



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93104052.3

[51]Int.Cl⁵

A61K 49/00

[43]公开日 1994年3月30日

[22]申请日 93.3.5

[30]优先权

[32]92.3.6 [33]GB[31]9204918.8

[32]92.3.6 [33]GB[31]9204920.4

[71]申请人 奈科姆成像有限公司

地址 挪威奥斯陆

[72]发明人 J·克莱文尼斯 K·雷德福德

P·龙威德 J·索尔伯格

P·斯特兰德

U·N·韦根

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利代理部

代理人 林柏楠

C08G 63/16 C08G 63/64

说明书页数:

附图页数:

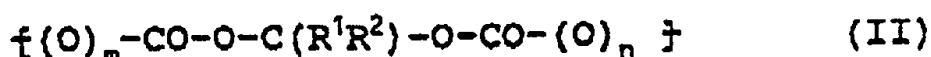
[54]发明名称 涉及造影剂的改进

[57]摘要

包含有含气的或产气的聚合物微粒和/或微球的造影剂,其中该聚合物是一种可生物降解的、含有通式为 $\left\{ \text{(O)}_m - \text{CO} - \text{O} - \text{C}(\text{R}^1\text{R}^2) - \text{O} - \text{CO} - (\text{O})_n \right\}$ 的单元的聚合物(式中 R^1 和 R^2 各自代表氢或一个与碳相连的单价有机基团、或者 R^1 和 R^2 一起形成一个与碳相连的二价有机基团,而 m 和 n 中的每一个独立地为 0 或 1),该造影剂可被用于诊断中诸如超声和 MR 成象。

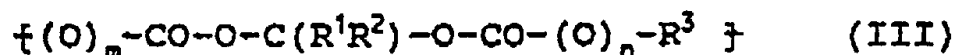
权利要求书

1. 一种包含含气的或产气的聚合物微粒和/或微球的造影剂，其特征在于该聚合物是一种含有通式(II)单元的可生物降解的聚合物，



(式中 R^1 和 R^2 各自为氢原子或与碳相连的单价有机基团、或 R^1 和 R^2 一起形成一个与碳相连的二价有机基团，而 m 和 n 可以相同或不相同，它们各自为零或 1)。

2. 一种如权利要求 1 的造影剂，其中聚合物含有通式(III)的单元，



(式中 m 、 n 、 R^1 和 R^2 如在权利要求 1 中所定义，而 R^3 是一个二价有机基团)。

3. 一种如权利要求 2 的造影剂，其中 R^3 是含有多达 20 个碳原子的亚烷基或亚链烯基；含有多达 10 个碳原子的环亚烷基；含有多达 20 个碳原子的芳代亚烷基；含有多达 20 个碳原子的亚芳基；含有多达 20 个碳原子和一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子的杂环基；以及任何带有一个或多个的官能取代基的前述基团，和/或被一个或多个的杂原子使碳链中断和/或被封端的任何前述基团。

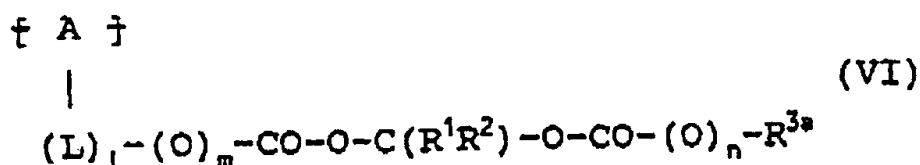
4. 一种如权利要求 2 或 3 的造影剂，其中 R^3 是一个与碳相连的二价有机基团。

5. 一种如权利要求 2 的造影剂, 其中 R^3 是一个聚合物基团。

6. 一种如权利要求 2 至 5 的任一项权利要求的造影剂, 其中聚合物是一种嵌段或接枝共聚物。

7. 一种如在前述权利要求中任一项权利要求的造影剂, 其中通式 (II) 单元使聚合物链交联。

8. 一种如权利要求 1 的造影剂, 其中聚合物是水不溶的并含有通式 (VI) 单元



(式中 m 、 n 、 R^1 和 R^2 如在权利要求 1 中所定义的; A 代表一个非多肽聚合物主链的重复单元; L 代表一连接基团; 1 是零或 1 ; 而 R^{3a} 代表一亲油的有机基团), 靠此该亲油基团是生物上可降解裂解、产生水溶性的聚合物的。

9. 一种如权利要求 8 的造影剂, 其中重复单元 A 和任何的共聚单体单元含有 $1 \sim 6$ 个碳原子, 并可被一个或多个的选自 O 、 N 、和 S 的杂原子所中断, 和/或被一个或多个包含这种杂原子的取代基所取代。

10. 一种如权利要求 9 的造影剂, 其中 A 代表亚乙基或亚丙基。

11. 一种如权利要求 8 ~ 10 中任一权利要求的造影剂, 其中 L 是一个可被一个或多个的氧、羰基、氧羰基、亚氨基或亚氨羰基连到 A 和/或中断的 C_{1-3} 亚烷基。

12. 一种如权利要求 8 ~ 11 中任一权利要求的造影剂, 其中聚合物是多糖。

13. 一种如前述权利要求中任一权利要求的造影剂, 其中 R^1

和 R^2 (当不是氢时) 选自含有多达 10 个碳原子的脂族基, 含有多达 10 个碳原子的环烷基, 含有多达 20 个碳原子的芳脂基, 含有多达 20 个碳原子的芳基, 含有多达 20 个碳原子和一个或多个选自 O、N 和 S 的杂原子的杂环基, 以及带有一个或多个取代基的上述任何一种基团。

1 4 . 一种如权利要求 8 ~ 1 3 的任一权利要求的造影剂, 其中 R^{3a} 是如在权利要求 1 2 中为 R^1 和 R^2 所定义的有机基团。

1 5 . 一种如权利要求 1 ~ 1 4 中任一权利要求的造影剂在诊断成像中的应用。

1 6 . 一种如权利要求 1 ~ 1 4 中任一权利要求的造影剂在诊断用超声成像中的应用。

1 7 . 一种如权利要求 1 ~ 1 4 中任一权利要求的造影剂在磁共振成像中的应用。

说明书

涉及造影剂的改进

本发明涉及新颖造影剂，更具体涉及用于诊断成像中的新颖含气或产气的造影剂。

众所周知，超声成像术是一种重要的很有价值的诊断用工具，例如在研究脉管系统、特别是在用心动描记法研究系统方面，以及在研究组织微脉管系统方面。各种各样的造影剂已被建议用来增强如此得到的声图像，这些造影剂包括固体粒子的悬浮体、乳化的液滴、气泡和包封的气体或液体。普遍认为，可被方便地压缩的低密度造影剂，就它们所引起的回声反向散射而言是特别有效的，因此在配制含气的和产气的体系时已显示出很大的好处。

涉及通过心内注射生理上可接受的物质而在体内产生的游离气泡的最初研究已经表明，在心动描记法中这种气泡作为造影剂具有潜在的效能；然而，在实践中，由于游离气泡的寿命短，这种技术受到很大的限制。因此，在超声心动描记法和其它超声研究方面，稳定气体的各种方法现已显示出好处，这些方法包括，例如，使用乳化剂、油、增稠剂或糖；或通过在各种聚合物体系中夹带或包封气体或其前体，例如成为多孔的含气聚合物微粒或成为被聚合物涂层所包封的气体“微球”。

举例来说，WO 80 / 02365公开了为了增强超声图像而使用明胶包封的气体微泡。然而，由于非常薄的包封涂层这样的微泡

在优选用于超声心动描记法的尺度上（ $1 - 10 \mu m$ ）并没有显示出良好的稳定性。

U S - A - 4 7 7 4 9 5 8 公开了被包封在变性蛋白例如人血清清蛋白中而稳定了的微泡悬浮体的使用。这样的体系允许产生出具有例如 $2 \sim 5 \mu m$ 的微泡体系，但是该体系仍不能有效地目测左心室和心肌层。使用这种由蛋白质衍生的试剂还可能引起潜在的过敏反应问题。

E P - A - 0 3 2 7 4 9 0 特别公开了包含游离的或被结合的气体或挥发性液体（即沸点低于 $60^\circ C$ ）微粒状合成的可生物降解聚合物的超声造影剂。代表性的合成的生物可降解聚合物包括羟基碳酸的聚酯，聚氰基丙烯酸烷基酯，聚氨基酸，聚酰胺，聚丙烯酸酯化多糖和聚原酸酯。

基于聚合醛的类似的生物可降解微粒状聚合物被介绍在 E P - A - 0 4 4 1 4 6 8 中，而基于微粒状聚（氨基酸）-聚（环状亚胺）衍生物的体系被介绍在 E P - A - 0 4 5 8 0 7 9 中。

E P - A - 0 4 5 8 7 4 5 公开了空气或气体充填的微球，其中包封材料是可以变形的和弹性的界面沉积聚合物，这种聚合物最好是生物可降解的，其例子包括多糖，聚氨基酸，聚丙交酯，聚乙交酯，丙交酯/内酯共聚物，多肽，蛋白质，聚原酸酯、聚二噁酮，聚- β -氨基酮，多磷杂烯，聚酞和聚（氰基丙烯酸烷基酯）。此微球通常是用导致聚合物围绕挥发性液体而沉积的乳化法来制备的，而挥发性液体随后被蒸发掉。

在 W O 9 1 / 1 2 8 2 3 中介绍了超声造影剂包括气体或蒸汽充填的聚合物微胶囊；优选的聚合物包括不溶化的蛋白质诸如变性清

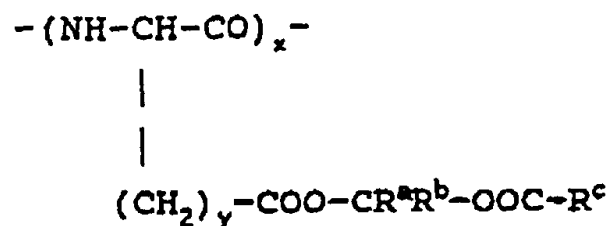
蛋白。此微胶囊可通过围绕固体或液体芯（例如使用简单或复杂的凝聚作用，双乳化或降低等电点时的溶解度等方法）形成蛋白质壳体，使壳体硬结（例如，通过化学或热处理），以及除去芯粒（例如，通过升华或蒸发）来制备。使用双乳化法将产生具有多个被气体或蒸汽充填的小腔的蜂窝结构的微胶囊。

还知道含气的造影介质在磁共振（MR）成像中是有效的，例如作为敏感度造影剂，它起降低MR信号强度的作用。含氧的造影介质还是潜在的有效的顺磁MR造影剂。

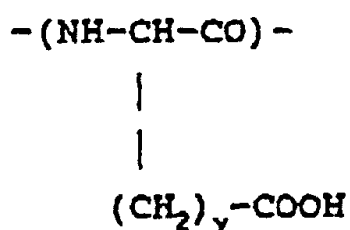
此外，在X射线成像领域，已经发现，气体诸如二氧化碳可被用作造影剂。

已经公认，为了促进聚合物基造影剂最终从试验对象上消失或被它吸收，希望它应该是可生物降解的。然而，迄今对于专门设计聚合物以实现上述目的只给予很少的注意，对聚合物诸如聚酯、聚酐、聚碳酸酯、聚酰胺和聚氨酯的固有的、即使是很慢的生物可降解性是相信的，这种生物可降解性主要是源于这些聚合物中的酯基、酰胺基或氨基甲酸乙酯基对酶水解的敏感性。

一个例外出现在EP-A-0458745中，该文献建议使用一种特殊种类的酯化多肽衍生物的超声造影剂，据报导这种酯化多肽衍生物显示出可以控制的生物降解性。那些在EP-A-0130935中作为药物缓释载体而被介绍的聚合物，它们包括以通式



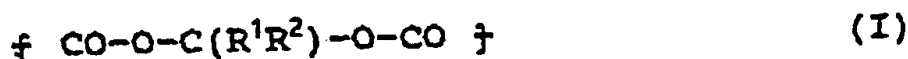
表示的化合物（式中 R^a 和 R^b 为烷基或氢原子，而 R^c 是一个也可被取代的脂族或芳族基，或者 R^b 是氢原子或烷基，而 R^a 和 R^c 一起形成二价基，诸如二亚甲基、1, 2-亚乙烯基或亚苯基，Y 为 1 或 2，而 X 是这样的值，它使聚合物的分子量至少为 5000），及其与其它的聚（氨基酸）的共聚物。在这种聚合物的生物降解的第一步中，据说侧链亚甲基二酯基被裂解而形成含有通式为



的单元的聚合物。业已指出，这样的聚合物然后被肽酶进一步降解成为其组分氨基酸，而氨基酸被服了聚合物/药物组合体的宿主所吸收，但这是一个固有的缓慢过程。此外，肽结构可能引起各种过敏反应。

于是出现一种对聚合物基造影剂的持续需要，这种造影剂综合了良好的贮存稳定性，服药后在体内的稳定性（优选的是在心内注射时的至少几次循环的稳定性）以及其后的快速生物降解性。

本发明是基于我们以下的发现：这些目的可用基于含有通式（I）的亚甲基二酯基的聚合物的造影剂来实现。通式（I）为



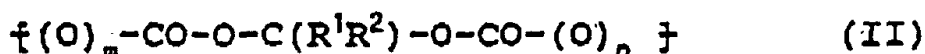
（其中 R^1 和 R^2 各自代表氢原子或与碳相连的单价有机基，或 R^1 和 R^2 一起形成一与碳相连的二价有机基）。这样的单元能被普通的酯酶非常快地降解，但在没有酶时是稳定的。它们不仅可被连到与碳相连的有机基（如在简单的羧酸酯中），而且还可被连到 -O- 原子

(如在碳酸酯中)。

此类型聚合物及其制备方法已在我们的共同未决的国际专利申请 WO 92 / 0 4 3 9 2 号被介绍和请求授权，其内容在这里被收入供参考。在这样的聚合物中，通式 (I) 单元可例如存在于主链中，既可以作为重复单元，也作为聚合物各部分间的连接单元，或者可以作为交联基团存在于聚合物链之间。

这种类型聚合物的另外一类及其制备方法在同一日期的待决申请中已被介绍和请求授权，它们包括低水溶性或零水溶解性的非多肽聚合物主链的非交联聚合物，此主链带有侧链，至少一部分所说的侧链含亲油部分并以通式 (I) 的亚甲基二酯单元而被连接到聚合物主链，而所说的亲油部分是通过生物降解而可裂解、形成水溶性聚合物的。

因此，本发明的一个方面是提供包括含气的或产气的聚合物微粒和 / 或微球的造影剂，其特征在于聚合物是包含通式 (II) 单元的一种可生物降解的聚合物，通式 (II) 为

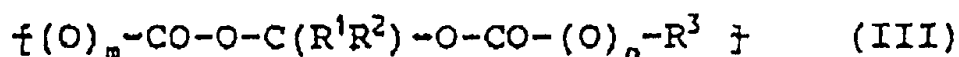


(式中 R^1 和 R^2 的定义如上， m 和 n 可以相同或不同，它们各自为零或 1)。

含有其 n 和 m 中的一个或二者均为 1 的通式 (II) 单元的聚合物，即含有碳酸酯基的聚合物，除了在上述的 WO 92 / 0 4 3 9 2 之外，它们先前未被提出过，而在某些情况下它们是特别容易被生物降解的。

具有多肽主链的聚合物可能产生不希望发生的变应性反应，因此通常喜欢使用非多肽聚合物。

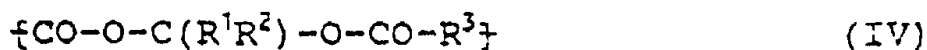
本发明中有用的聚合物可含有通式 (III) 单元。通式 (III) 为



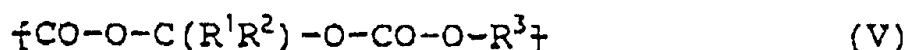
式中 R^1 、 R^2 、 m 和 n 的含义同上， R^3 是一个二价有机基，例如，与碳相连的二价有机基。

这样的聚合物可以包含许多其 m 、 n 、 R^1 、 R^2 和 R^3 的含义不同的通式 (III) 单元，例如在嵌段或接枝共聚物中。二酯键可出现在整个聚合物的间隔处，例如作为交联基或出现在共聚物段间，在这种情况下 R^3 将代表一个聚合物基。另一方面，键可以存在于基本上整个的聚合物中，此时 R^3 优选为低分子量基团。

特别令人感兴趣的单元 (III) 是那些其中 m 为 0 和 n 为 0 或 1 的单元，即通式 (IV) 的二羧酸酯单元或通式 (V) 的羧酸酯—碳酯酯单元，其中通式 (IV) 为



而通式 (V) 为



式中 R^1 和 R^2 可以是，例如每一个为氢，或为与碳相连的例如含有 1 ~ 20 个碳原子的烃基或杂环基，例如脂族基，如烷基或链烯基 (优选含有多达 10 个碳原子)，环烷基 (优选含有多达 10 个碳原子)，芳代脂族基例如芳烷基 (优选含有多达 20 个碳原子)，芳基 (优选含有多达 20 个碳原子)，或含有多达 20 个碳原子及 1 个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子的杂环基。一个这样的烃基或杂环基

可携带 1 个或多个官能基诸如卤原子，或通式为 $-NR^4 R^5$ 、 $-CONR^4 R^5$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 和 $-COOR^7$ 的基，式中的 R^4 和 R^5 ，它们可以相同或不同，为氢原子、酰基、或如 R^1 和 R^2 所定义的烃基； R^6 为氢原子，或酰基，或如 R^1 或 R^2 所定义的基。而 R^7 为氢原子，或如 R^1 和 R^2 所定义的基。若 R^1 和 R^2 代表二价基，这可以例如是亚烷基 (alkylidene)、亚链烯基 (alkenylidene)、亚烷基 (alkylene) 或亚链烯基 (alkenylene) (优选含有多达 10 个碳原子)，它可以携带 1 个或多个如以上所定义的官能基。

如以上所指出的那样，通式 (I) 的二酯基可被宽范围的基所分隔。若希望聚合物会被断裂成较短的链段以有助于生物降解，则分隔通式 (II) 的二酯单元的 R^3 基可以是例如亚烷基 (alkylene) 或亚链烯基 (alkenylene) (例如含有多达 20 个、更优选的为多达 10 个碳原子)，环亚烷基 (优选为含有多达 10 个碳原子)，芳代亚烷基 (优选含有多达 20 个碳原子，并且它可以通过芳基和/或烷基部分被连接—这样的芳代烷基包括例如通过一个亚烷基链连接到一起的二个芳基) 或含有一个或多个的选自 O、S 和 N 的杂原子的杂环基 (优选含有多达 20 个碳原子)。基 R^3 可携带官能基，例如上述为 R^1 和 R^2 提出的官能基，和/或取代基例如氧代；基 R^3 的碳链可以被杂原子诸如 O、N 或 S 所中断和/或封端，例如与氧代基一起而形成诸如酯、硫酯或酰胺基键。为了增大聚合物的亲水性， R^3 可以例如包含一组或多组的氧乙烯或聚氧乙烯单元和/或羟基取代的碳链 (例如如在羟烷基或糖基团中)。这样的单元组可以例如通过氧羰基而被连接，例如通过诸如乙二酰基、丙二酰基、丁二酰基、

戊二酰基或己二酰基那样的短链二酸基而被连接。

R^3 基包括聚合物基时，这可以是例如聚酰胺、聚(羧基酸)、聚酯、聚碳酸酯、多糖、聚氧乙烯、聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚乙烯醇或聚乙烯醚/醇基。

各种可能的 R^1 、 R^2 和 R^3 基的宽范围能使聚合物的憎水性或亲水性可被调整到适合任何所需的应用。于是，聚合物可有利地被设计成为水不溶的，但在酶水解作用下会产生水溶性降解产物。

以例如 R^1 和 R^2 而存在的脂族基可以是直链的或支化的，饱和的或不饱和的，而且包括例如烷基和链烯基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、癸基或烯丙基。芳代脂族基包括(单碳环芳基)-烷基，例如苄基。芳基包括单一或双-环芳基，例如苯基、甲苯基或萘基。杂环基包括5-或6-元杂环基，优选的杂环基含有一个杂原子，例如咪喃基、噁吩基或吡啶基。卤原子取代基可以是例如氟、溴或碘。

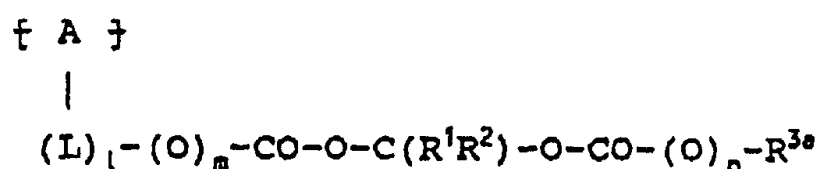
含通式(III)单元的聚合物的生物降解通常是通过将 $-O-C(R^1 R^2)-O-$ 基连接到毗邻的羰基上的键的酶水解裂解来进行的，一般产生通式为 R^1-CO-R^2 的醛或酮。根据 m 或 n 是零或1，插入段将形成不同的产品。当 m 或 n 为零时，水解裂解通常将产生羧基；当 m 或 n 为1时，形成假想的碳酸基 $-R^3-O-COOH$ ，此碳酸基通常失去二氧化碳而生成 $-R^3-OH$ 基。这可被用于生理上或功能上需要释放出二氧化碳的场合。

如上面指出的，在同一聚合物中，通式(III)单元可以是不相同的，即聚合物可以是共聚物，例如嵌段或接枝共聚物。聚合物可以是与不能被生物降解的单体一起形成的共聚物；在酶或其他裂解后残留

