

葡萄糖酸内酯羟基选择性重排反应引发脂肪族聚酯研究

刘程琳, 宋汪泽, 郑玉斌*

(大连理工大学化工学院, 辽宁大连 116024)

摘要: 通过对葡萄糖酸内酯进行伯羟基保护以及分子内开环重排, 合成了一种基于糖类结构的五元环状三羟基引发剂. 该引发剂具有3个仲羟基结构, 在有机碱1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)的催化下, 控制内酯单体如丙交酯、己内酯与羟基的投料比, 采用控制聚合法获得一系列具有不同相对分子质量的三臂聚乳酸以及三臂聚己内酯, 通过聚合后脱保护及偶联聚乙二醇的策略制备了一系列两亲性三臂聚酯并用于药物载体的研究. 利用核磁、质谱、傅里叶红外变换等对生物基引发剂进行了结构表征, 利用凝胶色谱、核磁等对三臂聚酯进行了结构表征, 通过纳米粒度仪对其自组装后胶束的性质进行了探究. 结果表明, 该生物基三臂引发剂为稳定的五元环结构, 并成功制备了相对分子质量可控且分布较窄的三臂两亲性聚酯, 该聚合物可以自组装成粒径为100~200 nm的胶束, 并实现疏水药物的包装.

关键词: 葡萄糖酸内酯; 生物基; 开环聚合; 两亲性聚合物; 药物包装

中图分类号: TQ323.4 **文献标识码:** A **doi:** 10.7511/dllgxb202005002

0 引言

聚乳酸(PLA)和聚己内酯(PCL)是常见的生物医用高分子材料, 近年来, 因其具有良好的生物可降解性及生物相容性, 被认为是一类环境友好的绿色高分子材料, 被广泛应用于外科手术缝合线、药物控制释放体系、骨科固定及组织修复材料等方面^[1-3].

目前, 双官能团单体逐步缩聚法和环状单体开环聚合法是制备脂肪族聚酯常见的两种方法. 逐步缩聚法具有产生小分子副产物、相对分子质量不可控、能耗大(高真空、高温)等缺陷, 相比之下, 开环聚合法在温和的条件下就能得到高相对分子质量、窄相对分子质量分布的聚合物, 且无小分子副产物的生成^[4]. 常见的开环聚合引发剂多为含伯羟基的醇类小分子, 如苯甲醇或末端羟基的聚乙二醇等, 近年来, 一部分课题组也基于多羟基大分子引发剂制备了结构多样的脂肪族聚酯结构^[5]. 糖是一类天然含有多羟基的小分子物质, 来源广泛, 价格低廉, 是一种被广泛应用的生物基环

境友好原料, 因而基于糖基的小分子引发剂在脂肪族聚酯方面的制备仍具有较大的研究前景.

D-葡萄糖酸- δ -内酯(glucosactone, GDL)是一种多羟基的生物基小分子. 最初GDL主要用作豆类蛋白质凝固剂, 俗称“内酯”, 广泛应用于药品及食品制造^[6]. GDL作为内酯单体是非常独特的, 首先, 它具有天然可再生的生物基来源, 价格低廉, 方便制取, 其上游产品为葡萄糖; 其次, GDL的单体结构上具有能够引发开环聚合的羟基, 功能等同于苯甲醇等石油基引发剂, 相对于其他单羟基的引发剂, GDL在性能上更具有优势, 如多羟基同时引发聚合、适宜的降解速度、优异的生物相容性等. 然而, GDL中独特的内酯结构使其在充当引发剂的过程中易发生开环反应, 因此, 本文考虑利用分子内的开环重排, 通过六元环到五元环的转化, 合成具有热力学稳定性的五元环GDL小分子作为三臂引发剂, 用于引发丙交酯及己内酯等单体的聚合反应. 考虑到金属催化剂容易残留在聚合物中, 进而会影响高分子材料在生物医药方面的应用, 因此选择无金属的有机碱

收稿日期: 2020-04-01; 修回日期: 2020-07-20.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21702025, 21978039); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(DUT20YG120).

作者简介: 刘程琳(1995-), 女, 硕士生, E-mail: 1625266002@qq.com; 宋汪泽(1986-), 男, 博士, 教授, E-mail: wzsong@dlut.edu.cn; 郑玉斌*(1960-), 男, 博士, 教授, 博士生导师, E-mail: zybwl@163.com.

