



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101215263 B

(45) 授权公告日 2011.05.18

(21) 申请号 200710060287.7

(22) 申请日 2007.12.27

(73) 专利权人 南开大学

地址 300071 天津市南开区卫津路 94 号

(72) 发明人 李弘 徐杰 焦洁平 王玉琴

(74) 专利代理机构 天津佳盟知识产权代理有限公司 12002

代理人 侯力

(51) Int. Cl.

C07D 233/88 (2006.01)

C07C 63/06 (2006.01)

C08G 63/82 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 100999499 A, 2007.07.18, 说明书第 2 页第 2 段。

S. Asath Bahadur et al..Creatininium benzoate. Acta Crystallographica Section E63 4. 2007, 63(4), o1714-o1716.

Shyamaprosad Goswami et al..Recognition of creatinine by weak aromatic acids in solidphase along with their supramolecular network. CrystEngComm8. 2006, 8712-718.

审查员 邹智弘

权利要求书 1 页 说明书 2 页

(54) 发明名称

用于生物降解聚合物合成的催化剂苯甲酸肌酐胍的制备

(57) 摘要

一种无金属、无毒有机化合物催化剂——苯甲酸肌酐胍的制备方法。本发明采用无催化剂直接合成法,以肌酐和苯甲酸为原料,以水为溶剂,严格控制肌酐与苯甲酸的摩尔比为 1 : 1-1 : 2, 反应温度 30-80℃, 反应后冷至室温,减压旋蒸除去溶剂,所得固体常温真空干燥,得到白色的苯甲酸肌酐胍为最终产品。本发明的工艺方法的特点为:1. 采用无催化剂、水溶剂中直接合成法,工艺操作简便,无污染;2. 产品生产成本低、产品产率高(≥96%)、产品纯度高(≥98%)。

1. 一种用于制备无毒、无金属、仿生有机胍化合物——用于生物降解聚合物合成的催化剂苯甲酸肌酐胍的制备方法,其特征在于:采用无催化剂直接合成法,以肌酐和苯甲酸为原料,以水为溶剂,具体步骤如下:

将苯甲酸0.01mol置于反应器中,向反应器中加入6ml蒸馏水,于50℃下搅拌40分钟,苯甲酸完全溶解后,在搅拌下,向反应器中滴加重量百分浓度为35%的肌酐水溶液5ml;严格控制滴加速度,使滴加操作在1小时内完成;滴加完后在50℃下继续反应6小时;反应后冷至室温,减压旋蒸除去溶剂,在室温下真空干燥,得到白色固体苯甲酸肌酐胍,产率 $\geq 96\%$,产品纯度 $\geq 98\%$;或者,

将苯甲酸0.01mol置于反应器中,向反应器中加入10ml蒸馏水,于80℃下搅拌55分钟,苯甲酸完全溶解后,在搅拌下,向反应器中滴加重量百分浓度为35%的肌酐水溶液8ml;严格控制滴加速度,使滴加操作在0.5小时内完成;滴加完后在80℃下继续反应5小时;反应后冷至室温,减压旋蒸除去溶剂,在室温下真空干燥,得到白色固体苯甲酸肌酐胍,产率 $\geq 98\%$,产品纯度 $\geq 98\%$ 。

用于生物降解聚合物合成的催化剂苯甲酸肌酞胍的制备

[0001] 【技术领域】：本发明涉及医用生物降解材料技术领域，特别涉及生物降解性聚合物（聚乳酸、乳酸氨基酸共聚物等）合成所用的一种无金属、无毒、仿生型有机催化剂苯甲酸肌酞胍的制备方法。