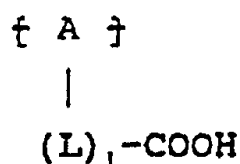
另外的嵌段可被连接到上面所示的共聚物上。

适用于本发明的含通式(III)单元的聚合物可以例如按照上面提到的申请NO. WO 92/04392来制备。

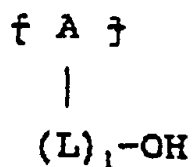
另一类适用于本发明的聚合物含有通式(VI)单元：



式中A代表一个非多肽聚合物主链的重复单元；L代表一个连接基团；l为零或1；m、n、R¹和R²如上文中所定义；而R^{3a}代表亲油的有机基团，例如上文中为R¹和R²所定义的有机基团。此处的基团A和基团L(如果存在的话)应该是这样的基团，以致由亚甲基二酯基的生物降解裂解得到的聚合物降解产物是水溶性的。当通式(VI)中的m为零时，上述降解产物一般含有通式(VII)单元，通式(VII)为



(式中A、L和l如上文中所定义)；当式(VI)中的m为1时，降解产物一般含有通式(VIII)单元，通式(VIII)为



(式中A、L和l如上文中所定义)。

影响这些聚合物降解产物水溶性的因素包括重复单元和任何可能存在的共聚用单体的性质，任何连接基团L的长度，以及聚合物的总

链长。

重复单元 A 和任何的共聚用单体单元最好是比较短的，举例说含多达 10 个例如 1 ~ 6 个碳原子，并且也可被一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子所中断，和 / 或被一个或多个包含这种杂原子（例如在桥氧基、羟基和氨基中）的取代基所取代。当亲水基团被包含在重复单元 A 和 / 或任何的共聚用单体单元中时，这些单元的大小不必被限制，因此可能的单元包括聚氧乙烯（例如在甲基丙烯酸的聚氧乙烯酯中的聚氧乙烯）。

任何连接基 L 最好是短长度的并且包括例如 $C_1 \sim C_3$ 亚烷基，诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基，它们也可通过氧、羰基、氧代羰基、亚氨基或亚氨基羰基而被连接到聚合物主链上，和 / 或也可通过氧、羰基、氧代羰基、亚氨基或亚氨基羰基而被中断。当极性基团诸如氧原子或亚氨基存在时，连接基团可以较长而不会过份地抑制其水溶性。因此，合适的聚合物降解产物包括例如聚乙烯醇，聚丙烯酸，聚甲基丙烯酸，聚丙烯酸羟烷基酯和聚甲基丙烯酸羟烷基酯诸如聚（丙烯酸 2 - 羟乙酯），多糖类诸如淀粉和葡聚糖，聚酯，聚醚类诸如聚氧乙烯类和聚氧丙烯类，聚丙烯酰胺和聚甲基丙烯酰胺诸如聚（N - 羟烷基）丙烯酰胺和聚（N - 羟烷基）甲基丙烯酰胺（例如聚 N - （2 - 羟丙基）甲基丙烯酰胺），聚酰胺，聚氨酯和环氧聚合物。

一般说来，含有通式（VI）单元的可被生物降解聚合物的聚合物降解产物，由于其水溶性之故，其本身不必是可被生物降解的；因而，它们可以是例如聚乙烯类或聚丙烯酸类。因此本发明包括使用含有通式（VI）单元的聚合物，通式（VI）中的 A 为聚烯烃的重复单元例如乙烯或丙烯。显然，此种类型的聚合物可以通过游离基聚合法在比较方

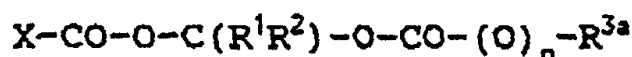
便和经济的条件下来制备；反之，制备如在EP-A-0130935中所述的聚合物必须使用复杂的多肽合成法。

在通式(VI)单元中的 R^1 、 R^2 和 R^{3a} 的性质和大小会影响含此类单元的聚合物被赋予亲油性和水不溶性的水平，也影响其侧链被生物裂解的聚合物的反应速率。因此大的和/或松散的基团由于位阻易于引起生物降解速率的降低，而同时增大了聚合物的亲油性。在一类有用的侧链中， R^1 和 R^2 中的每一个选自氢原子和 $C_1 \sim C_4$ 烷基诸如甲基，而 R^{3a} 代表低级烷基，例如含至少3个碳原子的丙基和丁基；这样的侧链将高的亲油性和生物降解性结合了起来。

需指出的是，含例如通式(VI)单元的线型聚合物与含有例如连有通式(II)单元的二交联基团的已交联聚合物相比，可能显示大的可加工性参数（例如，在有机溶剂中的溶解度和熔体可加工性）。在这方面它们还可以与EP-A-0130935中所介绍的聚合物对比，后者的可能缺点在于由多肽所显示的高氢键含量，将使聚合物具有相当高的熔点，以致聚合物不能在不发生过度降解的情况下进行熔融加工。

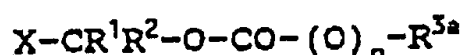
含通式(VI)单元的聚合物可以按任何方便的方式来制备，例如通过：(A)，预制的水溶性聚合物与引入所需亲油性亚甲基二酯侧链的试剂的反应；或(B)，带有所需的亲油性亚甲基二酯侧链的官能单体的聚合反应，来制备。

制法(A)可以通过例如具有侧向的醇羟基的聚合物（例如聚乙烯醇，聚丙烯酸羟烷基酯或聚甲基丙烯酸羟烷基酯，或多糖）与通式(IX)化合物的反应来进行。通式(IX)为：



(式中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 和 n 如上文中所定义, X 代表离去基团诸如卤原子, 例如氟、氯、溴或碘)。通式 (IX) 试剂可以例如按 Folkmann 和 Lund, *Synthesis* 1990, 1159 来制备。这种将产生含通式 (VI) 单元 (式中 m 为 1) 的聚合物的反应, 可在溶液中例如在溶剂诸如四氢呋喃中, 和在弱的亲核碱诸如吡啶存在下, 方便地进行。叔胺催化剂诸如 4-二甲基氨基吡啶也可使用。经反应以形成所期望的亲油性的亚甲基二酯基的聚合物羟基的数目可以通过适当地选择各种因素, 诸如试剂用量和反应时间及温度而加以控制, 以期改变亲油化聚合物最终的亲水-亲油平衡。产物可以通过标准方法诸如溶剂抽提法和/或溶解/再沉淀法和/或快速色谱法加以纯化。

或者, 制法 (A) 可以通过使具有侧向羧基的聚合物 (例如聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸或水溶性肽) 与通式 (X) 化合物的反应来进行。通式 (X) 为:



(式中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 X 和 n 如上文中所定义)。这样的产生含有通式 (VI) 单元 (其中 m 为零) 的聚合物的反应可以在溶液中, 例如在溶剂诸如 N,N -二甲基甲酰胺中, 和在强碱, 如碱金属烷氧化物 (诸如叔丁氧化钾) 存在下方便地进行。冠醚诸如 18-冠-6 催化剂也可使用。此外, 可以通过适当地选择反应参数以判断发生反应的羧基数以控制聚合物产物的亲水-亲油平衡, 而产物可以通过常规方法来纯化。

通式 (X) 的试剂可以通过例如通式为 R^1-CO-R^2 的醛或酮, 与通式为 $R^{3a}-(O)_n-CO-X$ 的酰卤或卤代甲酸酯, 在催

化剂诸如氯化锌或吡啶存在下起反应而制备。

方法 (A) 还可以例如通过携带有官能基诸如环氧基的聚合物与一种含有期望的亲油性的亚甲基二酯基, 并含有一个能与上述官能基反应的端基的试剂的反应来进行。能与环氧基反应的端基包括氨基、羟基和羧基。相似地, 后面所说的这些基也可存在于起始聚合物中, 而试剂可带有端环氧基。

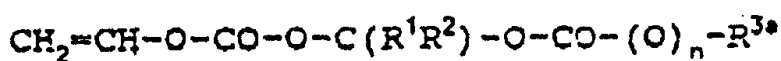
当产物是供静脉注射用时, 制法 (A) 中所使用的聚合物原料的分子量通常最好不超过约 40000。当产物供其他应用时, 对分子量不必严格要求。

方法 (B) 可以使用任何这类单体, 它能被聚合或共聚而形成非交联聚合物, 并含有一个或多个不参与聚合、而在聚合前可被衍生出以引入期望亲油性的亚甲基二酯基的取代基。可以采用游离基聚合、缩聚和离子聚合法。

游离基聚合可以例如使用含羧基单体诸如丙烯酸或甲基丙烯酸来进行, 而含羧基单体是通过与通式 (X) 化合物起反应衍生出来的; 或可以使用含羟基单体诸如由丙烯酸 2-羟乙酯或 N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺来进行而含羟基单体是通过与通式 (IX) 化合物反应衍生出来的。或者, 含羟基单体可与通式 (XI) 化合物反应, 通式 (XI) 为

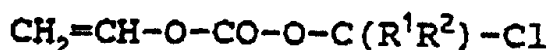


(式中 R^1 、 R^2 和 X 如上文中所定义), 而此反应得到的产物与合适的羧酸 $R^{3a}-COOH$ 的盐反应。游离基聚合还可使用通式 (VII) 的碳酸乙烯酯来进行, 通式 (XII) 为



(式中 n 、 R^1 、 R^2 和 R^{3a} 如以上所定义)。

这种单体例如 $n = 0$ 的, 可以通过氯甲酸乙烯酯与通式 $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{O}$ 的醛或酮, 在催化剂诸如吡啶或路易斯酸存在下反应, 得到一种也可被取代的通式 (XIII) 的碳酸氯代甲基·乙烯基酯, 通式 (XIII) 为



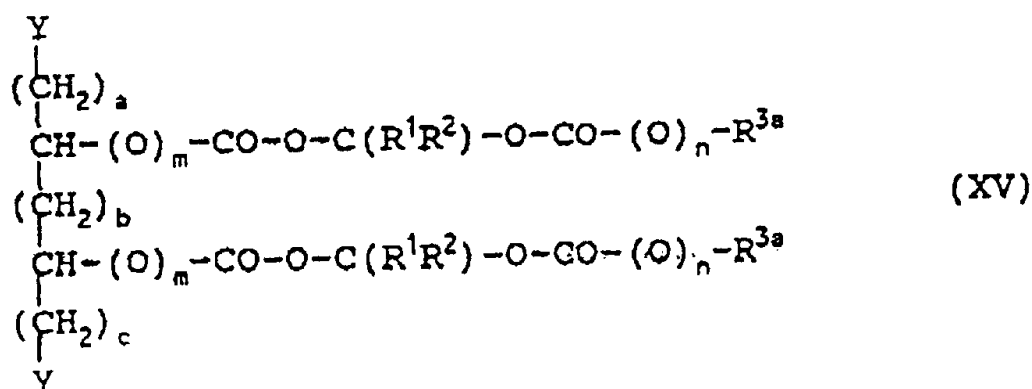
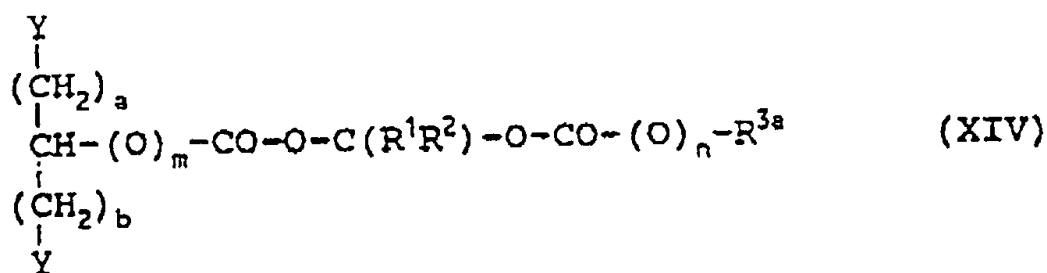
(式中 R^1 和 R^2 如以上所定义), 接着与例如合适的羧酸盐 $\text{R}^{3a}-\text{COOH}$, 最好在催化量合适的冠醚存在下进行反应而制得。应该认识到, 通式 (XIII) 化合物可以形式上认为是由通式 (IX) 化合物衍生的“乙烯醇”。由其衍生的聚合物因此应是可酶生物降解而形成聚乙烯醇的。

惯用的本体聚合法、溶液聚合法、乳液聚合法和悬浮聚合法均可使用。用于静脉注射的聚合物产物的分子量优选为不超过 40000, 它可以通过使用链转移剂诸如硫醇来加以控制, 由于生长中的聚合物链自链转移剂抽取一个质子而导致链终止, 并形成会引发新聚合物链的硫基; 因此聚合物的分子量可以通过转移剂的类型及浓度而进行调整。

合适的乙烯基单体, 例如按上述制备的、含有一个如在丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯中那样的毗邻乙烯基的羰基的乙烯基单体, 还可以进行离子聚合—阳离子聚合和阴离子聚合。这种聚合方法特别适于生产精确规定分子量的聚合物, 特别是较低分子量的材料。

缩聚可以通过使用各种各样的已合适地官能化的单体来进行, 这

些单体的例子可以以通式 (XIV) 和通式 (XV) 来表示：



(式中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 m 和 n 如上文所定义， Y 为活性基团，诸如羧基，羟基，或环氧基如 2, 3-环氧丙氧基，而 a 、 b 和 c 中的每一个可为零或诸如 1、2 或 3 那样的小整数)。在通式 (XV) 中，二个侧链上的 R^1 、 R^2 和 R^{3a} 以及 m 和 n 可以相同或不同。这种单体可与合适的试剂诸如二羧酸、二醇、二胺、二(酰氯)、二异氰酸酯和双环氧化合物一起被用于通常的缩合反应中，生成聚合物诸如聚酯、聚酰胺、聚氨酯和环氧聚合物。聚合物产物的分子量可通过选择合适的反应时间、温度等和/或通过使用单官能链终止剂来加以控制。

在适当的场合可以使用乳液聚合法来制备聚合物；这样做具有特殊的价值，例如，制造单分散粒子形式的聚合物。生产粒子、特别是生产单分散粒子的乳液聚合法在 EP - A - 0 0 0 3 9 0 5、EP -

A - 0 0 9 1 4 5 3、E P - A - 0 0 1 0 9 8 6 和 E P - A - 0 1 0 6 8 7 3 中均有介绍。

用于根据本发明的造影剂中的聚合物可有利地具有较低的分子量，例如不超过 4 0 0 0 0，因为这可能对生物降解和降解产物的处理均有帮助。因此应该明白，此处所用的与发明有关的术语“聚合物”包括低分子量材料诸如低聚物。

很显然，由于聚合物是用于医学目的的，因此它们必须形成无毒的、生理上可以接受的降解产物；在通式 (III) 和 (VI) 的单元中的基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{3a} ，牢记应该按此要求和对降解产物易于分散的需要来选择。由碳酸酯基裂解而释出的二氧化碳通常是生理上可接受的。

本发明的造影剂可被用于包括超声、M R 和 X 线成象的各种诊断成象术中。它们在诊断超声成象和在 M R 成象中作为敏感性造影剂的应用构成本发明的优选特征。

任何的生物上相容的气体均可被用于本发明的造影剂中，例如空气，氮气，氧气，氢气，一氧化二氮气，二氧化碳气，氦气，氙气，六氟化硫和低分子量也可氟化的烃类诸如甲烷、乙炔或四氟化碳。在微泡中气体可以是游离的，或者可被夹带在包容物质中。此处所用的术语“气体”包括任何在 3 7 °C 为气体形式的物质。

气体前体包括碳酸盐、碳酸氢盐，例如碳酸氢钠或碳酸氢铵和氨基丙二酸酯。

就超声应用诸如超声心动描记法而言，为了自由地通过肺系统和与约 0 . 1 ~ 1 5 M H z 的成像频率发生共振，使用具有平均大小为 0 . 1 ~ 1 0 μ m，例如 1 ~ 7 μ m 的微泡可能是方便的。然而，较

大的气泡，例如平均大小高达 $500\ \mu\text{m}$ 的气泡在其他应用例如胃肠成像或子宫或输卵管的研究中是有用的。

如果需要的话，微泡可含粒状稳定剂，例如两亲物和无机材料诸如二氧化硅或氧化铁，粒状稳定剂仅被所用的溶剂体系部分地润湿，例如 $1\sim 500\ \text{nm}$ 的粒径。就此目的来说，可有利地使用粒径为 $5\sim 50\ \text{nm}$ 的胶态二氧化硅。

本发明的造影剂可以按许多方式来制备，通常是用聚合物工艺中已知的乳化法来制备。例如在文献诸如“Microencapsulation and Related Drug Processes” P. D. Deasy, Marcel Dekker Inc., New York (1984) 中所描述的制备具有聚合物壁或膜的微胶囊的微胶囊化技术。

一种相应于界面沉积法的有效方法介绍在上面提到的 EP - A - 0458745 号中，该法包括在水不溶混的低沸点有机溶剂（例如含高达 10 个碳原子的脂族或环脂族烃或全氟化碳，或合适的醚、酯或其他亲油溶剂）中溶解或悬浮此形成聚合物壁的材料，在含水相（最好含表面活性剂以稳定此生成的水包油乳液）中乳化（例如通过高剪切混合）所得到的溶液或悬浮体，以及随后除去有机相（例如，通过蒸发或低压升华干燥，最好在要被包含的气体的气氛下），由此使聚合物在含水相与有机相之间的界面上形成薄膜。

如此形成的微粒/微球的尺寸可通过调整乳化时的搅拌速度来控制，快速搅拌趋向于产生较小的粒子，微粒/微球的尺寸还受到表面活性剂性质的影响，而表面活性剂可选自例如脂肪酸（例如含 $10\sim 20$ 个碳原子的直链饱和或不饱和酸）和碳水化合物以它们的甘油三酯，磷脂（例如卵磷脂），蛋白质（例如人血清清蛋白），聚氧乙烯，

以及由亲水和憎水嵌段组成的嵌段共聚物（例如聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物，如Pluronic）。这种乳化剂的一般用量，相对于含水相为1~10%（重量/体积）。还可在聚合物中加入惯用的添加剂；举例说，像聚乙二醇那样的材料可以引入以改进薄膜的柔性和极性。或者，聚合物颗粒可以用例如聚乙二醇单元、蛋白质或多糖来涂敷，以改进其聚集趋向和/或生物特性。

薄膜的多孔性，因此也就是它对溶剂、溶质和气体的渗透性，也可以被控制。多孔性与渗透性取决于挥发性有机相与周围的含水相之间的沸点差；因此薄膜的多孔性是随所说的沸点间差值的增大而增大的。

或者，聚合物可被溶于合适的有机溶剂（例如二氯甲烷，二甲亚砜，四氢呋喃或二甲基甲酰胺）中，然后被分散（例如，使用高速搅拌机）于含水相（最好含有一种诸如聚乙烯醇那样的聚合物或Poloxamer）中，以便沉淀出粒状聚物料，沉淀出的聚合物可被收集和冷冻干燥，生成本发明的多孔微粒聚合物。这样的方法介绍在上面提到的EP-A-0458079号中。微粒制备方法的变更包括将有机聚合物溶液，最好与一种生理上可接受的稳定剂诸如羟丙基纤维素一起，注入到液氮中。或者，聚合物可被溶于一种合适的有机溶剂（例如二氯甲烷或四氢呋喃）中，接着将溶液喷雾干燥，或者将有机聚合物溶液与含水相的水包油或油包水乳液喷雾干燥。

本发明的微粒还可以使凝聚法或双乳化法例如在上述的WO 91/12823中所介绍的方法来制备。举例来说，可将含有水溶性聚合物（下文中所说的“预聚物”）的含水相与挥发性有机溶剂（例如含有高达10个碳原子的脂族或环脂族烃或全氟化碳）一起乳化，形

成水包油乳液。添加凝聚剂（例如脱水剂如异丙醇或一种像硫酸钠那样的盐）会引起“预聚物”围绕油滴而集中，因此最好添加表面活性剂以抑制微粒的团聚，而微粒是通过使预聚物交联以引入通式（II）的生物可降解单元而形成的，由此产生可通过冷冻干燥而干燥的水不溶的多孔性聚合物微粒。用于交联此水溶性“预聚物”例如聚丙烯酰胺的合适的交联工艺和交联剂被详细地介绍在我们上面提到的国际申请NO. WO 92 / 04392号中。

本发明的造影剂可以干的形式被贮存和运输，在上述情况下它们通常是无限期稳定的，在服用前使它与一种合适的液体载体（例如注射用无菌水、生理盐水或磷酸盐缓冲剂）混合。以这种方式可以随意地改变被注射的或以其他方式服用的造影剂之浓度，这取决于应用的明确性质。它们也可以以在这种载体中的悬浮体形式来贮存，特别是在微球情况下，当包封的聚合物薄膜的多孔性比较低时，在没有酯酶存在的含水介质中，它们实质上是完全稳定的。

下列的非限制性实施例用来说明本发明。

总则

在高真空下蒸馏甲基丙烯酸以除去稳定剂。

通过用甲醇再结晶以纯化 2, 2' - 偶氮二异丁腈 (AIBN) 热引发剂。

所有反应均在 N_2 下进行。

大小排阻色谱 (SEC) :

泵: Knauer HPLC 泵 64

检测器: Knauer 差示折光计

柱: Polymer Laboratories PL 凝胶柱系列, 孔径分别为 10^4 \AA 、

500 Å 和 100 Å，粒径 5 μm，长度分别为 30、30 和 60 cm。

溶剂：THF

校准：聚苯乙烯标准物 (Polymer Laboratories)

流速标记物：甲苯

软件：Polymer Laboratories GPC / SEC 软件型 5.10

M_w：重均分子量

M_n：数均分子量

M_w / M_n：多分散性

M_p：最大检测器高度时的分子量

略语一览表

T_g：玻璃化温度

TBA-OH：氢氧化四丁铵

TBA：四丁铵

AIBN：2, 2'-偶氮二异丁腈

SO₂ Cl₂：硫酰氯

EtSCl：乙硫基氯

DBU：1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(1,5-5)

MgSO₄：硫酸镁

THF：四氢呋喃

DMF：N, N-二甲基甲酰胺

HSA：人血清清蛋白

实施例 1 - 中间产品的制备

a) 二甲基丙烯酸基甲烷

将氢氧化钾溶液 (1.00 M, 40.00 ml) 在 0 °C 加到甲基丙烯酸 (3.44 g, 40.00 mmol) 中, 将此溶液冷冻干燥 16 小时。添加干燥的二甲基甲酰胺 (230 ml) 并将悬浮液在氮气氛下加热到 60 °C。在 10 分钟内分二份添加二碘甲烷 (1.61 ml, 20.00 mmol) 并将反应混合物在 60 °C 下搁置 4 天。在添加乙醚 (140 ml)、饱和的碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和水 (50 ml) 之前, 在减压下 (0.05 mmHg) 除去溶剂。用乙醚 (6 × 60 ml) 提取含水层, 并用水 (4 × 50 ml) 洗涤合并的乙醚提取物, 干燥 (MgSO₄), 以及蒸发, 得到 2.63 g (72%) 标题化合物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.97 (2 × CH₃, m), 5.63 (2 × H-C=, m), 5.88 (CH₂, s), 6.18 (2 × H-C=, m).