1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)作为催化体系^[7-8]。

本文设计一个基于葡萄糖酸内酯的五元环、三羟基的生物基引发剂,在TBD催化作用下引发丙交酯、己内酯的开环聚合,制备一系列摩尔质量在 $5.3 \times 10^3 \sim 12.9 \times 10^3$ g/mol的聚合物,相对分子质量分布范围在1.28~1.68,通过脱保护以及聚乙二醇(PEG)后修饰偶联反应,制备两种两亲性的聚合物,然后通过自组装策略制备成粒径范围在100~200 nm的纳米载药胶束,并将其作为新型纳米药物载体材料用于疏水性药物的包载。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

吡啶:99%(阿拉丁试剂有限公司),直接使用;四氢呋喃:分析纯(广东省西陇化工股份有限公司),高纯氮气保护下,加入钠屑和二苯甲酮,回流至溶液变成蓝紫色且不褪色,常压蒸馏,密封备用;二氯甲烷:分析纯(天津市富宇精细化工有限公司),高纯氮气保护下,加入氢化钙粉末,回流12 h后常压蒸馏,密封备用;苯甲醇:分析纯(阿拉丁试剂有限公司),高纯氮气保护下,加入氢化钙粉末,回流12 h后常压蒸馏,密封备用; ϵ -己内酯(ϵ -CL):99%(Sigma-Aldrich),高纯氮气保护下,加入氢化钙粉末,回流12 h后常压蒸馏,密封备用;左旋丙交酯(L-LA):98%(安耐吉试剂有限公司),在乙酸乙酯中重结晶两次,干燥至恒重备用;1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯(TBD):98%(Sigma-Aldrich),直接使用;阿霉素盐酸盐(DOX·HCl):98%(安耐吉试剂有限公司),将DOX·HCl(100 mg)溶解在去离子水(50 mL)中,然后加入三乙胺(19 mg),用氯仿萃取3次,旋转蒸发除去氯仿和微量三乙胺,将得到的DOX游离碱避光保存使用;葡萄糖酸内酯(GDL):99%(安耐吉试剂有限公司),直接使用;三苯基氯甲烷(CPh₃Cl):99%(安耐吉试剂有限公司),直接使用;4-二甲氨基吡啶(DMAP):98%(安耐吉试剂有限公司),直接使用;1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl):99%(安耐吉试剂有限公司),直接使用;三氟乙酸(TFA):99%(安耐吉试剂有限公司),直接使用;甲氧基聚乙二醇羧基(mPEG-COOH):(麦克林试剂有限

公司),直接使用;柱层析法所用的硅胶为分析纯(青岛高美集团)。

采用Bruker Avance II 400M核磁共振波谱仪,美国Waters公司MALDI micro MX质谱仪,美国Thermo Fisher iN10傅里叶变换显微红外光谱仪,英国马尔文公司ZS90纳米粒度及zeta电位分析仪,美国Viscotek公司凝胶色谱仪(GPC)进行单体结构表征及聚合物性能研究。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物1 将葡萄糖酸内酯(1 g, 5.6 mmol)与三苯基氯甲烷(1.87 g, 6.7 mmol)溶于10 mL吡啶中,室温搅拌12 h。用1 mol/L盐酸中和过量的吡啶,并用乙酸乙酯萃取,有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压旋转蒸发除去溶剂,粗产物用硅胶柱色谱提纯(洗脱剂V(乙酸乙酯):V(石油醚)=3:1)得到白色固体1.2 g,产率52%。¹H-NMR(400 Hz, DMSO): δ =7.53~7.21(m, 15H), 5.94(d, J =4.3 Hz, 1H), 5.50(dd, J =13.1, 4.9 Hz, 2H), 4.34~4.22(m, 1H), 4.09~3.68(m, 1H), 3.56(ddd, J =16.2, 13.0, 8.2 Hz, 2H), 3.28(t, J =10.7 Hz, 1H), 3.16(dd, J =10.3, 5.5 Hz, 1H)。¹³C NMR(400 Hz, DMSO): δ =172.2, 144.0, 128.7, 128.3, 127.5, 86.3, 79.9, 74.9, 72.1, 68.8, 63.5。

