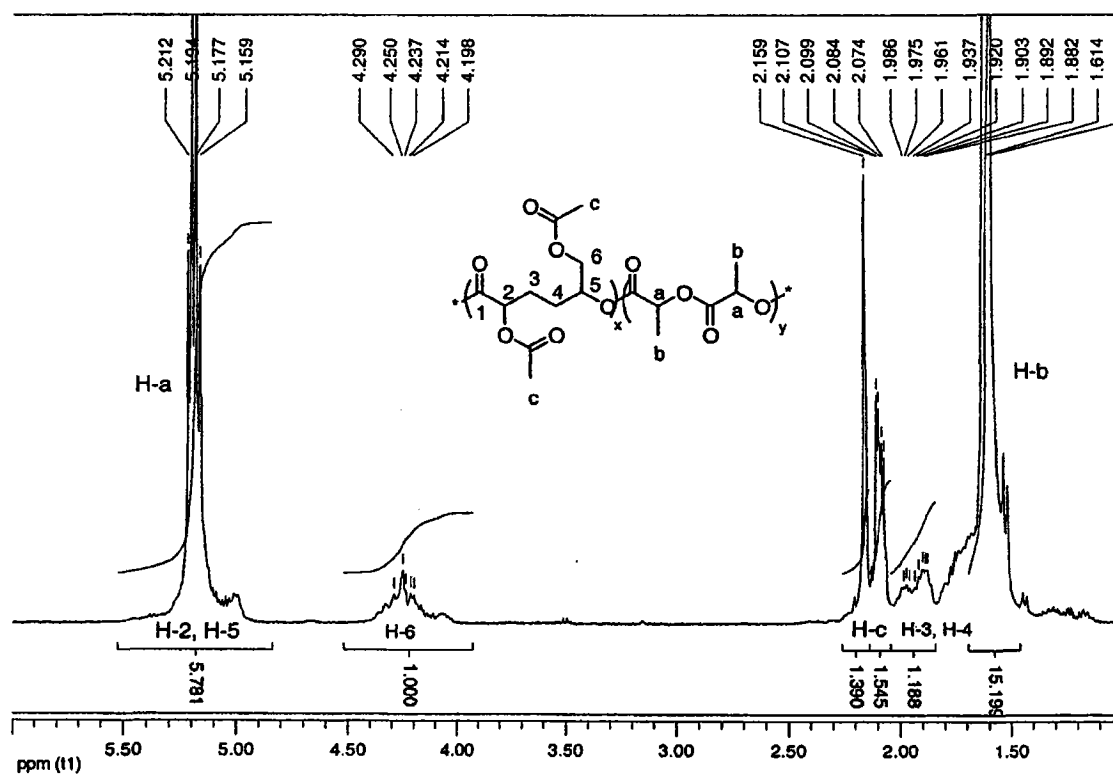


图 14