IR (薄膜, cm⁻¹): 2987 (w), 2962 (w), 2930 (w), 1732 (str), 1638 (w), 1454 (w), 1315 (w), 1295 (w), 1158 (w), 1100 (str), 1012 (m), 989 (m).

b) 二(16-羟基十六烷基)甲烷

(i) 16-三苯基甲氧基十六烷酸

将 16-羟基十六烷酸 (1.36 g, 5.00 mmol)、三苯基甲基氯 (1.53 g, 5.50 mmol)、三乙胺 (1.25 ml) 和 4-二甲氨基吡啶 (10.03 g, 0.25 mmol) 的溶液在无水二甲基甲酰胺中及室温与氮气下搅拌过夜。在搅拌 16 小时后, 将棕色的混浊溶液注入到冰水中并用二氯甲烷 (5 × 50 ml) 提取。用饱和的氯化铵溶液 (2 × 100 ml)、水 (2 × 100 ml) 洗涤有机相, 用

MgSO₄ 干燥。在减压下除去溶剂，用二氯甲烷/甲醇（20：1）作为洗脱液在硅胶柱上进行快速色谱法提纯产品，得到黄色油状的标题化合物（0.41 g）。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.9, 25.7, 26.3, 29.2, 29.5, 29.6, 29.7, 30.3, 32.8, 34.1, 62.9, 63.7, 86.2, 144.5, 177.2.

MS (CI): 515 (M + H)

(ii) 16-三苯基甲氧基十六烷酸铯盐

将碳酸铯水溶液（1 M，0.16 ml）滴加到由上述实施例 1 b (i) 得到的 16-三苯基甲氧基十六烷酸（0.16 g，0.31 mmol）在四氢呋喃（10 ml）中的溶液之中，直到 P H 达到约为 8 为止，在减压下除去溶剂，剩余物在真空下被干燥 2 小时。将油状半结晶的剩余物分散在无水二甲基甲酰胺（10 ml）中，并在真空下蒸发到干燥。

(iii) 二（16-三苯基甲氧基十六烷酸基）甲烷

将二碘甲烷（0.04 g，0.16 mmol）添加到由上述实施例 1 b (ii) 得到的 16-三苯基甲氧基十六烷酸铯盐在干二甲基甲酰胺（10 ml）中的悬浮液之中。反应混合物在氮气氛围中及 60 °C 下被加热 2 天。在真空中除去溶剂，用氯仿作洗脱液在 2 × 5 cm 硅胶柱上进行快速色谱法，对产物进行提纯，得到棕色油状的标题化合物（0.10 g）。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 24.6, 26.3, 29.0, 29.2, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 30.0, 34.0, 63.7, 79.0, 86.2, 126.7, 127.2, 127.6, 127.9, 128.7, 144.5, 172.5.

(iv) 二(16-羟基十六烷基)甲烷

将从以上实施例 1 b (iii) 中得到的二(16-三苯基甲氧基十六烷基)甲烷(0.07 g, 0.07 mmol)溶于冰醋酸(8 ml)中并在 55 °C 加热。反应受 TLC 监控。10 小时后将反应混合物注入到冰中,粗产品被过滤,用碳酸氢钠水溶液和水进行洗涤,减压下干燥。用氯仿/甲醇(20:1)作洗脱液,在硅胶柱上进行快速色谱以提纯产物,得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2-1.4 (m, 44H), 1.5-1.6 (m, 8H) 2.35 (t, 4H), 3.64 (t, 4H), 5.75 (s, 2H).

c) 二(12-羟基十二烷基)甲烷

将 DBU (2.0 mmol) 添加到 12-羟基十二烷酸(2.0 mmol) 在 DMF (2 ml) 的溶液中。在添加 CH_2I_2 (1.0 mmol) 之前将溶液搅拌 5 分钟,然后在 60 °C 下搅拌此溶液 12 小时。然后在减压下除去 DMF, 而将残留物溶于 CHCl_3 (50 ml) 中, 洗涤 (10% K_2CO_3 , 3×20 ml), 干燥 (MgSO_4) 和蒸发。使用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) 作洗脱液, 在硅胶上进行快速色谱法提纯产物; 产率为 75%。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.20-1.40 (m, 28H), 1.50-1.68 (m, 10H), 2.35 (t, J 7.5 Hz, 4H), 3.63 (t, J 6.6 Hz, 4H), 5.74 (s, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 24.62, 25.75, 28.98, 29.19, 29.40, 29.42, 29.48, 29.56, 32.80, 33.99, 63.01, 79.06, 172.53.

MS (EI): 445 (M+1, 100)

d) 二(10-羟基癸酰基)甲烷

将 DBU (4.24 g, 0.027 mol) 加到在 DMF (100 ml) 中的 10-羟基癸酸 (5.0 g, 0.027 mol) 中。5 分钟后, 边搅拌边加入二碘甲烷 (4.09 g, 0.014 mol) 并将混合物在室温下搅拌 3 天。减压蒸发 DMF, 并将残留物通过添加氯仿 (100 ml) 和水 (50 ml) 而溶解。在相分离之后, 用氯仿 (3 × 75 ml) 提取含水层, 并将合并的有机相干燥 (MgSO₄)。在真空下除去溶剂, 用快速色谱法得到 2.98 g (54.9%) 的标题产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.30-1.80 (m, 28H, CH₂), 2.35 (m, 4H, CH₂CO), 3.65 (m, 6H, 2 X CH₂O + 2 X OH), 5.75 (s, 2H, -OCH₂O-).

e) 对苯二甲酸二(氯羰基氧甲基)酯

(i) 对苯二甲酸二(乙基硫代羰基氧甲基)酯

将叔丁氧基钾 (3.24 g, 0.029 mol) 加到对苯二甲酸 (2.40 g, 0.014 mol) 的 DMF (100 ml) 溶液中。将硫代碳酸 O-氯甲基·S-乙基酯¹ (4.50 g, 0.028 mol) 加到生成的悬浮液中。然后添加 18-冠-6 (0.23 g, 0.87 mmol) 并将反应混合物在室温和搅拌下留置 4 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。通过快速色谱法 (硅胶/氯仿) 进行提纯, 得到 3.38 g (62%) 的标题化合物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 6H, CH₃CH₂), 2.95 (q, 4H, CH₃CH₂), 5.80 (s, 4H, OCH₂O), 8.20 (s, 4H, Ph).

(ii) 对苯二甲酸二(氯羰基氧甲基)酯

在 0 ~ 5 °C 和搅拌下在 15 分钟内将 $\text{SO}_2 \text{Cl}_2$ (0.73 g, 0.0054 mol) 加到得自以上实施例 1 e (i) 的对苯二甲酸二(乙基硫代羰基氧甲基)酯 (1.02 克, 0.0054 摩尔) 中, 接着在室温下搅拌 45 分钟。在室温和 0.1 mmHg 下蒸发 EtSCl , 得到浅黄色晶体。

产量: 0.80 g (90%)

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 5.76 (s, 4H, OCH_2O), 8.20 (s, 4H, Ph).

f) 二(4-羟甲基苯甲酸基)甲烷

将 DBU (9.90 g, 0.065 mol) 加到在 DMF (325 ml) 中的 4-羟甲基苯甲酸 (9.89 g, 0.065 mol) 之中。在搅拌 5 分钟后加入二碘甲烷 (8.705 g, 0.035 mol) 并在室温和搅拌下将混合物搁置 3 天。在减压下蒸发 DMF 并通过添加氯仿 (100 ml) 和水 (50 ml) 将残留物溶解。在相分离后含水层用氯仿 (3 × 75 ml) 提取, 合并的有机相被干燥 (MgSO_4)。在减压下除去溶剂, 得到 3.0 g (27%) 的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 4.7 (s, 4H, $\text{HO-CH}_2\text{-Ph}$), 6.2 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 7.4-8.2 (m, 8H, Ph).

g) ~ k) 制备碳酸氯甲酯的一般方法

在 0 °C 下向氯甲酸氯甲酯和已指出的醇在二氯甲烷 (200 ml) 中的溶液添加吡啶。在 0 °C 下经过 20 分钟和在 25 °C 下经过 21 小时之后, 用含水氢氟酸 (1 M, 10 ml)、饱和的碳酸氢钠水溶液

(1 0 ml) 和水 (1 0 ml) 依次洗涤反应混合物。在干燥 (MgSO_4) 后减压除去溶剂, 得到粗碳酸氯甲酯。

表 1

实施例	氯甲酸氯甲酯 g, mmol	醇, ROH R, (g, mmol)	吡啶 g, mmol
g	25.01, 194	CH_3 , (5.64, 176)	15.52, 194
h	15.81, 124	CH_3CH_2 , (5.20, 113)	9.91, 124
i	14.20, 111	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3$, (8.10, 109)	8.90, 113
j	20.01, 155	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_9$, (22.25, 139)	12.54, 157
k	20.02, 155	PhCH_2 , (15.23, 141)	12.54, 157

g) 碳酸甲基·氯甲基酯

此化合物由氯甲酸氯甲酯和甲醇制得。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) : δ 3.98 (s, 3H, OCH_3), 5.85 (s, 2H, CH_2Cl).

h) 碳酸乙基·氯甲基酯

此化合物由氯甲酸氯甲酯和乙醇制得。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) : δ 1.25 (t, 3H, CH_3), 4.25 (q, 2H, CH_2), 5.70 (s, 2H, OCH_2Cl).

i) 碳酸丁基 · 氯甲基酯

此化合物由氯甲酸氯甲酯和丁醇制得。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) : δ 0.86 (m, 3H, CH_3CH_2), 1.40 (m, 4H, CH_2CH_2), 4.15 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 5.63 (s, 2H, OCH_2Cl).

j) 碳酸癸基 · 氯甲基酯

此化合物由氯甲酸氯甲酯和癸醇制得。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) : δ 0.90-1.50 (m, 19H, CH_3 and CH_2), 4.20 (m, 2H, CH_2O), 5.75 (s, 2H, OCH_2Cl).

k) 碳酸苄基 · 氯甲基酯

此化合物由氯甲酸氯甲酯和苄醇制得。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3) : δ 5.20 (s, 2H, PhCH_2O), 5.70 (s, 2H, ClCH_2O), 7.32 (s, 5H, Ph).

l) ~ p) 碳酸 (甲基丙烯酰氧甲基) 酯的一般制法

将叔丁氧化钾添加到甲基丙烯酸在DMF中的溶液 (200 ml) 内。将由以上实施例 1 g ~ k 得到的碳酸氯甲酯加到所得的悬浮体中。然后添加 18-冠-6 并将此反应混合物在室温下搅拌 24 小时。过滤反应混合物, 并把溶剂在减压下除去。将残留物溶于氯仿 (30ml) 中并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (10 ml) 和水 (20 ml) 洗涤。干燥有机相 (用 MgSO_4) 并在减压下除去溶剂。

表 2

实施例	来自实施例1的 化合物 (g, mmol)	甲基丙烯酸钾 (g,mmol)	18-冠-6 (g,mmol)	DMF (ml)
l	g, (9.67, 78)	8.71, 78	1.01, 38	350
m	h, (8.04, 60)	6.73, 60	0.6, 23	300
n	i, (30.61, 122)	13.67, 122	2.5, 94	600
o	j, (30.61, 122)	13.67, 122	2.5, 94	600
p	k, (22.01, 110)	13.64, 110	1.5, 57	550

1) 碳酸甲基·甲基丙烯酰氧甲基酯

此化合物得自碳酸甲基·氯甲基酯和甲基丙烯酸钾。

IR (KBr): 1772 (C=O, str.), 1737 (C=O, str.), 1635 (C=C, 强的) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 5.64 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.80 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.16 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 17.95 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 55.13 (CH_3O), 82.18 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.52 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 135.02 (C=), 154.44 (C=O), 165.46 (C=O).

m) 碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯

此化合物得自碳酸乙基·氯甲基酯和甲基丙烯酸钾。

IR (KBr): 1772 (C=O, str.), 1736 (C=O, str.), 1635 (C=C, 强的) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, 3H, CH_3), 1.92 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.23 (q, 2H, CH_2), 5.66 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.80 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.20 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 15.70 (CH_3CH_2), 19.60 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 65.72 (CH_2O), 83.05 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.76 ($\text{CH}_2=$), 135.40 (C=), 153.82 (C=O), 165.42 (C=O).

n) 碳酸丁基·甲基丙烯酰氧甲基酯

此化合物得自碳酸丁基·氯甲基酯和甲基丙烯酸钾。

IR (KBr): 1772 (C=O, str.), 1736 (C=O, str.), 1635 (C=C, 强的) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.47 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.72 (m, 2H, CH_2CH_2), 2.01 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.25 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 5.74 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.89 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}$), 6.27 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.47 (CH_3CH_2), 17.97 (CH_3CH_2), 18.71 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 30.36 (CH_2), 68.46 (CH_2O), 82.07 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.46 ($\text{CH}_2=$), 135.05 (C=), 153.89 (C=O), 165.50 (C=O).

o) 碳酸癸基·甲基丙烯酰氧甲基酯

此化合物得自碳酸癸基·氯甲基酯和甲基丙烯酸钾。

IR (KBr): 1772 (C=O, str.), 1763 (C=O, str.), 1635 (C=C, 强的) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3H, CH_3), 1.28 (m, 14H, CH_2), 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.99 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 4.21 (t, 2H, CH_2O), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.86 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.24 (m, 1H, $\text{CH}_2=$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 13.78 (CH_3), 17.76 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 22.76-31.55 (CH_2), 68.60 (CH_2O), 81.90 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.28 ($\text{CH}_2=$), 134.86 (C=), 153.73 (C=O), 165.33 (C=O).

p) 碳酸苄基·甲基丙烯酰氧甲基酯

此化合物得自碳酸苄基·氯甲基酯和甲基丙烯酸钾。

IR (KBr): 3077 (Ph), 1772 (C=O , str.), 1763 (C=O , str.), 1635 (C=C , str.) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 5.22 (s, 2H, CH_2O), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.22 (m, 1H, $\text{CH}_2=$) 7.39 (s, 5H, Ph).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 17.96 ($\text{CH}_3\text{C=}$), 69.91 (CH_2O), 82.03 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 127.41 ($\text{CH}_2=$), 128.32 (Ph), 134.78 (C=), 153.58 (C=O), 165.28 (C=O).

q) 碳酸乙基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯

(i) 碳酸乙基·氯乙基酯

向氯甲酸氯乙酯 (23.16 g, 0.162 mol) 和乙醇 (7.45 g, 0.162 mol) 在二氯甲烷 (200 ml) 中的溶液, 在 0°C 下添加吡啶 (12.82 g, 0.162 mol)。经在 0°C 10 分钟和 25°C 2 小时后, 用氢氯酸水溶液 (100 ml)、碳酸氢钠饱和水溶液 (100 ml) 和水 (100 ml) 依次洗涤反应混合物。在干燥 (MgSO_4) 后减压去除溶剂, 得到 18.5 g (74%) 的粗产物中间体碳酸乙基·氯乙基酯。

^1H NMR (60 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (t, 3H, CH_3), 1.85 (d, 3H, CH_3CH), 4.25 (q, 2H, CH_2), 6.45 (q, 1H, CH).

(ii) 碳酸乙基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯

叔丁氧化钾 (3.70 g, 0.033 mol) 被添加到甲基丙烯

酸 (2 . 8 4 g , 0 . 0 3 3 mol) 在 DMF (1 0 0 ml) 中的溶液内。将得自以上实施例 1 q (i) 的碳酸乙基·氯乙基酯 (5 . 0 8 g , 0 . 0 3 3 mol) 添加到所得的悬浮液中。然后加入 1 8 - 冠 - 6 (0 . 6 1 g , 2 . 3 mmol) 并将此反应混合物在室温下搅拌 3 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。残留物溶于氯仿 (1 0 0 ml) 并用碳酸氢钠饱和水溶液 (5 0 ml) 和水 (5 0 ml) 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机相并在减压下除去溶剂。经快速色谱得到 2 . 5 0 g (3 8 %) 的标题化合物。(考虑到回收的原料, 调整后产率为 7 5 %)。

1H NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.60 (d, 3H, CH_3CH), 2.00 (s, 3H, $CH_3C=$), 4.20 (q, 2H, CH_2), 5.70 (m, 1H, $CH_2=$), 6.25 (q, 1H, $-OCH(CH_3)O-$), 6.90 (m, 1H, $CH_2=$).

r) 苯甲酸 (甲基丙烯酰氧甲基) 酯

将叔丁氧化钾 (1 0 . 0 g , 0 . 0 9 0 mol) 添加到甲基丙烯酸 (7 . 7 5 g , 0 . 0 9 0 mol) 在 DMF (3 0 0 ml) 中的溶液内。苯甲酸氯甲酯² (1 5 . 0 g , 0 . 0 8 8 mol) 被添加到所得的悬浮液中。然后添加 1 8 - 冠 - 6 (1 . 8 g , 6 . 9 mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌 2 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。将残留物溶于氯仿 (1 0 0 ml) 中并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (5 0 ml) 和水 (5 0 ml) 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机相并在减压下除去溶剂。经快速色谱得到 1 5 . 9 g (8 2 %) 的标题产物。

1H NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ 2.00 (s, 3H, $CH_3C=$), 5.65 (m, 1H, $CH_2=$), 6.15 (s, 2H, $-OCH_2O-$), 6.35 (m, 1H, $CH_2=$), 7.50 (m, 3H, Ph), 8.05 (m, 2H, Ph).

s) N - (2 - 乙酰基甲氧基羰基氧丙基) 甲基丙烯酰胺

(i) N - (2 - 氯甲氧基羰基氧丙基) 甲基丙烯酰胺

在 0 °C 下向 N - (2 - 羟丙基) 甲基丙烯酰胺³ (2 . 8 6 g , 2 0 mmol) 和吡啶 (1 . 9 0 g , 2 4 mmol) 在二氯甲烷 (1 0 0 ml) 中的溶液添加入在二氯甲烷 (1 2 0 ml) 中的氯甲酸氯甲酯 (3 . 8 7 g , 3 0 mmol) 中。经在 0 °C 1 5 分钟和 2 5 °C 2 4 小时后, 用水 (5 × 2 5 ml) 洗涤反应混合物。经 MgSO₄ 干燥后减压除去溶剂, 经快速色谱法 (硅胶, 氯仿) 得到 3 . 3 0 g (7 0 %) 的标题产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (d, 3H, CH₃-CH-O), 2.0 (m, 3H, CH₃C=), 3.2-4.0 (m, 2H, NH-CH₂-CH), 4.8-5.3 (m, 1H, CH₃-CH-O), 5.3 (m, 1H, CH₂=), 5.70 (m, 1H, CH₂=), 5.7 (s, 2H, CH₂Cl), 6.1-6.7 (br s, 1H, NH).

(ii) N - (2 - 乙酰基甲氧基羰基氧丙基) 甲基丙烯酰胺

方法 1 :

将通过冷冻 - 干燥等摩尔的 T B A - O H 和乙酸的水溶液而制备的乙酸 T B A (1 . 2 1 g , 4 mmol) 的 T H F 溶液 (3 0 ml), 在室温下加到搅拌的由以上实施例 1 S (i) 得到的 N - (2 - 氯甲氧基羰基氧丙基) 甲基丙烯酰胺 (0 . 9 4 3 , 4 mmol) 在 T H F (1 0 ml) 中的溶液内。搅拌 5 天后, 在减压下除去溶剂。将残留物溶于氯仿 (5 0 ml) 中并用水 (5 × 1 0 ml) 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机相并减压除去溶剂。经快速色谱法 (硅胶, 己烷 / 乙酸乙酯 (3 : 4)) 得到 0 . 4 8 6 g (4 7 %) 的标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 1.4 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-O}$), 2.0 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 2.2 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.2-4.0 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.8-5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.8 (s, OCH_2O), 6.1-6.7 (br s, 1H, NH)

方法 2 :

向 N - (2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺³ (0.430 g, 3.0 mmol) 和吡啶 (0.285 g, 3.6 mmol) 在二氯甲烷 (30 ml) 中的溶液在 0 °C 添加在二氯甲烷 (6 ml) 中的氯甲酸 (乙酸基甲) 酯 (0.500 g, 3.3 mmol)。经 0 °C 10 分钟和室温 3 天后, 用水 (10.0 ml) 洗涤反应混合物。在用 MgSO_4 干燥后减压除去溶剂。经快速色谱法 (硅胶, 己烷/乙酸乙酯 (3:4)) 得到 0.40 g (51%) 的标题产物。

NMR 数据完全与上面的相一致。

t) N-[2-(1-乙酰基乙氧基羰基氧)丙基]甲基丙烯酰胺

(i) N-[2-(1-氯乙氧基羰基氧)丙基]甲基丙烯酰胺

在 0 °C, 向在二氯甲烷 (100 ml) 中的 N - (2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺³ (3.15 g, 22 mmol) 和吡啶 (2.088 g, 26.4 mmol) 的溶液, 添加在二氯甲烷 (20 ml) 中的氯甲酸 1-氯乙基酯 (4.718 g, 33 mmol)。在经 0 °C 10 分钟和 25 °C 5.5 小时后, 用水 (5 × 40 ml) 洗涤反应混合物。经 MgSO_4 干燥后在减压下除去溶剂, 得到 4.84 g (88%) 的标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (d, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{O-}$), 1.83 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH-Cl}$), 1.97 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.3-3.6 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.7-5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.70 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 6.0-6.6 (m, 2H, $\text{NH} + \text{-Cl-CH-CH}_3$).