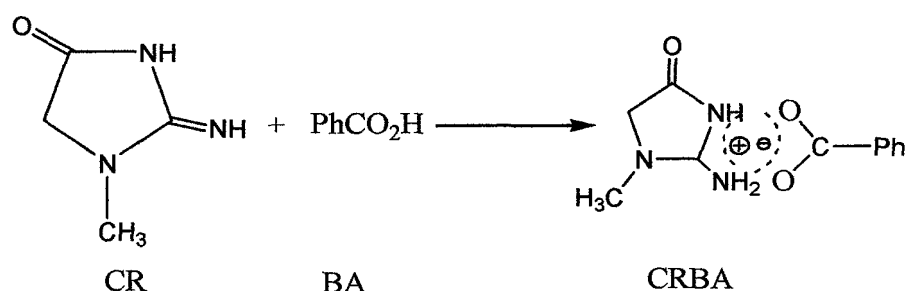
[0002] 【背景技术】：近年来，随着医药及生物医学科学的迅猛发展，国内外对具有优良生物相容性和生物安全性的生物医用降解材料的需求急剧增长。生物降解聚合物（聚乳酸、聚乙醇酸、乳酸氨基酸共聚物等）通常采用催化开环聚合法制备，需要使用催化剂，目前商品化医药降解聚合物的合成采用辛酸亚锡（2-乙基己酸锡）催化剂。近年来，世界各国科学家的研究已充分证明辛酸亚锡具有细胞毒性，且聚合反应后无法将含锡催化剂从聚合物中彻底除去，使此类生物降解聚合物在用作人类药用、医用材料时留下安全隐患。因此，研究开发无锡、无毒有机化合物作为催化剂已成为生物医用材料合成领域的一个新的挑战。南开大学高分子化学研究所暨“教育部功能高分子材料重点实验室”李弘教授及其实验室成员于国内外率先开展了利用无毒、无金属、仿生型有机胍化合物为催化剂合成医用生物降解聚合物的研究工作。最近，我们在国家自然科学基金（No20474030）的资助下，于国内外首次合成了一种无金属、无毒有机胍衍生物——苯甲酸肌酞胍。我们的研究证明这种仿生型无毒、有机胍化合物是丙交酯、吗啉二酮类环酯单体开环聚合合成医用生物降解聚合物的高效催化剂。

[0003] 【发明内容】：本发明的目的是为生物医用降解聚合物的合成提供一种无金属、无毒有机化合物催化剂——苯甲酸肌酞胍的制备方法。

[0004] 本发明的具体实施路线是：

[0005] 以肌酞（CR）和苯甲酸（BA）为原料合成苯甲酸肌酞胍（CRBA）：

[0006]



[0007] 其制备过程为：

[0008] 采用无催化剂直接合成法，以肌酞（Aldrich 公司产品，纯度 98%）和苯甲酸（天津试剂六厂，纯度 99%）为原料，以水为溶剂，严格控制肌酞与苯甲酸的摩尔比为 1 : 1-1 : 2，反应温度 30-80℃，反应后冷至室温，减压旋蒸除去溶剂，所得固体常温真空干燥，得到白色的苯甲酸肌酞胍为最终产品。

[0009] 其具体过程为：

[0010] 将苯甲酸 1.22g (0.01mol) 置于反应器中，向反应器中加入 1-10ml 蒸馏水，于 30-80℃ 下搅拌 20-80 分钟，苯甲酸完全溶解后，在搅拌下，向反应器中滴加重量百分浓度为 35% 的肌酞水溶液 3-15ml；严格控制滴加速度，使滴加操作在 0.5-2 小时内完成；滴加

完后在 30-80°C 下继续反应 2-8 小时；反应后冷至室温，减压旋蒸除去溶剂，在室温下真空干燥，得到白色固体苯甲酸肌酐胍，产率 $\geq 96\%$ ，产品纯度 $\geq 98\%$ 。

[0011] 本发明的优点和积极效果：

[0012] 本发明的工艺方法的特点为：1. 采用无催化剂、水溶剂中直接合成法，工艺操作简便，无污染；2. 产品生产成本低、产品产率高（ $\geq 96\%$ ）、产品纯度高（ $\geq 98\%$ ）。

【具体实施方式】

[0013] 实施例 1：

[0014] 苯甲酸肌酐胍的制备 1：

[0015] 将苯甲酸 1.22g (0.01mol) 置于反应器中，向反应器中加入 6ml 蒸馏水，于 50°C 下搅拌 40 分钟，苯甲酸完全溶解后，在搅拌下，向反应器中滴加重量百分浓度为 35% 的肌酐水溶液 5ml；严格控制滴加速度，使滴加操作在 1 小时内完成；滴加完后在 50°C 下继续反应 6 小时；反应后冷至室温，减压旋蒸除去溶剂，在室温下真空干燥，得到白色固体苯甲酸肌酐胍，产率 $\geq 96\%$ ，产品纯度 $\geq 98\%$ 。

[0016] 实施例 2：

[0017] 苯甲酸肌酐胍的制备 2：

[0018] 将苯甲酸 1.22g (0.01mol) 置于反应器中，向反应器中加入 10ml 蒸馏水，于 80°C 下搅拌 55 分钟，苯甲酸完全溶解后，在搅拌下，向反应器中滴加重量百分浓度为 35% 的肌酐水溶液 8ml；严格控制滴加速度，使滴加操作在 0.5 小时内完成；滴加完后在 80°C 下继续反应 5 小时；反应后冷至室温，减压旋蒸除去溶剂，在室温下真空干燥，得到白色固体苯甲酸肌酐胍，产率 $\geq 98\%$ ，产品纯度 $\geq 98\%$ 。