(ii) N - [2 - (1 - 乙酰基乙氧基羰基氧) 丙基] 甲基丙烯酰胺

在室温下, 将通过冷冻-干燥相等摩尔的 TBA-OH 和乙酸的水溶液而制备的乙酸 TBA (6.93 g, 23 mmol) 的 THF 溶液 (100 ml), 添加到在 THF (100 ml) 中的得自以上实施例 1 t (i) 的 N - [2 - (1 - 氯乙氧基羰基氧) 丙基] 甲基丙烯酰胺 (4.736 g, 19 mmol) 的搅拌着的溶液中。搅拌 4 天后在减压下除去溶剂。将残留物溶于氯仿 (100 ml) 中, 并用水 (5 × 20 ml) 洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥并在减压下除去溶剂。经快速色谱法 (硅胶, 己烷/乙酸乙酯 (3 : 4)) 得到 1.29 g (25%) 的标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 1.3 (d, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{O-}$), 1.5 (d, 3H, $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 2.0 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{C=}$), 2.1 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C=O}$), 3.3-3.6 (m, 2H, $\text{NH-CH}_2\text{-CH}$), 4.7-5.3 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 5.4 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 5.7 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{=}$), 6.1-6.6 (br s, 1H, NH), 6.6-6.9 (m, 1H, $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{O}$)

u) 碳酸甲基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯

(i) 碳酸甲基·1-氯乙基酯

在 0 °C 向在二氯甲烷 (300 ml) 中的氯甲酸 1-氯乙基酯 (35.74 g, 0.25 mol) 和甲醇 (8.00 g, 0.25 mol) 的溶液, 添加吡啶 (19.78 g, 0.25 mol)。在经 0 °C 10 分

钟和 25 °C 2 天之后，用盐酸水溶液 (100 ml)、饱和的碳酸氢钠水溶液 (100 ml) 和水 (100 ml) 洗涤此反应混合物。经 MgSO₄ 干燥后在减压下除去溶剂，得到 25.5 g (74%) 的粗产物中间碳酸甲基·1-氯乙基酯。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.85 (d, 3H, CH₃CH), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 6.50 (q, 1H, CH).

(ii) 碳酸甲基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯

将叔丁氧化钾 (3.70 g, 0.033 mol) 加到 DMF (100 ml) 中的甲基丙烯酸 (2.84 g, 0.033 mol) 的溶液。将得自上述实施例 1 u (i) 的碳酸甲基·1-氯乙基酯 (4.55 g, 0.033 mol) 添加到所得的悬浮液中。然后添加 18-冠-6 (0.61 g, 2.3 mmol)，并将此反应混合物在室温下在搅拌 3 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。将残留物溶于氯仿 (100 ml) 中，并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和水 (50 ml) 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机相并减压除去溶剂。经快速色谱法得到 4.46 g (72%) 的标题产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.65 (d, 3H, CH₃CH), 2.00 (s, 3H, CH₃C=), 3.90 (s, 3H, CH₃O), 5.65 (m, 1H, CH₂=), 6.25 (m, 1H, CH₂=), 6.90 (q, 1H, CHCH₃).

v) 亚乙基二(碳酸氯甲酯)

将氯代甲酸氯甲基酯 (19.12 g, 148.5 mmol) 加到已被冰冷却的 (0 °C) 乙二醇 (2.8 ml, 50 mmol) 在二氯甲烷 (200 ml) 中的溶液内。然后加入吡啶 (8.70 g, 110 mmol) 并将反应混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟和在室温下搅拌 6 小时。用 HCl (1 M,

100 ml)、NaHCO₃ (饱和水溶液 100 ml) 和水 (100 ml) 洗涤反应混合物, 然后用MgSO₄ 干燥。蒸发掉溶剂得到 11.88 g (96.2%) 的标题产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 4.48 (m, 4H, OCH₂CH₂O), 5.75 (s, 4H, OCH₂Cl).

w) 氯代甲酸乙酰氧甲基酯

(i) 硫代碳酸 O-乙酰氧甲基·S-乙基酯

将在 DMF (20 ml) 中的硫代碳酸 O-氯甲基·S-乙基酯¹ (4.50 g, 0.028 mol) 加到乙酸钾 (2.74 g, 0.028 mol) 在 THF (100 ml) 中的溶液中。然后添加 18-冠-6 (0.22 g, 0.84 mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌 3 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。残留物通过快速色谱法 (硅胶, 氯仿) 提纯得到 4.23 g (85%) 的标题产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H, CH₃CH₂), 2.20 (s, 3H, CH₃C=O), 2.95 (q, 2H, CH₂CH₃), 5.80 (s, 2H, OCH₂O).

(ii) 氯代甲酸乙酰氧甲基酯

在 15 分钟内在 0 ~ 5 °C 和搅拌下, 将 SO₂ Cl₂ (2.43 g, 0.018 mol) 添加到得自实施例 1 w (i) 的硫代碳酸 O-乙酰氧甲基·S-乙基酯 (3.15 g, 0.018 mol) 内。接着在室温搅拌 45 分钟。在室温和 11 mmHg 下蒸发去 EtSCl, 得到无色液体。产物: 2.44 g (89%)。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 2.20 (s, 3H, CH₃C=O), 5.76 (s, 2H, OCH₂O).

x) 六亚甲基二(碳酸氯甲酯)

将氯甲酸氯甲酯 (19.12 g, 148.5 mmol) 加到 1,6-己二醇 (5.90 g, 50 mmol) 在二氯甲烷 (200 mmol) 的冰冷却 (0 °C) 的溶液中。然后添加吡啶 (8.70 g, 110 mmol), 并对反应混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟和在室温下搅拌 5 小时。用盐酸 (1 M, 100 ml)、NaHCO₃ (饱和水溶液, 100 ml)、水 (100 ml) 洗涤, 并用 MgSO₄ 干燥。蒸发掉溶剂, 得到 13.25 g (95%) 的标题产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.20-2.00 (m, 8H, (CH₂)₄), 4.22 (t, 4H, 2 X (CH₂O)), 5.73 (s, 4H, 2 X OCH₂Cl).

y) 乙酸甲基丙烯酰氧甲酯

将叔丁氧化钾 (5.0 g, 0.045 mol) 加到甲基丙烯酸 (3.87 g, 0.045 mol) 在 DMF (150 ml) 中的溶液内。乙酸氯甲酯³ (4.86 g, 0.045 mol) 被加到所得到的悬浮液中。18-冠-6 (0.9 g, 3.45 mmol) 然后被加入, 并将反应混合物在室温下搅拌 4 天。过滤反应混合物并在减压下除掉溶剂。将残留物溶于氯仿 (100 ml) 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和水 (50 ml) 洗涤。用 MgSO₄ 干燥并在减压下除掉溶剂。通过快速色谱法得到 5.19 g (7.5%) 的标题产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 2.00 (s, 3H, CH₃C=), 2.18 (s, 3H, CH₃C=O), 5.70 (m, 1H, CH₂=), 5.85 (s, 2H, -OCH₂O-), 6.25 (m, 1H, CH₂=)

z) 碳酸丁基·丙烯酰氧甲基酯

将叔丁氧化钾 (5.84 g, 0.052 mol) 加到丙烯酸

(4.47 g, 0.045 mol) 在 DMF (220 ml) 中的溶液内。将在 DMF (150 ml) 中的得自实施例 1 i 的碳酸丁基·氯甲基酯 (6.5 g, 0.052 mol) 加到所生成的悬浮液中。然后添加 18-冠-6 (0.6 g), 将反应混合物在室温搅拌 2 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。将残留物溶于氯仿 (100 ml) 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和水 (50 ml) 洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥有机相并在减压下除去溶剂。经快速色谱得到 4.57 g 的标题产物。

1H NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ 0.80 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.28 (m, 2H, CH_2), 1.60 (m, 2H, CH_2), 4.15 (t, CH_2O), 5.78 (s, 2H, OCH_2O), 5.88 (dd, 1H, $CH_2=$), 6.1 (dd, 1H, $CH_2=$), 6.45 (dd, 1H, $CH_2=CH-$).

aa) 3, 6, 9-三噁十一烷二酰二氯

在过量的亚硫酸氯被减压蒸发掉之前, 将 3, 6, 9-三噁十一烷二酸 (2.0 mmol) 在亚硫酸氯 (1 ml) 中回流 6 小时。粗产物无须精制而被用于随后的步骤中。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 3.64-3.68 (m, 4H), 3.76-3.82 (m, 4H), 4.49-4.51 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 70.70, 71.29, 76.65, 172.03.

ab) 碳酸 1-(7-苄基氧羰基庚酰氧)乙基·癸基酯

(i) 1-苄基壬二酸

将壬二酸 (25.0 g, 0.13 mol) 在苯 (550 ml) 中的溶液加到对甲苯磺酸 (0.71 g, 3.72 mmol) 中并加热到 80 °C。滴加入在苯 (50 ml) 中的苄醇 (14.3 g, 0.13 mol)。

反应混合物被回流过夜。通过迪安-斯达克榻分水器从反应混合物中除去水并收集之。在 24 小时后通过 TLC 未检测出苜醇。将反应混合物冷却到室温，然后将其置在冰浴中。通过过滤除掉沉淀的未反应的壬二酸。滤液被浓缩到干。使用二氯甲烷/甲醇 (10 : 1) 作洗脱液用柱色谱提纯残留物。

产率：28%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.31 (m, Ar); 5.10 (s, ArCH₂); 2.33 (t, CH₂CO); 1.62 (m, CH₂CH₂CO); 1.29 [m, (CH₂)₃].

(ii) 1-苜基壬二酸钙

将得自实施例 1 ac(i) 的 1-苜基壬二酸 (6.3 g, 21.6 mmol) 悬浮在蒸馏水 (100 ml) 中并加热到 50 °C。将在水 (20 ml) 中的碳酸钙 (3.5 g, 10.8 mmol) 滴加至 pH 为 7。通过冷冻干燥 2 天而除去水。

产率：95%。

(iii) 碳酸 1-氯乙基·癸基酯

向搅拌的癸醇 (6.0 g, 7.23 mmol) 在二氯甲烷 (150 ml) 中的溶液添加干燥吡啶 (3.66 ml, 45.6 mmol)。在冰浴中冷却此溶液。向它滴加入氯甲酸 1-氯乙基酯 (6.5 g, 45.6 mmol)。将反应混合物放置过夜，用二氯甲烷稀释并用 0.5 N HCl 溶液洗涤，用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤二次，最后用蒸馏水洗涤。用硫酸镁干燥溶剂，通过硅石过滤并浓缩至干。

产率：93%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.43 (q, CHCl); 4.19 (t, CH_2O); 1.83 (d, CH_3CH); 1.69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.40-1.22 [m, $(\text{CH}_2)_8$]; 0.88 (t, CH_3CH_2).

(iv) 碳酸 1 - (7 - 苄基氧羰基庚酰氧) 乙基 · 癸基酯

将得自实施例 1 ac(ii) 的 1 - 苄基壬二酸钡 (5.0 g, 12.2 mmol) 溶于 DMF (150 ml) 中。向它添加得自实施例 1 ac(iii) 的碳酸 1 - 氯乙基 · 癸基酯 (3.25 g, 12.2 mmol), 接着添加碘化钾 (125 mg, 0.75 mmol)。在 50 °C 进行 3 天反应。减压除去溶剂。将残留物悬浮在二氯甲烷中并用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤 3 次, 最后用水洗涤 2 次。在用硫酸镁干燥后溶液被蒸发至干。使用石油醚 / 乙酸乙酯 (12 : 1) 作洗脱液, 产物用柱色谱法纯化。产率: 65 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.31 (m, Ar); 6.78 (q, OCHCH_2O); 5.10 (s, ArCH_2); 4.19 (t, CH_2O); 2.33 (t, CH_2CO).

(v) 碳酸 1 - (7 - 羧基庚酰氧) 乙基 · 癸基酯

向得自实施例 1 ac(iv) 的碳酸 1 - (7 - 苄基氧羰基庚酰氧) 乙基 · 癸基酯 (4.0 g, 7.9 mmol) 在乙酸 (15 ml) 中的溶液, 加入载在活性碳上的钯催化剂 (150 mg)。在环境温度下用氢气化此混合物 5 小时。在减压下除去乙酸。使用正庚烷 / 乙酸乙酯 (4 : 1) 作洗脱液, 残留物用柱色谱法进行纯化。

产率: 52 %

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6.76 (q, OCHCH_2O); 4.19 (t, CH_2O); 2.32 (t, CH_2CO).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 174.67 (COOH); 171.30 (CH_2COO); 152.68 (OCO); 91.09 (OCHCH_2).

ac) 氯代甲酸壬基羧基甲基酯

(i) 癸酸钾

将KOH (2 . 6 g , 4 6 . 4 mmol) 在水 (5 0 ml) 中的溶液在 6 0 °C 滴加到癸酸 (8 . 0 g , 4 6 . 4 mmol) 在水 (3 0 0 ml) 中的悬浮液中, 直到pH 为 7 时为止。通过冷冻干燥除去水。

产量: 9 . 2 8 g (9 5 %) 。

(ii) 硫代碳酸 O - 壬基羧基甲基 · S - 乙基酯

将在DMA (2 0 ml) 中的硫代碳酸 O - 氯甲基 · S - 乙基酯¹ (4 . 7 9 g , 0 . 0 3 1 mol) 添加到得自实施例 1 ad(i) 的癸酸钾 (6 . 5 g , 0 . 0 3 1 mol) 在DMA (5 0 0 ml) 的悬浮液中。然后添加 1 8 - 冠 - 6 (0 . 2 5 g , 0 . 9 3 mmol) , 将反应混合物在环境温度下搅拌 2 2 小时。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。通过快速色谱法 (硅胶, 己烷 / 乙酸乙酯 (3 0 : 1)) 纯化残留物。产量: 5 . 9 6 g (6 7 %) 。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, 3H, CH₃(CH₂)₈), 1.27 (m, 12H, (CH₂)₆), 1.33 (t, 3H, CH₃CH₂S), 1.63 (m, 2H, CH₂CH₂=O), 2.37 (t, 2H, CH₂C=O), 2.89 (q, 2H, CH₂S), 5.81 (s, 2H, OCH₂O) .

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 14.1, 14.8, 22.7, 24.6, 25.4, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 31.9, 33.9, 80.2 (OCH₂O), 170.7 (C=O), 172.2 (C=O) .

(iii) 氯甲酸壬基羧基甲基酯

在 1 5 分钟内于 0 °C 在搅拌下将SO₂ Cl₂ (1 . 1 7 g , 8 . 6 5 mmol) 添加到在CH₂ Cl₂ (5 ml) 中的得自实施例 1 ad(ii) 的硫代碳酸 O - 壬基羧基甲基 · S - 乙基酯 (2 . 1 0 g , 7 . 2 2 mmol)

中，接着在环境温度下搅拌 17 小时。在 30 °C 和 20 mmHg 下蒸发 EtSCl，得到黄色液体。

产量：1.62 g (85%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, 3H, CH_3), 1.27 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_6$), 1.66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.41 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 5.82 (s, 2H, OCH_2O).

$^{13}\text{C NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 14.1, 22.7, 24.5, 29.0, 29.19, 29.24, 29.4, 31.9, 33.8, 83.3 (OCH_2O), 150.1 ($\text{ClC}=\text{O}$), 171.7 ($\text{C}=\text{O}$).

ad) 碳酸 1-乙酰氧基-1-苯基甲基·乙烯基酯

(i) 碳酸 1-氯-1-苯基甲基·乙烯基酯

将氯甲酸乙烯酯 (3.0 g, 0.028 mol) 和苯甲醛 (4.14 g, 0.039 mol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 ml) 中并将吡啶 (0.1 g, 1.28 mol) 滴加到被搅拌的溶液中。将溶液在 80 °C 搅拌 1 天，用水 (25 ml) 洗涤，水相用二氯甲烷 (25 ml) 反萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机相并浓缩，得到 3.0 g (50%) 的标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 4.55 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 4.95 (dd, 1H, $\text{CH}_2=$), 7.05 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}-$), 7.25 (s, 1H, $\text{CH}-\text{Ph}$), 7.40 (m, 5H, Ph).

(ii) 碳酸 1-乙酰氧基-1-苯基甲基·乙烯基酯

将乙酸银 (2.0 g, 0.012 mol) 加到碳酸 1-氯-1-苯基甲基·乙烯基酯 (2.50 g, 0.012 mol) 在 DMF (60 ml) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。残余物通过快速色谱法 (硅胶, 二氯甲烷)

纯化而得到 0.56 g (20%) 的标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 4.60 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 4.95 (dd, 1H, $\text{CH}_2=\text{}$), 7.00 (dd, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 7.50 (m, 5H, Ph), 8.00 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{Ph}$).

ae) 氯甲酸苯甲酰氧甲基酯

(i) 硫代碳酸 O-苯甲酰氧甲基·S-乙基酯

将在 DMF (20 ml) 中的硫代碳酸 O-氯甲基·S-乙基酯¹ (5.73 g, 0.037 mol) 添加到苯甲酸钾 (5.94 g, 0.037 mol) 溶液中, 然后添加溶在 DMF (130 ml) 中的 18-冠-6 (0.485 g, 1.85 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。在减压下除去溶剂。将残留物溶于氯仿 (150 ml) 并用水 (5×20 ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥。在减压下除去溶剂, 通过快速色谱 (硅胶, 氯仿) 得到 7.16 g (81%) 的标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 1.3 (t, 3H, CH_3), 2.9 (q, 2H, CH_2CH_3), 6.1 (s, 2H, OCH_2O), 7.3-7.7 (m, 3H, Ph), 8.0-8.2 (m, 2H, Ph).

(ii) 氯代甲酸苯甲酰氧甲基酯

在 15 分钟内, 在搅拌下在 $0 \sim 5^\circ\text{C}$ 将 SO_2Cl_2 (4.03 g, 0.030 mol) 加到硫代碳酸 O-苯甲酰氧甲基·S-乙基酯中, 接着在室温下搅拌 2 小时。在室温和 11 mmHg 下蒸发 EtSCl , 得到黄色液体。产量: 5.30 g (83%)。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 6.1 (s, 2H, OCH_2O), 7.3-7.7 (m, 3H, Ph), 8.0-8.2 (m, 2H, Ph).

实施例 2 - 聚合物的制备

a) 二甲基丙烯酸基甲烷和苯乙烯的乳液共聚合

在氮气氛下将 50 ml 的 1% (重量/体积) 十二烷基硫酸钠的水溶液预热到 60 °C。在剧烈的搅拌下加入得自以上实施例 1a 的 0.20 g (1.09 mmol) 的二甲基丙烯酸基甲烷和 9.80 g (0.094 mol) 苯乙烯单体。用包含 1.6 mg (7.2 mmol) 偏亚硫酸氢钾和 0.08 mg (0.3 mmol) 过硫酸钾的偏亚硫酸氢盐/过硫酸盐的氧化还原体系引发此聚合反应。在被冷却到室温之前让聚合反应进行 8 小时。生成的乳液之固体含量为 11.2%，这相应于转化率为 68%。回收的聚合物不溶于 THF (它为聚苯乙烯的良好溶剂)，这表明聚合物已交联。

b) 由二(16-羟基十六烷基)甲烷和己二酰二氯得到的聚合物

将己二酰二氯 (0.657 g, 3.59 mmol) 在二甲苯/三氯乙烯 (重量比为 80:20, 5 ml) 中的溶液滴加到在 60 °C 的得自以上实施例 1b(iv) 的二(16-羟基十六烷基)甲烷 (2.000 g, 3.59 mmol) 在二甲苯/三氯乙烯 (体积比 80:20, 160 ml) 中的溶液中。经在 60 °C 44 小时减压后，将反应混合物冷却到 20 °C，在减压下除去溶剂而得到 0.227 g 的白色固体。

IR(净的), cm^{-1} : 2915(s), 1759, 1732(s), 1466, 1417(w),

1380, 1263, 1175 (w), 1105 (w), 991 (w), 798 (w), 726

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.58 (m, 44H, CH_2), 1.63 (m, 12H, CH_2), 2.29 (m, 8H, CH_2CO), 4.04 (m, 4H, 2 X CH_2O), 5.73 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$).

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 11100$, $M_n = 6500$, $M_p = 14100$, $M_w/M_n = 1.7$

c) 由二(12-羟基十二烷酸基)甲烷和己二酰二氯得到的聚合物

将己二酰二氯 (1.22 g, 6.7 mmol) 在二甲苯/三氯乙烯 (重量比为 80:20, 5 ml) 中的溶液在 60 °C 滴加到得自以上实施例 1 c 的二(12-羟基十二烷酸基)甲烷 (3.00 g, 6.7 mmol) 在二甲苯/三氯乙烯 (体积比为 80:20, 100 ml) 中的溶液中。在 60 °C 减压 4 天后, 将反应混合物冷却到 20 °C, 在减压下蒸出溶剂得到黄色的固体化合物。通过快速色谱法 (硅胶/每级梯度由氯仿到乙酸乙酯) 提纯产物。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 18276$, $M_n = 12840$, $M_w/M_n = 1.423$

d) 由二(10-羟基癸酸基)甲烷和丁二酰二氯制得的聚合物

将丁二酰二氯 (0.200 g, 1.29 mmol) 在 70 °C 加到得自以上实施例 1 d 的二(10-羟基癸酸酯)甲烷 (0.500 g, 1.29 mmol) 在甲苯 (60 ml) 中的溶液内。在 70 °C 经 100 小时的减压之后, 将反应混合物冷却到 20 °C 并在减压下蒸发溶剂, 得到 0.436 g 黄色固体。

IR (纯的): 2933 (s), 1787, 1738 (s), 1650, 1465 (w), 1413 (w), 1357 (w), 1262 (w), 1164, 1099 (w), 1049 (w), 988, 906, 802 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (m, 20H, CH_2), 1.57 (m, 8H, CH_2), 2.32 (m, 4H, CH_2CO), 2.61 (m, 4H, CH_2CO), 4.04 (m, 4H, 2 X CH_2O), 5.70 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$).

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 1870$, $M_n = 1580$, $M_p = 1310$, $M_w/M_n = 1.18$

e) 由二(10-羟基癸酸基)甲烷和丁二酸制得的低聚物

将丁二酸 (0.152 g, 1.29 mmol) 在 130 °C 加到由得自以上实施例 1 d 的二(10-羟基癸酸基)甲烷 (0.500 g, 1.29 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.007 g, 0.004 mmol) 在甲苯 (12 ml) 中的溶液内。经在 140 °C 84 小时通过蒸馏连续地除去所生成的水后, 将反应混合物冷却到 20 °C。减压下除去溶剂, 得到 0.425 g 黄色固体。

IR (纯的): 2933 (s), 1739 (s), 1650, 1467 (w), 1415, 1360 (w), 1261, 1168, 1100, 995, 803, 724 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (m, 20H, CH_2), 1.59 (m, 8H, CH_2), 2.33 (m, 4H, CH_2CO), 2.64 (m, 4H, CH_2CO), 4.05 (m, 4H, 2 X CH_2O), 5.72 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 10.00 (bs, 2H).

大小排阻色谱 (SEC): 表明未形成聚合物 (仅为低聚物)。

f) 由二(10-羟基癸酸基)甲烷和己二酰二氯制得的聚合物

将己二酰二氯 (0.943 g, 5.15 mmol) 在二甲苯/三氯乙烯 (重量比为 80:20, 7 ml) 中的溶液在 60 °C 滴加到得自以上实施例 1 d 的二(10-羟基癸酸基)甲烷 (2.000 g, 5.15 mmol) 在二甲苯/三氯乙烯 (体积比 80:20, 120 ml) 的溶液中, 在 60 °C 经 48 小时减压后, 将反应混合物冷却到 20 °C, 减压除去溶剂得到白色固体。通过快速色谱法 (硅胶, 乙酸乙酯) 得到 0.44 g 的聚合物级份。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.32 (m, 20H, CH_2), 1.57 (m, 12H, CH_2), 2.34 (m, 8H, CH_2CO), 4.03 (m, 4H, 2 X CH_2O), 5.71 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$).

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 20964$, $M_n = 12382$,

$M_p = 22843$, $M_w/M_n = 1.693$

g) 由对苯二甲酸二(氯代羧氧基甲基)酯和1,6-二氨基己烷制得的聚合物

将1,6-二氨基己烷(0.23 g, 0.002 mol)和在THF(5 ml)中的三乙胺(0.40 g, 0.004 mol)添加到在THF(20 ml)中的得自以上实施例1e(ii)的对苯二甲酸二(氯代羧氧基甲基)酯(0.70 g, 0.002 mol)的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌6天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂, 得到不溶于氯仿的聚合物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (m, 8H, 4 \times CH_2), 2.85-3.20 (m, 6H, 2 \times NH and 2 \times CH_2N), 5.85 (s, 2H, OCH_2O), 8.00 (s, 4H, Ar).

h) 由二(4-羟甲基苯甲酸基)甲烷和己二酰二氯制得的聚合物

将己二酰二氯(1.26 g, 6.89 mmol)在1,1,2,2-四氯乙烷/三氯乙烯(重量比80:20, 5 ml)中的溶液, 在60 °C滴加到得自以上实施例1-f的二(4-羟甲基苯甲酸基)甲烷(2.18 g, 6.89 mmol)在1,1,2,2-四氯乙烷/三氯乙烯(重量比80:20, 90 ml)中的溶液之中。在60 °C经4天减压后, 将反应混合物冷却到20 °C, 并在减压下蒸去溶剂, 得到2.82 g的棕色粘稠油。在甲醇中沉析得到0.80 g的黄色化合物。大小排阻色谱(SEC): $M_w = 3793$, $M_n = 2715$, $M_p = 2845$, $M_w/M_n = 1.724$

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3COCD_3): δ 1.65 (s br, 4H, CH_2), 2.40 (s br, 4H, CH_2CO), 5.18 (s, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$), 6.25 (s, 2H, OCH_2O), 7.4-7.6 (m, 4H, Ph), 7.9-8.1 (m, 4H, Ph).

i) ~ m) 碳酸(甲基丙烯酰氧甲基)酯类聚合的一般方法

将由上述实施例 1 l ~ p 得到的碳酸(甲基丙烯酰氧甲基)酯(1.0 g)在 DMF (8.0 g) 中的溶液加热到 60 °C 并添加 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol)。24 小时后, 将反应混合物冷却, 并将聚合物溶液滴加到被搅拌的过量甲醇(非溶剂)中。过滤聚合物并用甲醇和水洗涤, 在减压下干燥。

i) 由碳酸甲基·甲基丙烯酰氧甲基酯得到的聚合物

IR (KBr): 1763 (C=O, str.) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 3H), 3.85 (s, 3H, CH_3O), 5.70 (s, 2H, OCH_2O).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 46.35 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 56.55 (CH_3O), 83.59 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 154.41 (C=O), 175.50 (C=O).

差示扫描量热法 (DSC) 表明, $T_g = 59.8\text{ }^\circ\text{C}$, 起始分解温度为 242.2 °C。

热机械分析表明, 玻璃化温度为 59.9 °C。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 100000$, $M_n = 59000$, $M_w/M_n = 1.7$ 。

j) 由碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物

IR (KBr): 1763 (C=O, str.) cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (m, 2H, CH_2) 1.32 (t, 3H, CH_3), 1.90 (m, 3H, CH_3), 4.25 (m, 2H, CH_2O), 5.70 (s, 2H, OCH_2O).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 15.77 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 46.35 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 65.90 (CH_2O), 83.50 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 153.69 (C=O), 175.80 (C=O). ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 153.69 (C=O), 175.80 (C=O)

差示扫描量热法 (DSC) 表明, $T_g = 35.9^\circ\text{C}$, 起始分解温度为 260.9°C 。

热机械分析表明, 玻璃化温度为 31.2°C 。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 34000$, $M_n = 20000$, $M_w/M_n = 1.7$ 。

k) 由碳酸丁基·甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物

IR(KBr): $1763 (\text{C}=\text{O}) \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3H, CH_3), 1.00 (m, 2H, CH_2) 1.39 (m, 2H, CH_2), 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 3H, CH_3) 4.20 (t, 2H, CH_2O), 5.68 (s, 2H, OCH_2O)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 13.54 (CH_3CH_2), 18.73 (CH_2), 30.39 (CH_2), 46.26 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 69.72 (CH_2O), 83.67 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 153.86 ($\text{C}=\text{O}$), 175.80 ($\text{C}=\text{O}$)。

差示扫描量热法 (DSC) 表明, 起始分解温度为 239.9°C 。

(未观察到 T_g)。热机械分析表明, 玻璃化温度为 24.7°C 。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 60000$, $M_n = 29000$, $M_w/M_n = 2.1$ 。

l) 由碳酸癸基·甲基丙烯酰氧甲基酯制备的聚合物

IR(KBr): $1763 (\text{C}=\text{O}, \text{str.}) \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (t, 3H, CH_3), 0.90 (m, 3H, CH_2), 1.30 (m, 14H, CH_2), 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.90 (m, 2H), 4.19 (t, 2H, CH_2O), 5.66 (s, 2H, OCH_2O)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 13.78 (CH_3), 22.34-31.57 (CH_2), 46.26 ($\text{C}-\text{CH}_3$), 68.70 (CH_2O), 83.67 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 153.55 ($\text{C}=\text{O}$), 175.80 ($\text{C}=\text{O}$)。

差示扫描量热法 (DSC) 表明, 起始分解温度为 232.9 °C。
(未观察到 T_g)。热机械分析表明, 玻璃化温度为 -3.3 °C。
大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 160000$, $M_n = 90000$,
 $M_w/M_n = 1.7$ 。

m) 由碳酸苄基·甲基丙烯酰氧甲基酯得到的聚合物

IR (KBr): 3077 (Ph), 1763 (C=O, str.) cm^{-1}
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (m, 3H, CH_3), 1.90 (m, 2H),
5.25 (s, 2H, CH_2O), 5.75 (s, 2H, OCH_2O), 6.70 (s, 5H, Ph).
 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 46.26 ($-\underline{\text{C}}-\text{CH}_3$), 68.03 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Ph}$),
82.02 ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), 129.45 (Ph), 153.67 (C=O), 175.80 (C=O).

差示扫描量热法 (DSC) 表明, $T_g = 31.6$ °C,
起始分解温度为 197.1 °C。
热机械分析表明, 玻璃化温度为 32.8 °C。
大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 92000$, $M_n = 44000$,
 $M_w/M_n = 2.1$ 。

n) 由碳酸苄基·甲基丙烯酰氧甲基酯的游离基溶液聚合得到的低分子
量聚合物

将上述实施例 1 p 得到的碳酸苄基·甲基丙烯酰氧甲基酯 (0.5
g, 2.0 mmol) 在 DMF (7.5 g) 中的溶液加热到 60 °C, 再
将烯丙基硫醇 (0.0015 g, 0.02 mmol) 和 AIBN
(0.0025 g, 0.015 mmol) 一起加入。24 小时后, 冷却
反应混合物并将聚合物溶液滴加到正搅拌的过量甲醇 (非溶剂) 中。
过滤聚合物并用甲醇和水洗涤, 在减压下干燥。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 22000$, $M_n = 14000$ 。

o) 碳酸甲基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯的游离基聚合

在干燥的氮气氛下在 60 °C 将 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) 加到上述实施例 1 u (ii) 的碳酸甲基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯 (1.0 g, 5.0 mmol) 在无水 THF (8 g) 中的溶液中。经 24 小时后, 反应混合物冷却到 20 °C, 在减压下除去溶剂。将生成的聚合物溶于 CH₂Cl₂ 中并在甲醇中再沉淀。通过过滤从聚合物中分离出甲醇, 得到白色粉末。

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (m, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃CH), 1.87 (m, 2H, CH₂), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 6.65 (bs, 1H, CHCH₃).

大小排阻色谱 (SEC): M_w = 16033, M_n = 6641, M_p = 16192, M_w/M_n = 2.41。差示扫描量热法 (DSC) 表明, T_g = 57.65 °C。

p) 碳酸乙基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯的游离基聚合

在干燥的氮气氛下, 在 50 °C 将 AIBN (0.033 g, 0.02 mmol) 加到得自以上实施例 1 g (ii) 的碳酸乙基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯 (0.504 g, 2.49 mmol) 在无水 THF (8 ml) 中的溶液中。经 7 小时后将反应混合物冷却到 20 °C, 在甲醇 (50 ml) 中沉淀出聚合物, 并将溶液过滤。将得到的聚合物溶于 THF 中, 在甲醇 (70 ml) 中再沉淀并过滤之, 生成 0.138 g 的白色粉末。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (m, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.87 (m, 2H, CH₂), 4.15 (bs, 2H, CH₂O), 6.62 (bs, 1H, -CHCH₃).

大小排阻色谱 (SEC): M_w = 26500, M_n = 18600,

$M_p = 22000$, $M_w/M_n = 1.43$ 。

q) 由碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯的乳液聚合得到的聚合物

在添加以上实施例 1 m 的碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯 (5.266 g, 28.00 mmol) 之前, 先将十二烷基硫酸钠 (0.056 g, 0.19 mmol) 在水 (20.5 ml) 中的溶液在氮气氛下加热到 60 °C。用偏亚硫酸氢钾 (53.4 mg, 0.24 mmol) / 过硫酸钾 (4.38 mg, 0.02 mmol) 的氧化还原体系引发聚合反应。在 60 °C 经 16 小时后, 添加过硫酸钾 (4.38 mg, 0.02 mmol), 在被冷却到 20 °C 之前, 在 60 °C 和氮气氛下让聚合反应继续再进行 3 小时。

r) 由苯甲酸甲基丙烯酰氧甲酯得到的聚合物

在干燥的氮气氛下和 60 °C 将 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) 加到以上实施例 1 r 的苯甲酸甲基丙烯酰氧甲酯 (1.00 g, 4.55 mmol) 在无水的 THF (8 g) 中的溶液中。在 24 小时后, 将反应混合物冷却到 20 °C, 在减压下脱除溶剂。生成的聚合物被溶于二氯甲烷中, 并在甲醇中再沉淀。过滤, 从聚合物中分离出甲醇, 得到白色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (m, 3H, CH_3), 1.87 (m, 2H, CH_2), 5.70 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 7.45 (m, 3H, Ph), 8.05 (m, 2H, Ph)。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 30281$, $M_n = 11580$,

$M_p = 32286$, $M_w/M_n = 2.615$ 。

差示扫描量热法 (DSC) 表明, $T_g = 60.98$ °C。

s) N-(2-乙酰氧甲氧基羰基氧丙基)甲基丙烯酰胺的游离基聚合

在无水的氮气氛下，在 50 °C 将 AIBN (0.0138 g, 0.084 mmol) 添加到得自以上实施例 1s(ii) 的 N-(2-乙酰氧甲氧基-羧氧基丙基) 甲基丙烯酰胺 (0.519 g, 2 mmol) 在无水的 THF (8 ml) 中的溶液内。3 天后，减压除去溶剂而得到 0.439 g 的白色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.2 (m, 3H, CH_3), 1.2-1.4 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1.6-2.0 (m, 2H, CH_2), 2.1 (s, 3H, CH_3CO), 2.9-3.9 (m, 2H, NH-CH_2), 4.7-5.0 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 5.8 (s, 2H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$), 6.2-7.0 (m, 1H, NH).

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 5411$, $M_n = 2857$, $M_w/M_n = 1.894$ 。

差示扫描量热法 (DSC) 表明, $T_g = 52.91$ °C。

t) N-[2-(1-乙酰氧基乙氧基羧基氧)丙基]甲基丙烯酰胺的游离基聚合

在无水的氮气氛下，在 50 °C 将 AIBN (0.0031 g, 0.0189 mmol) 添加到以上实施例 1t(ii) 的 N-[2-(1-乙酰氧乙氧基羧基氧)丙基]甲基丙烯酰胺 (1.23 g, 4.5 mmol) 在无水的 THF (18 ml) 中的溶液内。3 天后，在减压下除去溶剂。由快速色谱法 (每级梯度，由己烷/乙酸乙酯 (3:4) 到甲醇) 得到 0.96 g 白色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.2 (m, 3H, CH_3), 1.2-1.4 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{O}$), 1.5 (d, 3H, $\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 1.6-2.0 (m, 2H, CH_2), 2.0-2.2 (s, 3H, CH_3CO), 2.9-3.9 (m, 2H, NH-CH_2), 4.7-5.0 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$), 6.2-7.0 (m, 2H, $\text{NH+O-CH}(\text{CH}_3)\text{-O}$).

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 1991$, $M_n = 1268$, $M_p = 2105$, $M_w/M_n = 1.548$ 。

差示扫描量热法表明, $T_g = 51.53^\circ\text{C}$ 。

u) 由亚乙基二(碳酸氯甲酯)和对苯二甲酸二钾制得的低聚物

将叔丁氧化钾 (1.62 g, 0.014 mol) 加到对苯二甲酸 (1.20 g, 0.0072 mol) 在 DMF (40 ml) 中的溶液中。将得自上述的实施例 1 v 中的亚乙基二(碳酸氯甲酯) (1.78 g, 0.0072 mol) 添加到所得的悬浮液中。然后添加 18-冠-6 (0.056 g, 0.21 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 2 天和在 60°C 搅拌 1 1 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯 (50 ml) 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (30 ml) 和水 (30 ml) 洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 并在减压下除去溶剂, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): δ 4.48 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 6.02 (s, 4H, OCH_2O), 8.12 (s, 4H, Ar)。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 1938$, $M_n = 1511$, $M_p = 2137$, $M_w/M_n = 1.283$ 。

v) 碳酸苜基·甲基丙烯酰氧甲基酯的游离基乳液均聚合

将十二烷基硫酸钠 (1.6×10^{-2} g, 5.5×10^{-2} mmol) 在脱氧气水 (6.0 ml) 中的溶液加到一装有磁搅拌棒和冷凝器的 50 ml 双颈圆底烧瓶中。向此溶液加入溶于脱氧气水 (1.0 ml) 中的偏亚硫酸氢钾 (0.015 g, 6.7×10^{-2} mmol) 以及加入来自以上实施例 1 p 的碳酸苜基·甲基丙烯酰氧甲基酯 (2.0 g, 8.0 mmol)。将反应混合物加热到 60°C 。向热的反应混合物中添

加过硫酸钾 (1.25×10^{-3} g, 4.6×10^{-3} mmol), 并让反应继续进行。在约 5 小时后, 停止聚合反应并将聚合物乳液滴加到大大过量的甲醇 (非溶剂) 中。然后过滤聚合物, 并用甲醇和水洗涤。该步骤完全重复三次以便提纯此聚合物。然后将聚合物收集之, 并在真空条件下干燥以除去任何溶剂杂质。某些稳定的乳液不如上述那样进行提取, 而供用光学显微镜作粒径分析用。用光学显微镜估算乳液粒子的大小, 发现直径恰好小于 $1 \mu\text{m}$ 。

w) ~ z) 碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯与甲基丙烯酸的游离基溶液共聚合

将由以上实施例 1 m 的碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯和在 DMF (8.0 g) 中的甲基丙烯酸组成的单体供料混合物加热到 60°C , 并添加 AIBN (0.005 g, 0.03 mol)。24 小时后, 将聚合物溶液滴加到搅拌中的过量氯仿 (非溶剂) 中, 过滤并用更多的氯仿洗涤, 然后在减压下干燥。

表 3

实施例	甲基丙烯酸 (g , mmol)	碳酸乙基·甲基丙 烯酰氧甲基酯 (g , mmol)	摩尔比 甲基丙烯酸: 1m
w	0.73, 8.48	0.25, 1.33	86 : 14
x	0.73, 8.48	0.17, 0.90	90 : 10
y	0.73, 8.48	0.14, 0.74	92 : 8
z	0.92, 10.7	0.08, 0.43	96 : 4

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 10 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$), 1.27 (t, 3H, CH_3CH_2), 1.90 (s, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 3.52 (bs, 1H, OH), 4.2 (m, 2H, CH_3CH_2), 5.72 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$)

表 4 : 每种共聚物在热水和冷水中的溶解度

实施例	溶解度 (冷水)	溶解度 (热水)
z	完全溶解*	完全溶解
w	不溶	不溶
x	不溶	不溶
y	不溶	稍溶

注：完全溶解* 仅发生在经受比较长时间的溶解之后。

aa) 由六亚甲基二(碳酸氯甲酯)和对苯二甲酸二钾制得的低聚物

将叔丁氧化钾 (7.87 g, 0.068 mol) 添加到对苯二甲酸 (5.66 g, 0.034 mol) 在 DMF (200 ml) 中的溶液中。将六亚甲基二(碳酸氯甲酯) (得自实施例 1x, 9.50 g, 0.034 mol) 添加到所得的悬浮体中。然后加入 18-冠-6 (0.24 g, 0.82 mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌 5 小时和在 60 °C 搅拌 14 天。过滤反应混合物并在减压下除去溶剂。将残留物溶于氯仿 (100 ml), 并用饱和的碳酸氢钠水溶液 (50 ml) 和水 (50 ml) 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机相并在减压下除去溶剂, 得到黄色产物。

¹H NMR (60 MHz, CDCl₃): δ 1.25-1.90 (m, 8H, 4xCH₂), 4.20 (t, 4H, -OCH₂CH₂), 6.00 (s, 4H, OCH₂O), 8.10 (s, 4H, Ar).

大小排阻色谱 (SEC): M_w = 2987, M_n = 1754, M_p = 3014, M_w/M_n = 1.703。

差示扫描量热法 (DSC) 表明, T_g 小于 20 °C。

ab) 由乙酸甲基丙烯酰氧甲酯制得的聚合物

在无水的氮气氛下和 60 °C 下将 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) 加到由乙酸甲基丙烯酰氧甲酯 (来自实施例 1y, 1.00 g, 4.55 mmol) 在干燥的 THF (8 g) 中的溶液中。在 24 小时后将反应混合物冷却到 20 °C, 并在减压下除去溶剂。将生成的聚合物溶于 CH₂Cl₂ 并在甲醇中再沉淀。过滤, 从聚合物中分离出甲醇, 得到白色粉末。

差示扫描量热法 (DSC) 表明, $T_g = 54.99^\circ\text{C}$ 。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 184678$, $M_n = 2446$,

$M_p = 54732$, $M_w/M_n = 7.56$

ac) 由二(10-羟基癸酸基)甲烷和丙二酰二氯得到的低聚物

将丙二酰二氯 (0.254 g, 1.80 mmol) 在 60°C 下加到二(10-羟基癸酸基)甲烷 (得自实施例 1 d, 0.700 g, 1.80 mmol) 在二甲苯/三氯乙烯 (体积比 80:20, 50 ml) 中的溶液中。在 60°C 减压 7.7 小时后, 将反应混合物冷至 20°C , 并蒸发去溶剂, 得到 0.665 g 棕色、粘稠的液体。

大小排阻色谱 (SEC): $M_w = 2700$, $M_n = 2100$, $M_p = 1600$, $M_w/M_n = 1.28$

ad) 由碳酸乙基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯的乳液聚合制得的聚合物

在碳酸乙基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯 (实施例 1 q (ii), 0.617 g, 3.10 mmol) 被加入之前, 先将在水 (2.40 ml) 中的十二烷基硫酸钠 (6.5 mg, 0.023 mmol) 和在水 (0.82 ml) 中的偏亚硫酸氢钾 (6.3 mg, 0.028 mmol) 的混合物在氮气氛下加热到 60°C 。加入在水 (0.25 ml) 中的过硫酸钾 (0.54 mg, 0.002 mmol) 以引发聚合反应。在冷却到 20°C 之前, 在氮气氛下让聚合反应在 60°C 下进行 2.0 小时。

ae) 由二(12-羟基十二酸基)甲烷和三光气得到的聚合物

将在 95:5 的二甲苯/三氯乙烯 (2 ml) 中的二(12-羟基十二酸基)甲烷 (实施例 1 c, 2.0 mmol) 和三光气 (0.67 mmol) 的溶液在 60°C 和 50 mmHg 下加热 3.6 小时, 然后蒸发, 得到聚合物。

af) 由二(1,2-羟基十二酸基)甲烷和3,6,9-三噁十一烷二酰二氯制得的聚合物

将在95:5的二甲苯/三氯乙烯(2 ml)中的二(1,2-羟基十二酸基)甲烷(实施例1c, 2.0 mmol)和3,6,9-三噁十一烷二酰二氯(实施例1ab, 2.0 mmol)的溶液在60℃和50 mmHg下加热36小时, 然后蒸发, 得到聚合物。

ag) 碳酸葡聚糖10-1-(7-羧基庚酰氧)乙基·癸基酯

向在干燥的DMSO(40 ml)中的葡聚糖10(0.65 g)溶液添加被溶于无水DMSO(30 ml)中的碳酸1-(7-羧基庚酰氧)乙基·癸基酯(实施例1ab, 1.5 g, 36 mmol)、N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳化二亚胺(0.83 g, 4.3 mmol)和4-吡咯烷基吡啶(42 mg, 0.28 mmol)。在环境温度下搅拌2天后, 用水(250 ml)稀释反应混合物并对水进行渗析30小时。冷冻干燥此溶液得到1.3 g的淡黄色粉末。在¹³C NMR谱中, 在171.28 ppm处出现一个新羧基信号。这处于产物中酯羧基信号的预定区之内。其余信号与产物的结构相符合。

ah) 由Pluronic F68和氯甲酸苯甲酰氧甲酯制得的聚合物

将Pluronic F68(9.889 g, 1.191 mmol)溶于甲苯(干燥的, 30 ml)。在加热到45℃后, 在恒定的搅拌下加入三乙胺(0.70 ml)。滴加溶于甲苯(4 ml)中的氯甲酸苯氧甲酯(实施例1ae(ii), 1.072 g, 5.00 mmol), 接着与甲苯(干燥的, 2.5 ml)一起加入另外的三乙胺(0.25 ml)。反应混合物在45℃下放置8小时, 然后在55℃下放置16小时, 然后被冷却和过滤。在减压下除去溶剂, 将回收的化合物溶于甲苯并在搅

拌下用正庚烷 (500 ml) 再沉淀, 得到白色粉末 (8.45 g)。

IR (KBr): 1722 (C=O) cm^{-1} 。

ai) 碳酸 1-乙酰氧基-1-苯基甲基·乙烯基酯的游离基聚合

在干燥的氮气氛下, 将 AIBN (0.005 g, 0.03 mmol) 在 60 °C 下加到在干燥 THF (8 ml) 中的碳酸 1-乙酰氧基-1-苯基甲基·乙烯基酯 (实施例 1 ad(ii), 1.0 g) 的溶液中。12 小时后在减压下除去溶剂。将得到的聚合物溶于 CH_2Cl_2 中并在合适的溶剂中再沉淀。过滤, 从溶液中分离去溶剂而得到白色粉末。

aj) N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺与 N-(2-乙酰氧基甲氧基羧氧基丙基)甲基丙烯酰胺的游离基溶液共聚合

将 N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺³ (0.430 g, 3.0 mmol) 和 N-(2-乙酰氧基甲氧基羧氧基丙基)甲基丙烯酰胺 (实施例 1 s, 0.778 g, 3.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 ml) 中并加热到 55 °C。加入 AIBN (0.0207 g, 0.126 mmol), 将混合物在 55 °C 搅拌 3 天, 得到透明胶体。将胶体溶于四氢呋喃中并在减压下蒸发去溶剂, 得到白色粉末 1.33 g。

大小排阻色谱 (SEC) 表明已形成聚合物。

实施例 3 - 聚合物粒子的制备

a) 由二(甲基丙烯酸基)甲烷和苯乙烯制的聚合物粒子

在室温下将以上实施例 2 a 中的聚合物乳液的试样 (13 ml) 与庚烷 (13 ml) 相混合。经 40 分钟后, 冷冻干燥试样, 得到白色粉末的产物。

b) 由二(10-羟基十六酸基)甲烷和己二酰二氯制的聚合物的粒

子

将以上实施例 2 b 的聚合物在 90 : 10 的二甲苯 / 三氯乙烯混合物中的 4 . 1 % (Wt / Wt) 溶液 6 . 204 g , 加到 25 ml 的 Pluronic® F 68 在水中的 0 . 5 % (Wt / Vol) 溶液中。将混合物 (用手) 剧烈摇晃 1 分钟并冷冻干燥 16 小时。通过光学显微镜发现已形成微粒。

c) 由二 (16 - 羟基十六酸基) 甲烷和己二酰二氯制的聚合物的粒子

将以上实施例 2 b 的聚合物在 90 : 10 的二甲苯 / 三氯乙烯混合物中的 4 . 1 % (Wt / Wt) 溶液 6 . 204 g , 加到 25 ml 的 Pluronic® F 68 在水中的 0 . 5 % (Wt / Vol) 溶液中。将混合物用 Ultra Turax T 25 混合器以 20500 转 / 分的转速混合 40 秒钟并冷冻干燥 16 小时。通过光学显微镜观察发现已形成微粒。

d) 由二 (16 - 羟基十六酸基) 甲烷和己二酰二氯的聚合物得到的粒子

将以上实施例 2 b 的聚合物在 90 : 10 的二甲苯 / 三氯乙烯混合物中的 4 . 1 % (Wt / Wt) 溶液 12 . 408 g , 加到 50 ml 的 Pluronic® F 68 在水中的 0 . 5 % (Wt / Vol) 溶液中。将混合物用 Ultra Turax T 25 混合器以 24000 转 / 分的转速混合 40 秒钟并冷冻干燥 16 小时。光学显微镜观察表明已形成微粒。

e) 由二 (12 - 羟基十二酸基) 甲烷和己二酰二氯制的聚合物的粒子

将在 10 : 1 的二甲苯 / 三氯乙烯混合物 (4 ml) 中的以上实施例 2 c 的二 (12 - 羟基十二酸基) 甲烷与己二酰二氯 (0 . 40

g) 加到 20 ml 的 0.5% (Wt/Vol) Pluronic® F 68 水溶液中。使用 Ultra Turax T 25 混合器将混合物以 20500 转/分的转速混合 30 秒钟，并在 0.5 mmHg 下冷冻干燥 16 小时。光学显微镜表明已形成微粒。

f) 由亚甲基二(碳酸氯甲酯)和对苯二甲酸二钾制的低聚物的粒子

将由以上实施例 2 u 的亚乙基二(碳酸氯甲酯)和对苯二甲酸二钾在氯仿中的低聚物溶液(22.5 ml 4% (Wt/Vol) 溶液，通过小心地加热溶解聚合物而制得)，添加到 30 ml 的 0.5% (Wt/Vol) Pluronic® F 68 水溶液中。用 Ultra Turax T 25 混合器将混合物以 24000 转/分的转速混合 40 秒钟，并冷冻干燥 16 小时。光学显微镜表明已形成微粒。

g) 由碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯得到聚合物的微粒

将 9 ml 10% (Wt/Vol) 聚合物氯仿溶液(由以上实施例 2 j 的碳酸乙基·甲基丙烯酰氧甲基酯溶于氯仿中而制得)，添加到 30 ml 的 0.5% (Wt/Vol) Pluronic® F 68 水溶液中。用 Ultra Turax T 25 混合器将混合物以 24000 转/分的转速混合 40 秒钟，并冷冻干燥 16 小时。光学显微镜表明已形成微粒。

h) 由碳酸甲基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯制得的聚合物的粒子

将在甲苯(5 ml)中的以上实施例 2 o 的碳酸甲基·1-甲基丙烯酰氧乙基酯的聚合物(0.462 g)加到 20 ml 的 1.0% (Wt/Vol) Pluronic® F 68 水溶液中。用 Ultra Turax T 25 混合器将混合物以 20500 转/分的转速混合 30 秒钟，并在 0.05 mmHg 下冷冻干燥 16 小时。光学显微镜表明已形成微粒。

i) 由苯甲酸甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物的粒子

将在 2 ml 的 10 : 1 甲苯 / 三氯乙烯混合物中的以上实施例 2 r 的苯甲酸甲基丙烯酰氧甲酯聚合物 (0.45 g) , 添加到 20 ml 的 1.0 % (Wt / Vol) Pluronic[®] F 68 水溶液中。用 Ultra Turax T 25 混合器将混合物以 2050.0 转 / 分的转速混合 30 秒钟, 并在 0.05 mmHg 下冷冻干燥 4 小时。光学显微镜表明已形成微粒。

j) 由碳酸乙基 · 甲基丙烯酰氧甲酯得到的聚合物的粒子

根据以上实施例 2 q 制备聚合物乳液。将 14.783 g 乳液加到 4.7.305 g 甲苯中。剧烈搅拌混合物 20 小时并冷冻干燥 16 小时, 得到 1.813 g 白色粉末。光学显微镜和扫描电子显微镜表明已形成微粒。

k) 由碳酸乙基 · 甲基丙烯酰氧甲酯得到的聚合物的粒子

根据以上实施例 2 q 制备聚合物乳液。将 12.7612 g 乳液加到 40.836 g 氯仿中。混合物被剧烈搅拌 20 小时并冷冻干燥 16 小时, 得到 1.496 g 白色粉末。光学显微镜和扫描电子显微镜表明已形成微粒。

l) 由亚乙基二 (碳酸氯甲酯) 和对苯二甲酸二钾制得的聚合物的微粒

将以上实例 2 u 的亚乙基二 (碳酸氯甲酯) 和对苯二甲酸二钾的低聚物 1.0 g 溶于 19.0 g 的温度为 100 °C 的液态萘中。萘溶液在 90 °C 被乳化入 200 ml 的含有 Pluronic[®] F 68 (0.2 g) 的聚乙烯醇 (8.0 g , $M_w = 13000 \sim 23000$) 水溶液中。乳化箱为 Ultra Turax T 25。然后, 乳液在 15 °C 在搅动下用 500 ml 的相同水相稀释并混合 8 分钟。萘滴被硬化成小珠, 通过 50 μ m 过滤器而分离出大于 50 μ m 的粒子。悬浮液在 1000 \times g 下被离

心并用水洗涤，再离心。此步骤被重复二次。将小珠再次悬浮在 100 ml 的含 0.8 g 乳糖的水中，将悬浮液在 -40 °C 冷冻成块。此后将此块冷冻干燥 1.6 小时。光学显微镜表明已形成微粒。

m) 由二(16-羟基十六酸基)甲烷和己二酰二氯制得的聚合物的粒子

将 3 ml 的 3.37% (Wt/Vol) 的聚合物 (实施例 2 b) 在 90:10 的二甲苯/三氯乙烯混合物中的溶液，添加到 10 ml 的 0.5 wt% Tween® 80 水溶液中。将混合物用 Ultra Turax® T 25 混合器以 20500 转/分的转速混合 1 分 30 秒钟，然后冷冻干燥 1.8 小时，得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

n) 由二(16-羟基十六酸基)甲烷和己二酰二氯制得的聚合物的粒子

将 3 ml 的 3.37% (Wt/Vol) 的聚合物 (得自实施例 2 b) 在 90:10 的二甲苯/三氯乙烯混合物中的溶液，加到 10 ml 的 0.5 wt% Brij® 99 水溶液中。用 Ultra Turax® T 25 混合器以 20500 转/分的转速将混合物混合 1 分 30 秒钟，然后冷冻干燥 1.7 小时，得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

o) 由二(16-羟基十六酸基)甲烷和己二酰二氯制得的聚合物的粒子

将 5.5 ml 的 1.84% (Wt/Vol) 的聚合物 (来自实施例 2 b) 在 90:10 的二甲苯/三氯乙烯混合物中的溶液，加到 10 ml 的 0.5 wt% Cremophor® RH 40 水溶液中。用 Ultra Turax® T 25 混合器以 20500 转/分的转速将混合物混合 1 分 30 秒钟，然后冷冻干燥 1.6 小时，得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

p) 由二(16-羟基十六酸基)甲烷和己二酰二氯制得的聚合物的粒子

将 5.5 ml 的 1.84% (Wt/Vol) 的聚合物 (得自实施例 2 b) 在 90:10 的二甲苯/三氯乙烯混合物中的溶液, 加到 10 ml 的 0.5 wt% Kollidon® 30 水溶液中。用 Ultra Turax® T25 混合器以 20500 转/分的转速将混合物混合 1 分 30 秒钟, 然后冷冻干燥 16 小时, 得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

q) 由二(10-羟基癸酸基)甲烷和己二酰二氯得到的聚合物的粒子

将 4 ml 的 2.52% (Wt/Vol) 的聚合物 (得自实施例 2 f) 在 90:10 的二甲苯/三氯乙烯混合物中的溶液加到 10 ml 的 0.5 wt% Pluronic® F68 水溶液中。将混合物用 Ultra Turax® T25 混合器以 20500 转/分的转速将混合物混合 1 分 30 秒钟, 然后冷冻干燥 15 小时, 得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

r) 由六亚甲基二(碳酸氯甲酯)和对苯二甲酸二钾的低聚物形成的粒子

将 22.5 ml 的 4% (Wt/Vol) 的聚合物 (得自实施例 2 aa) 氯仿溶液加到 30 ml 的 0.5 wt% Pluronic® F68 水溶液中。将混合物用 Ultra Turax® T25 混合器以 24000 转/分的转速混合 40 秒钟, 然后冷冻干燥 16 小时, 得到黄色橡胶状固体。光学显微镜表明已形成微粒。

s) 由 N-[2-(1-乙酰氧基乙氧基羧基)丙基]甲基丙烯酰胺得到的聚合物的粒子

将 8 ml 的 2.55% (Wt/Vol) 的聚合物 (来自实施例 2 t)

在 90 : 10 的二甲苯 / 三氯乙烯中的溶液加到 20 ml 的 0.5 wt% Pluronic® F 68 水溶液中。将混合物用 Ultra Turax® T 25 混合器以 20500 转 / 分的转速混合 1 分 30 秒钟, 然后冷冻干燥 16 小时, 得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

t) 由乙酸甲基丙烯酰氧甲酯制得的聚合物的粒子

将 8 ml 的 2.48% (Wt / Vol) 的聚合物 (实施例 2 ab) 在 90 : 10 的二甲苯 / 三氯乙烯中的溶液, 加到 20 ml 的 0.5 wt% Pluronic® F 68 水溶液中。将混合物用 Ultra Turax® T 25 混合器以 20500 转 / 分的转速混合 1 分 30 秒钟, 接着冷冻干燥 16 小时, 得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

u) 由 N - (2 - 乙酰氧基甲氧基羰氧基丙基) 甲基丙烯酰胺得到的聚合物的粒子

将 4 ml 的 2.54% (Wt / Vol) 的聚合物 (实施例 2 s) 在氯仿中的溶液, 加到 10 ml 的 0.5 wt% Pluronic® F 68 水溶液中。将混合物用 Ultra Turax® T 25 混合器以 24000 转 / 分的转速混合 50 秒钟, 并冷冻干燥 16 小时, 得到白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

v) 由碳酸乙基 · 1 - 甲基丙烯酰氧乙基酯得到的聚合物的粒子

根据由碳酸乙基 · 1 - 甲基丙烯酰氧乙基酯得的聚合物的乳液聚合 (实施例 2 ad) 制备聚合物乳液。将 2.00 g 乳液加到 7.41 g 的甲苯中。将混合物剧烈地搅拌 20 小时并冷冻干燥 16 小时, 得到 0.250 g 白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

w) 由碳酸乙基 · 1 - 甲基丙烯酰氧乙基酯得到的聚合物的粒子

根据由碳酸乙基 · 1 - 甲基丙烯酰氧乙基酯得的聚合物的乳液聚

合（实施例 2 ad）制备聚合物乳液。将 2.00 g 乳液加到 6.40 g 氯仿中。将混合物剧烈地搅拌 20 小时并冷冻干燥 16 小时，得到 0.250 g 白色粉末。光学显微镜表明已形成微粒。

x) 由碳酸丁基·甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物的粒子

将碳酸丁基·甲基丙烯酰氧甲基酯聚合物（实施例 2 k, 0.45 g）溶于甲苯（9 ml）中。加入含 0.3 g Pluronic® F 68 的 30 ml 水并使用 Ystral® 均化器以 2000 转/分转速乳化 30 秒钟而形成乳液。乳液被冷冻干燥 19 小时，光学显微镜表明已形成微粒。

y) 由苯甲酸甲基丙烯酰基氧甲基酯制得的聚合物形成的涂有 HSA 的粒子

将由苯甲酸甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物（实施例 2 r, 0.9 g）溶于甲苯（9 ml）中。加入 30 ml 的 5% 人血清清蛋白（HSA）水溶液并使用 Ystral® 均化器以 2000 转/分转速乳化 30 秒钟。将制得的乳液冷冻干燥 16 小时，光学显微镜表明已形成微粒。

z) 由苯甲酸甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物形成的涂有聚氧乙烯的粒子

将由一个聚甲基丙烯酸甲酯（ $M_w \approx 1000$ ）嵌段和一个聚氧乙烯（POE, $M_w \approx 2000$ ）嵌段组成的二嵌段共聚物（0.4 g）溶于甲苯（9 ml）中。然后将苯甲酸甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物（实施例 2 r, 0.9 g）溶于此甲苯溶液中。加入 30 ml 水并使用 Ystral® 均化器以 2000 转/分转速乳化此混合物 30 秒钟。得到的乳液被冷冻干燥 16 小时，得到涂敷 POE 的微粒。

aa) 由碳酸甲基·甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物形成的粒子

将碳酸甲基·甲基丙烯酰氧甲基酯制得的聚合物（实施例 2 o，0.9 g）溶于甲苯（9 ml）中。加入十二烷基硫酸钠（0.3 g）和 Pluronic® F 68（0.025 g）在水中（35 ml）的混合物，并使用 Ystral® 均化器以 2000 转/分转速将此溶液均化 30 秒钟。将乳液冷冻干燥 16 小时，光学显微镜表明已形成微粒。

ab) 由二（12-羟基十二酸基）甲烷和 3,6,9-三噁十一烷二酰二氯制得的聚合物形成的粒子

将二（12-羟基十二酸基）甲烷和 3,6,9-三噁十一烷二酰二氯制得的聚合物（实施例 2af, 0.9 g）溶于甲苯（9 ml）中。加入含 Pluronic® F 68（0.3 g）的水（30 ml），并使用 Ystral® 均化器以 2000 转/分转速将混合物均化 30 秒钟。将此乳液冷冻干燥 48 小时，光学显微镜表明已形成微粒。

ac) 苯甲酸甲基丙烯酰氧甲基酯聚合物经喷雾干燥而形成的粒子

将 0.72 g 的以上实例 2 r 的聚合物溶于 60 g 二氯甲烷中。在 Büchi 190 微型喷雾干燥器中将此溶液喷雾干燥。进口温度被设定为 54 °C，出口温度测出为 40 °C。光学显微镜表明已形成微粒。

ad) 由二（16-羟基十六酸基）甲烷和己二酰二氯制得的聚合物经喷雾干燥得到的涂有 Pluronic® F 68 的粒子

将 1:71 g 的以上实施例 2 b 聚合物与 Pluronic® F 68 的 50:50 混合物溶于 100 ml 的二氯甲烷中。在 Büchi 190 微型喷雾干燥器中喷雾干燥此溶液。进口温度设定在 50 °C，而出口温度测出为 42 °C。光学显微镜表明已形成微粒。

ae) 由二（16-羟基十六酸基）甲烷和己二酰二氯的聚合物制得的粒

子的涂敷

将按以上实施例 3 c 制备的粒子以不同浓度再次分散在不同涂敷材料的几种水溶液中，如表 5 所示。光学显微镜表明，形成了具有低凝聚趋向的更好的悬浮体。

表 5

涂敷材料	浓度 [% (wt / wt)]
吐温® 60	0.1, 0.5
十六酸钠	0.1 0.5
十六烷基三甲基氯化铵	0.1 0.5
Kollidon® 30 (聚乙烯吡咯烷酮)	0.2 1.0
Cremophor® RH 40	0.2 1.0
Pluronic® F 68	1.0

af) 由碳酸甲基·甲基丙烯酰氧甲基酯聚合物形成的涂敷Pluronic® F 68 的粒子

将碳酸甲基·甲基丙烯酰氧甲基酯聚合物（实施例 2 i，0.9 g）溶于甲苯（9 ml）中。加入含十六烷基三甲基氯化铵（0.4 g）的水（30 ml），使用Ystral® 均化器均化此混合物。乳液被冷冻干燥 24 小时。用蒸馏水对所得的粒子洗涤几次，以去除表面活性剂。经最后的洗涤后，粒子被冷冻干燥 24 小时。

实施例 4 - 声学特性

一般方法：

通过在实验室摇动器上摇动 12 ~ 16 小时而将按以上实施例 3

制得的聚合物干粉再分散在含水溶剂中。光学显微镜检验表明，已形成粒子分散体。如对含气体粒子所预计的那样，粒子容易浮起。

上述悬浮体的声学效果是使用脉冲反射技术中的 3.5 MHz 宽频转换器，通过测量穿过在含水载体液中不同浓度 (mg/ml) 悬浮体的超声传送而获得的。将纯载体液作为参比物，沿着稀释线进行测量，测量时起始的悬浮体被逐次用载体液进行稀释。直到信号减弱到约 3 ~ 5 db/cm 时，测量才告完成。所测得的声学效果处于这样的水平，即产物可被预期适用作超声造影剂。根据理论上的考虑，相同粒径和相同稀释度的固体粒子 (与含气体的粒子相反) 应该给出小于 0.1 db/cm 的声学衰减量。

a) 由二(甲基丙烯酸基)甲烷和苯乙烯制得的共聚物形成的粒子的特性

该粒子是由二(甲基丙烯酸基)甲烷和苯乙烯经共聚反应制得的聚合物形成的。该产物显示出强的声学传送效果，传送效果随稀释体积的增加而降低，如在附图 1 中可看到的。

b ~ i) 不同聚合物粒子的特性

结果被概括在表 6 和附图 2 ~ 9 中。

表 6

上述实施例 3 的粒子的声学测量值。声学量测值以浓度给出，列于第 3 栏，此浓度是造影效果以 8 db/cm，即饱和信号的半值进行测量时的浓度。在较高浓度时，信号强度随之增大，直到观察到饱和时为止。

实施例	粒子，	粒子浓度	附图号
4	实施例 3，含水介质	[mg/ml]在8db/cm	
b	b， 0.9% (Wt/Wt) NaCl(水)	0.9	2
c	c， 0.9% (Wt/Wt) NaCl(水)	0.2	3
d	d， 0.9% (Wt/Wt) NaCl(水)	0.5	4
e	h， 水	1.0	5
f	i， 水	0.9	6
g	y， 水	0.1	7
h	z， 水	0.5	8
i	ac， HSA/水	2.5	9

实施例 5 - 体内特征

一般方法

将实施例 3 中所介绍的干粉聚合物粒子通过实验室摇动器上摇动 12 ~ 16 小时而被再分散在无菌的 0.9% (Wt/Wt) NaCl 水溶液中。分散体被注射到灰鼠兔中，使用将超声探针直接放置在颈动脉和下位腔静脉上的多普勒法进行量测。粒子分散液被注射在耳静脉血管中。记录下信号高度和持续时间。所得的信号高度是明显的，这表明了分散体强的体内超声造影效果。信号的长的持续时间显示体内稳定性良好。

表 7

聚合物粒子的体内特征。剂量以每公斤体重的 μg 粒子来表示。信号强度用多普勒单位 [DU] 来测量。

实施例 s	粒子 实施例 s	浓度 [mg/ml]	剂量 [$\mu\text{g}/\text{kg}$ g]	动脉		静脉	
				峰 [DU]	持续 时间 [s]	峰 [DU]	持续 时间 [s]
a	b	4.8	320	0.5			
b (i)	c	4.6	307	1.9	6	0.8	
b (ii)	c	4.6	767	5.6	39	2.8	
c	d	3.7	247	0.6			
d (i)	i	2.1	139	1.7	5		
d (ii)	i	2.1	347	3.2	13	1.2	70
d (iii)	i	2.1	693	3.1	10	2.1	120
e (i)	h	2.0	136	0.5			
e (ii)	h	2.0	340	1.0	5		
e (iii)	h	2.0	680	1.4	5	0.7	
f(i)	y	2.1	140	2.8	8	0.5	
f(ii)	y	2.1	350	3.7	11	0.8	44
f(iii)	y	2.1	700	5.3	33	0.8	74
g(i)	z	2.0	133	1.6	7	0	
g(ii)	z	2.0	333	3.6	32	0.7	74
g(iii)	z	2.0	666	5.3	79	1.6	99

实施例 6 - 生物降解研究

a) 苯甲酸甲基丙烯酰氧甲酯聚合物的酶催化水解

向三个反应管瓶中的每一个管瓶添加细碎粉末状的 50 mg 聚合物 (实施例 2 r) 试样和 20 ml 0.9% NaCl 水溶液。向一个管瓶还添加在 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (Sigma E-3128, 250 U) 中的取自猪肝的酯酶 0.1 ml。向另一个管瓶添加 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。利用 pH 计 (辐射计) 通过添加 0.1 M NaOH 而使每一管瓶中的 pH 恒定保持在 8.0。根据所记录的 NaOH 消耗量来计算水解速率。在 37 °C 经 45 小时后, 发现与酯酶一起的聚合物之水解速率比作为对照的只有 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 而没有酯酶的聚合物之水解速率快 1.1 倍。在含有置于 0.9% NaCl 中的聚合物的对照物中没有发现水解 (见图 10)。

表 8

在含有聚合物和酯酶, 并带有在 20 ml 0.9% NaCl 溶液中的 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 的管瓶中 0.1 M NaOH 的消耗量:

时间 (分)	pH	所加的 0.1 M NaOH 的体积 (ml)
0	8.00	0.000
100	8.00	0.080
220	8.00	0.142
355	8.00	0.239
2670	8.00	1.101
2710	8.00	1.105

表 9

在含有加在 20 ml 0.9% NaCl 溶液中的 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 的对照物中, 0.1 M NaOH 的消耗量:

时间 (分)	pH	所加的 0.1 M NaOH 体积 (ml)
0	8.00	0.000
120	8.00	0.012
240	8.00	0.030
4316	8.00	0.130

表 10

在含有加在 20 ml 0.9% NaCl 溶液中的聚合物的对照物中, 0.1 M NaOH 的消耗量:

时间 (分)	pH	所加的 0.1 M NaOH 体积 (ml)
0	8.4	0
115	8.0	0.002
250	8.0	0.002
300	8.0	0.002
1600	8.0	0.002

b) 由二(16-羟基十六酸基)甲烷和己二酰二氯形成的聚合物的酶催化水解

向三个反应管瓶中的每一个管瓶, 添加细粉末状的 50 mg 聚合

物（实施例 2 b）试样和 20 ml 0.9% NaCl 水溶液。向一个管瓶还添加在 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ （Sigma E-3128, 250 U）中取自猪肝的酯酶 0.1 ml。向另一个管瓶添加 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 。使用 pH 计（辐射计）通过添加 0.1 M NaOH 而使每一管瓶中的 pH 恒定保持在 8.0。记录下 NaOH 消耗量，计算出水解速率。在 37 °C 经 44 小时后，发现与酯酶一起的聚合物之水解速率比只有 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 而没有酯酶的对照物快 10 倍。在含有加在 0.9% NaCl 中的聚合物的对照物中，没有发现水解（见图 1.1）。

表 1.1

在含有聚合物和于 20 毫升 0.9% NaCl 与 0.1 毫升 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 组成的溶液中的酯酶的管瓶中 0.1 M NaOH 的消耗量。

时间 (分)	pH	所加的 0.1 M NaOH 体积 (ml)
0	8.00	0.000
135	8.00	0.058
255	8.00	0.134
1240	8.00	0.431
1705	8.00	0.602
2635	8.00	1.026
2665	8.00	1.034

表 1.2

在含有加在 20 ml 0.9% NaCl 溶液中的 0.1 ml 3.2 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 的对照物中，0.1 M NaOH 的消耗量：

时间 (分)	pH	所加的 0.1 M NaOH 体积 (ml)
0	8.00	0.000
120	8.00	0.012
240	8.00	0.030
4316	8.00	0.130

表 1 3

在含有加在 20 ml 0.9 % NaCl 溶液中的聚合物的对照物中, 0.1 M NaOH 的消耗量:

时间(分)	pH	所加的 0.1 M NaOH 体积 (ml)
0	8.4	0.002
50	7.9	0.002
145	7.9	0.002
235	7.9	0.002

参考文献:

1. Folkmann M., Lund F.J., Synthesis 1990, 1159
2. Benneche T., Strände P., Wiggen U., Acta Chem. Scand. 43, 1988, 74
3. Stroholm J., Kopecek J., Angew. Macromol. Chemie 70, 1978, 109

说明书附图

图 1

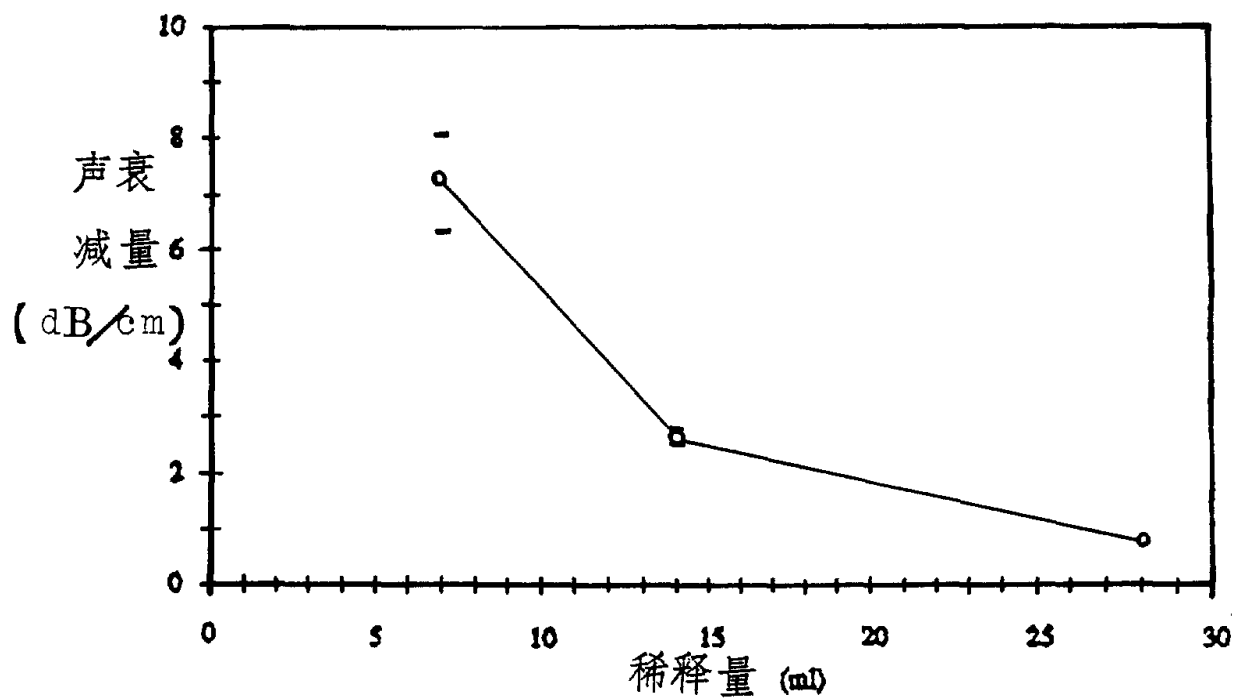


图 2

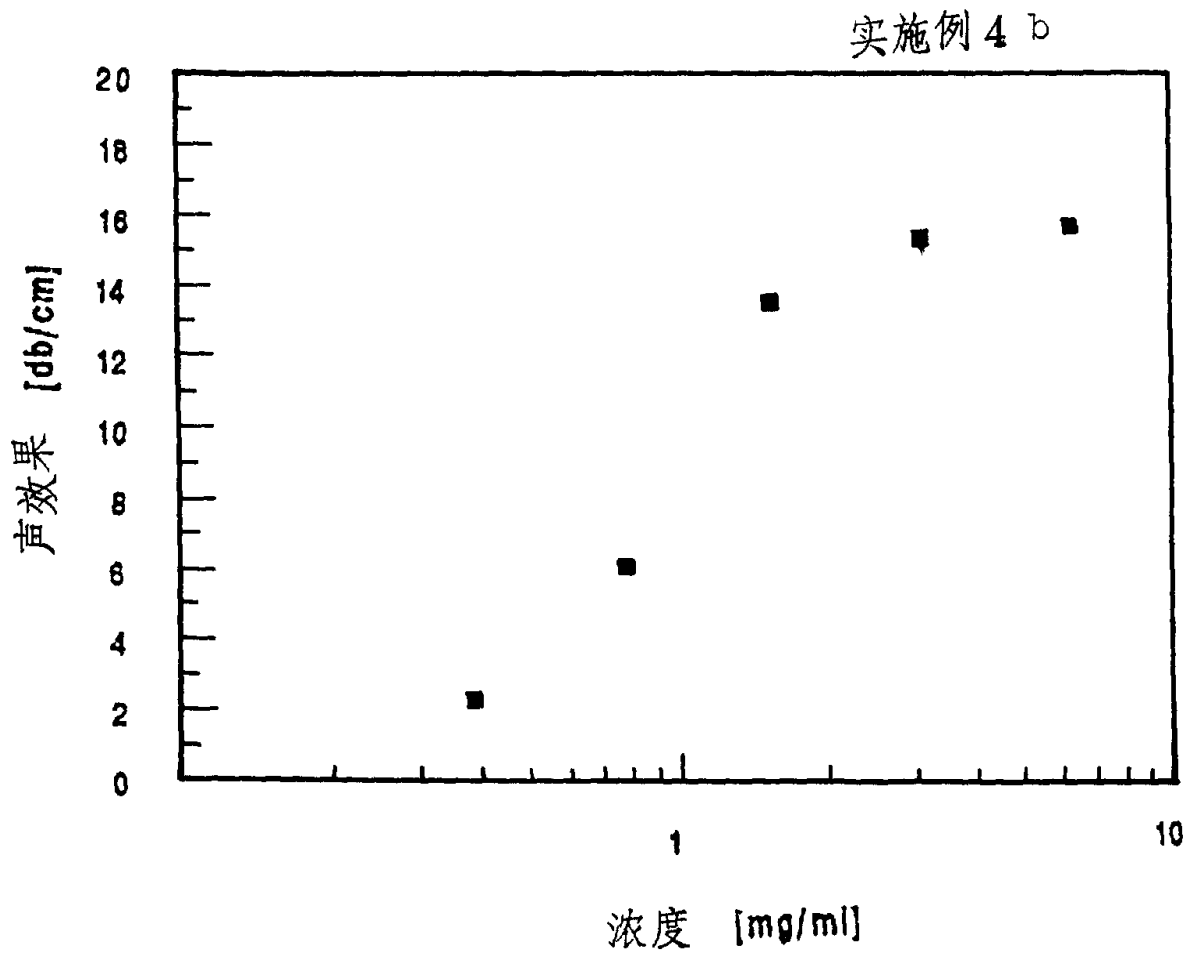


图 3

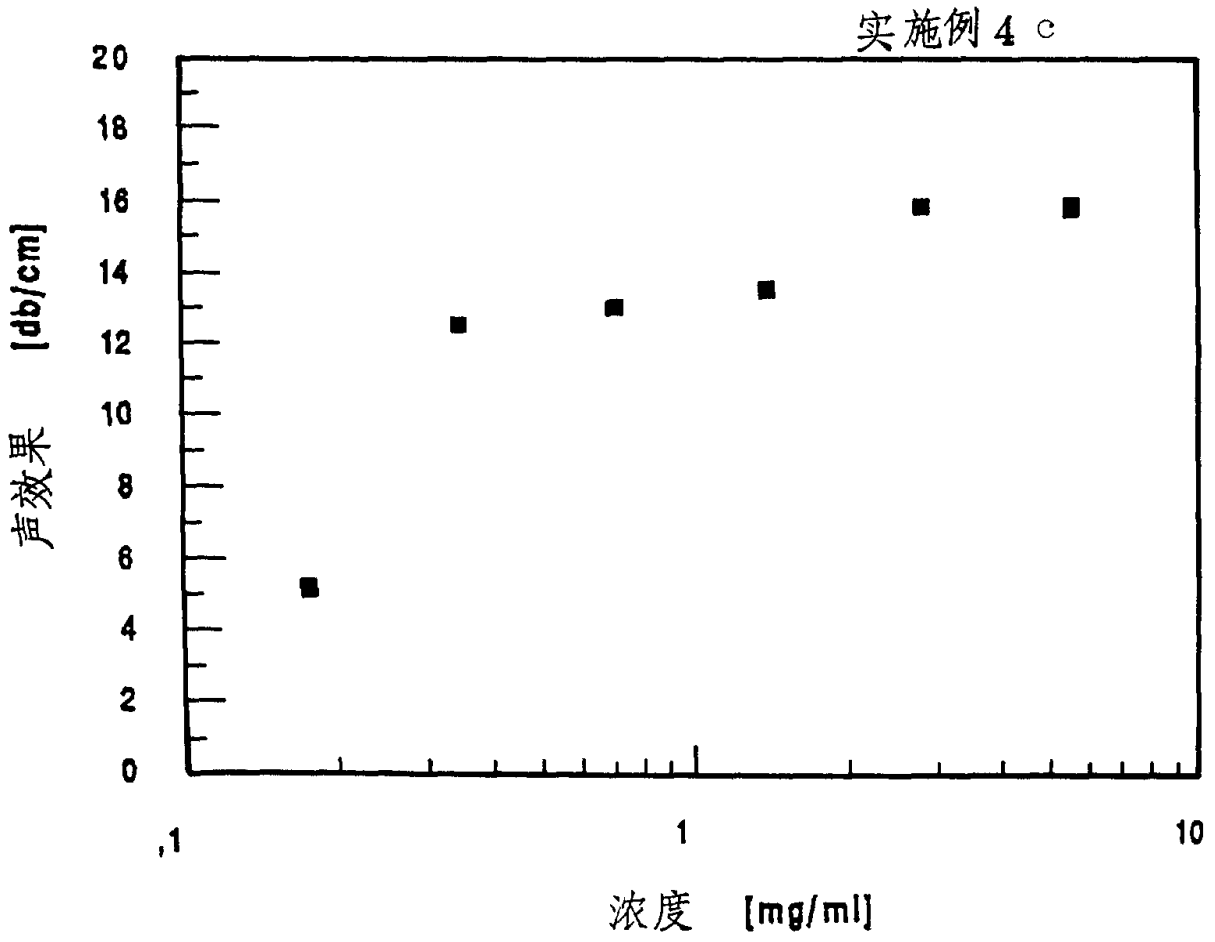


图 4

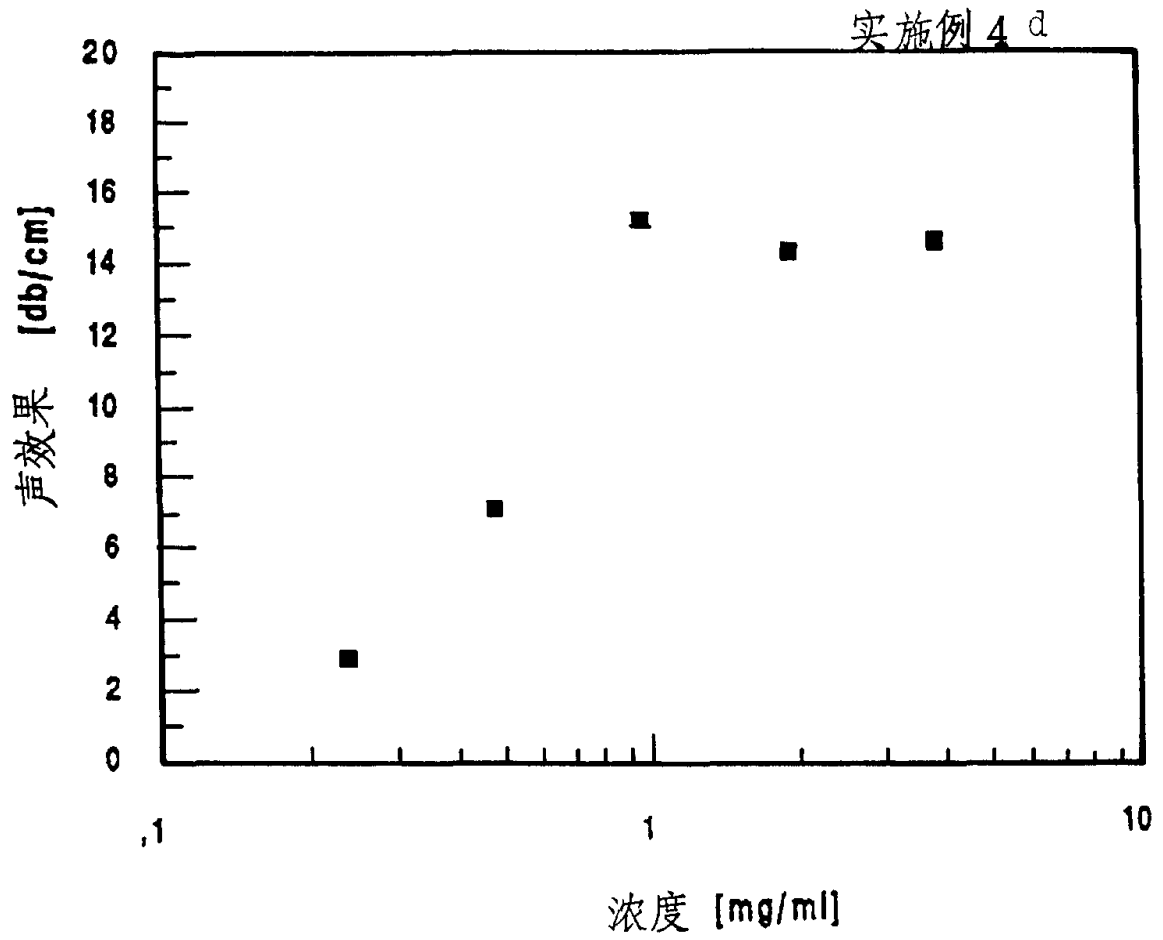


图 5

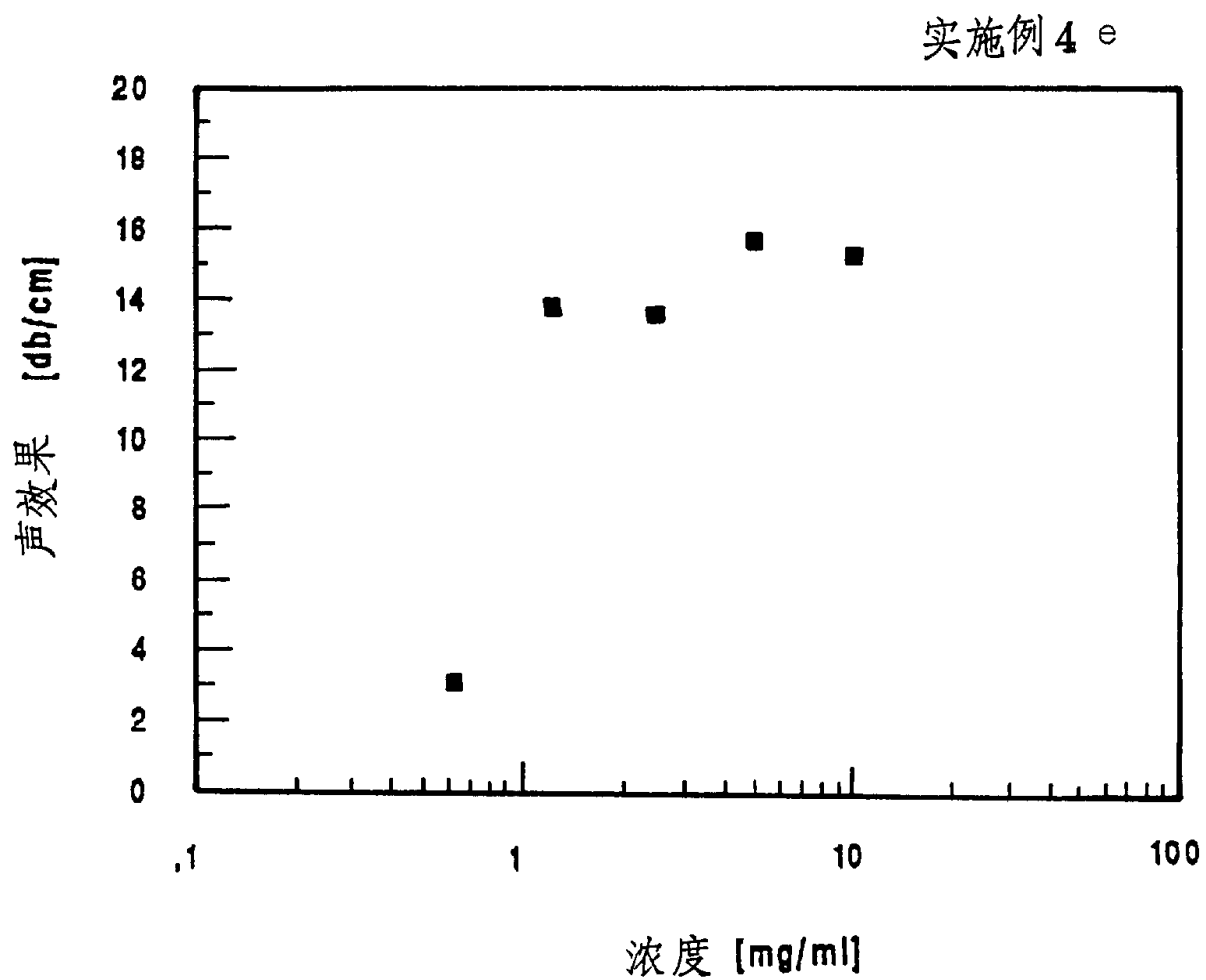


图 6

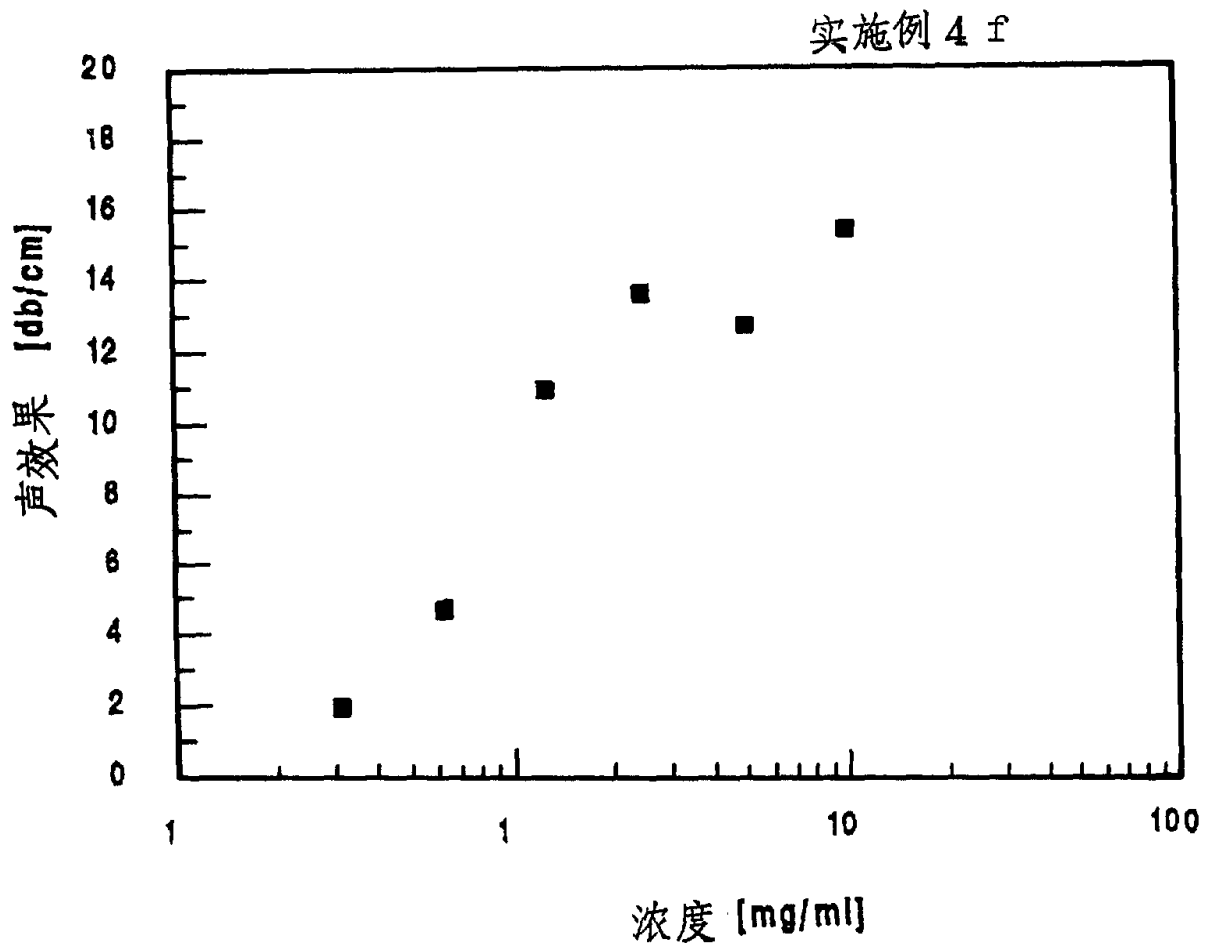


图 7

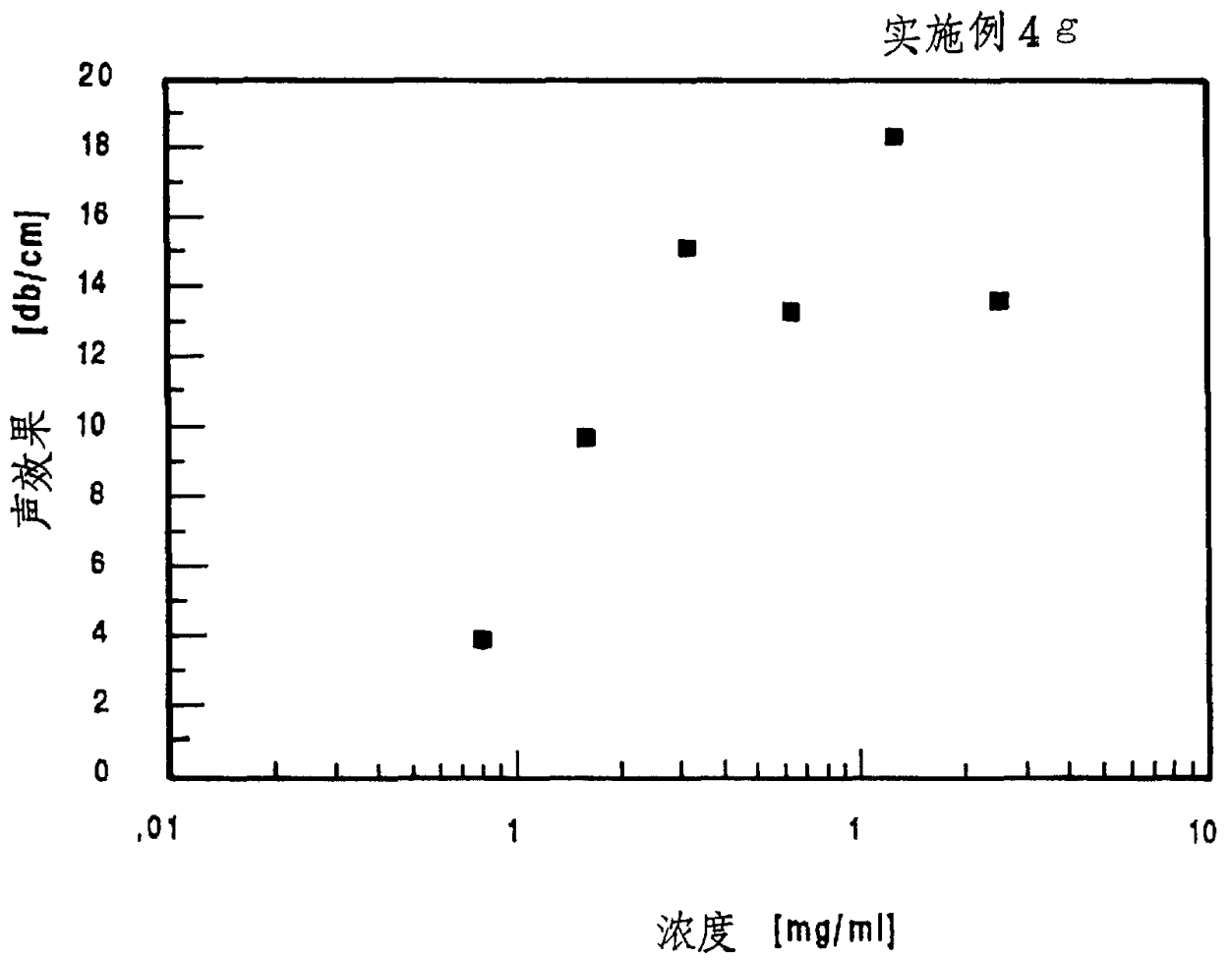


图 8

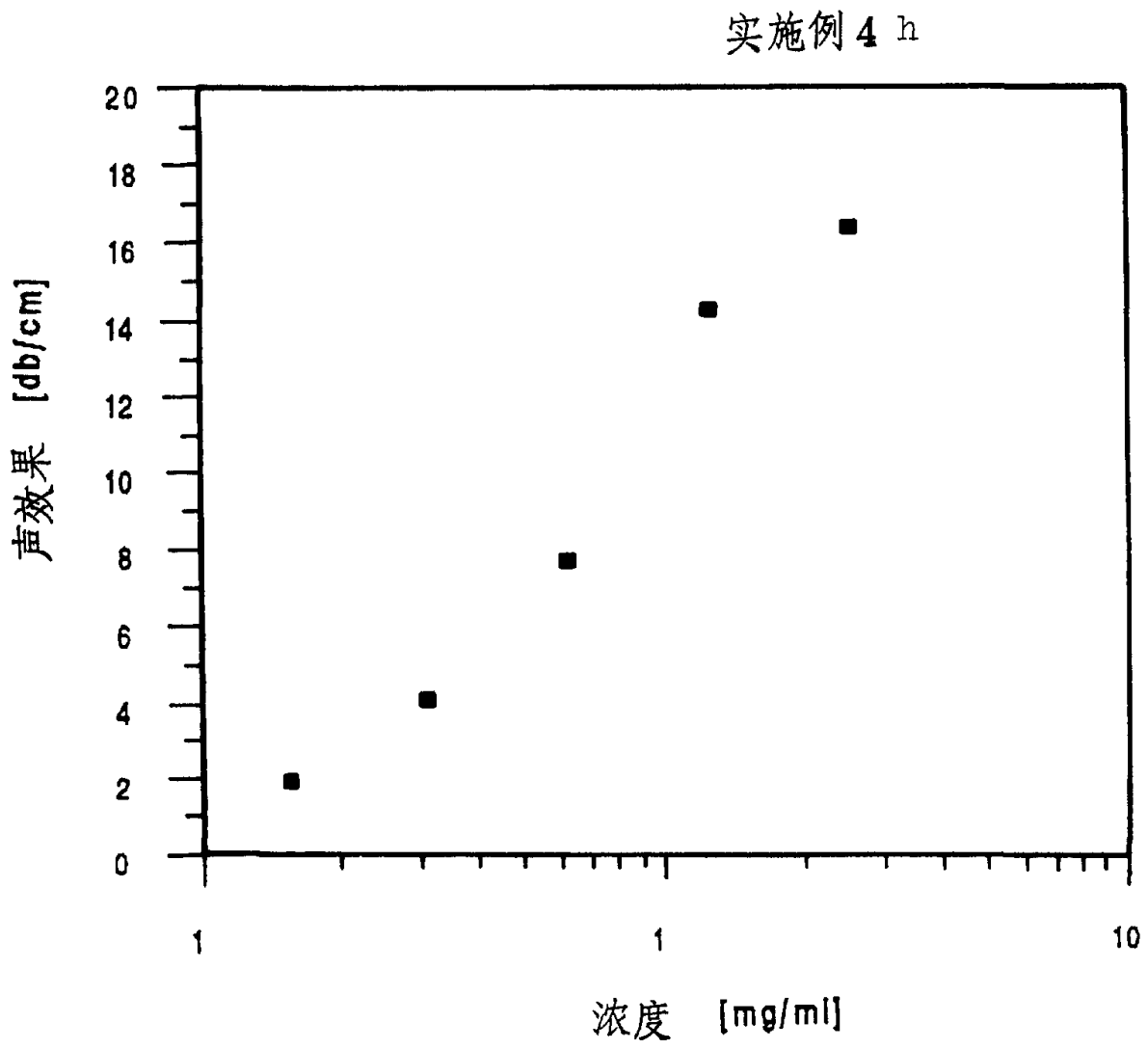


图 9

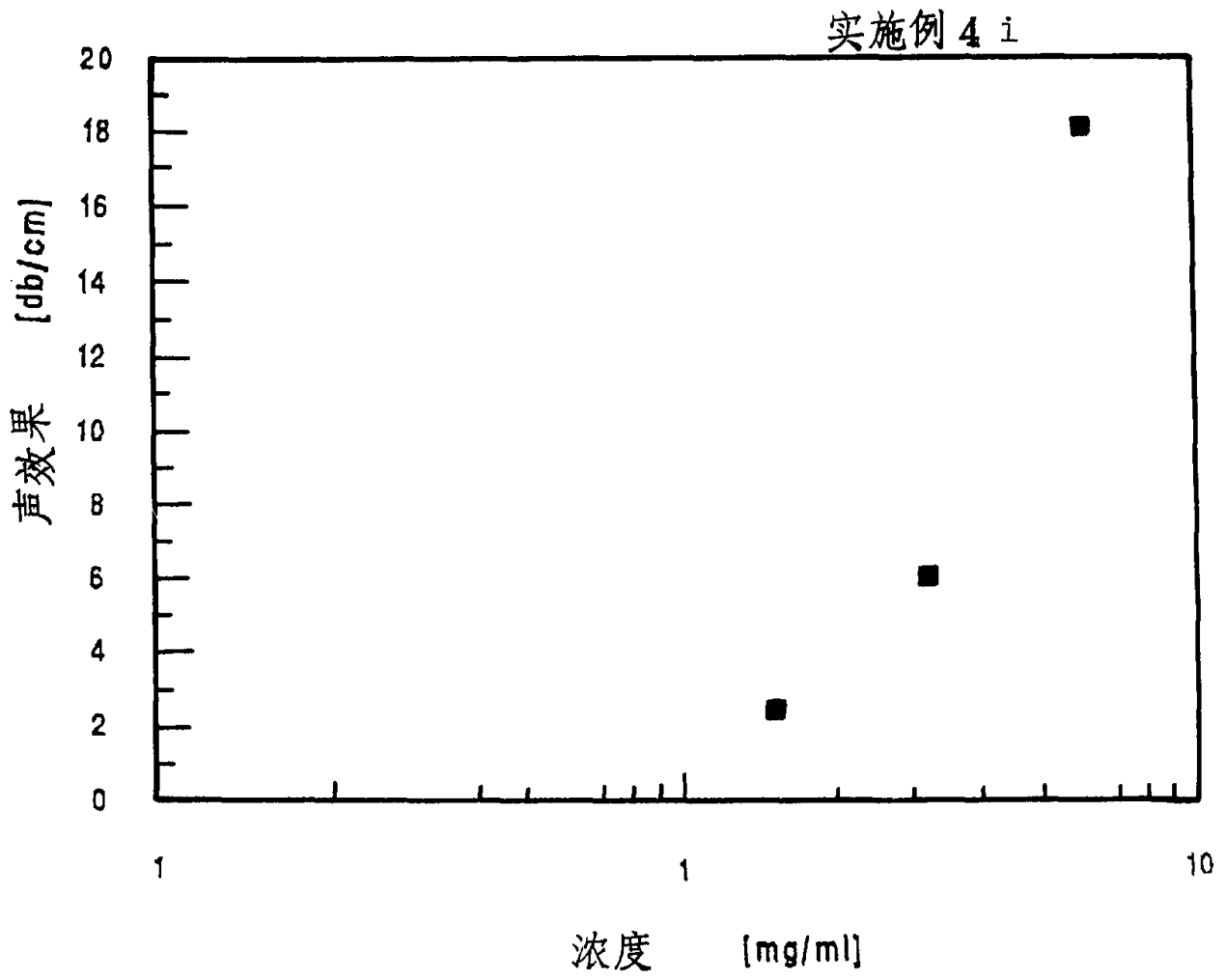


图 10

于20ml 0.9%NaCl溶液中 0.1M NaOH消耗量, 其中 a) 含聚合物和酯酶和 0.1ml 3.2M $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$, b) 含 0.1ml 3.2M $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$, c) 只含聚合物

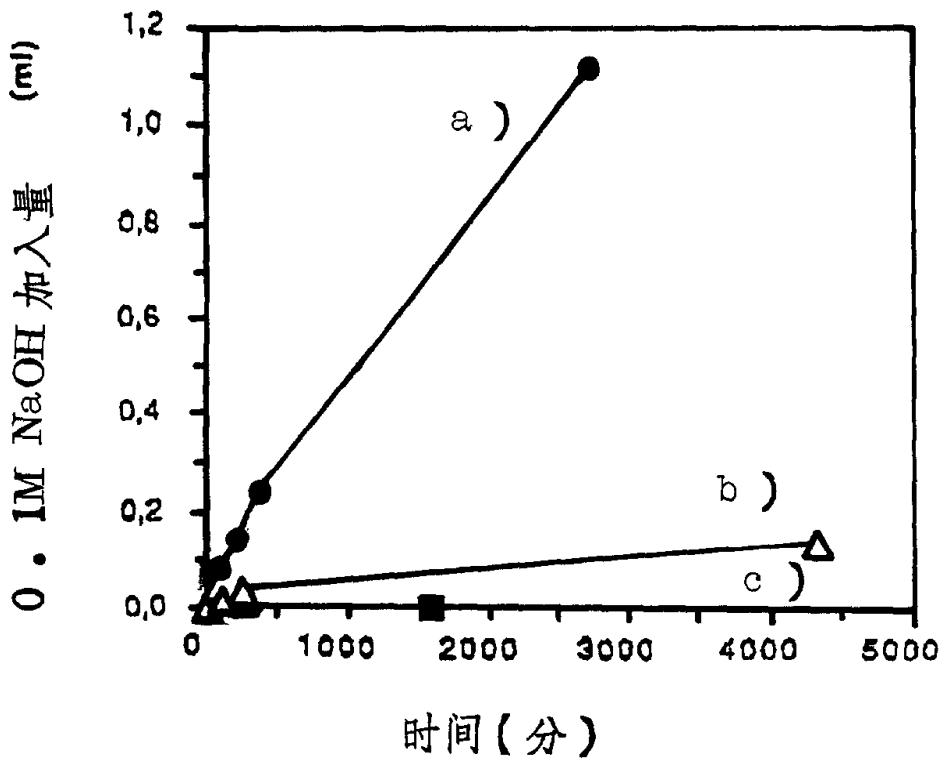


图 1 1

于 20ml 0.9%NaCl 溶液中 0.1MNaOH 的消耗量, 其中
a) 含聚合物和酯酶, 0.1ml 3.2M(NH₄)₂SO₄ b) 含 0.1
ml 3.2M(NH₄)₂SO₄, c) 仅含聚合物