1.2.2 五元环三臂引发剂 手套箱中,向干燥的10 mL反应瓶中加入化合物1(500 mg, 1.2 mmol)的四氢呋喃溶液(2 mol/L),然后加入DMAP(7.3 mg, 0.06 mmol),60 °C下搅拌24 h。旋转蒸发除去溶剂,粗产物用硅胶柱色谱提纯(洗脱剂V(乙酸乙酯):V(石油醚)=3:1)得到白色固体270 mg,产率54%。¹H-NMR(400 Hz, DMSO): δ =7.48~7.18(m, 15H), 6.23(d, J =5.5 Hz, 1H), 5.6(d, J =4.5 Hz, 1H), 5.33(d, J =6.2 Hz, 1H), 4.46(dd, J =7.1, 4.8 Hz, 1H), 4.17(dd, J =8.5, 4.4 Hz, 1H), 4.03(dd, J =5.2, 3.8 Hz, 1H), 4.00(m, 1H), 3.13(dd, J =9.6, 4.5 Hz, 2H)。¹³C NMR(100 Hz, DMSO): δ =175.9, 144.4, 128.8, 128.2, 127.4, 86.2, 80.6, 73.6, 73.0, 68.2, 66.0。

1.2.3 三臂聚丙交酯(聚己内酯)的制备 手套箱中,向干燥的10 mL反应瓶中加入预定量的左旋丙交酯(L-LA)或己内酯(ϵ -CL)的二氯甲烷溶

液(2 mol/L). 然后加入预定量的五元环三臂引发剂, 迅速加入催化剂 TBD(单体的 5% 物质的量比), 常温常压下反应 12 h, 加入过量的苯甲酸终止. 所得产物用甲醇沉降, 反复洗涤除去未反应的单体以及催化剂, 真空烘箱干燥至恒重, 所得聚合物用 GPC 及核磁进行结构表征.

1.2.4 脱保护三臂聚丙交酯(聚己内酯)的制备 向干燥的 10 mL 反应瓶中加入预定量的聚合物的二氯甲烷溶液(0.1 mol/L), 依次加入三氟乙酸(2 mL)、 H_2O (0.5 mL), 室温搅拌 5 min. 旋转蒸发除去溶剂, 得到的固体用乙醚反复洗涤, 除去水解产生的三苯基甲烷, 真空烘箱干燥至恒重. 所得的脱保护产物用核磁进行结构表征.

1.2.5 两亲性三臂聚丙交酯(聚己内酯)的制备 向干燥的 10 mL 反应瓶中加入预定量的脱三苯基保护的聚合物的二氯甲烷溶液(0.10 mmol, 0.5 mol/L), 依次加入甲氧基聚乙二醇羧酸(摩尔质量为 2 000 g/mol, 0.10 mmol), EDC · HCl(0.12 mmol), DMAP(0.06 mmol), 室温搅拌 12 h. 旋转蒸发除去溶剂, 得到的固体用 H_2O 反复洗涤, 除去未反应的单体及催化剂, 真空烘箱干燥至恒重, 所得的两亲性聚合物用核磁进行结构表征.

1.2.6 纳米载药胶束的制备 将 200 μL 两亲性聚合物的 DMSO 溶液(20 mg/mL) 逐滴滴进 1 mL 高速搅拌去离子水中, 自组装成聚合物胶束. 通过纳米粒度仪对所得纳米粒的粒径进行表征. 将 150 μL 两亲性聚合物的 DMSO 溶液(20 mg/mL) 以及 50 μL DOX 的 DMSO 溶液(20 mg/mL) 混合均匀, 逐滴滴进 1 mL 高速搅拌去离子水中, 实现疏水性药物的包载. 通过纳米粒度仪对所得纳米粒的粒径进行表征.

2 结果与讨论

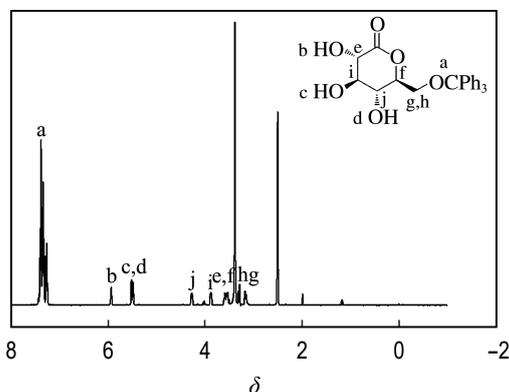
2.1 三臂引发剂的制备及结构表征

伯羟基是内酯开环聚合最常用的引发剂之一, 葡萄糖酸内酯结构具有 4 个羟基, 其中有 3 个为仲羟基, 1 个为伯羟基. 为了避免伯羟基参与开环反应, 首先将伯羟基进行保护, 综合考虑保护基的稳定性、后期脱除的难易程度以及对聚合反应的影响, 选择三苯基氯甲烷对伯羟基进行保护(图 1). 如图 1(b)所示, 化学位移 7 以上出现苯环上氢的特征信号峰, 而在 4.90 处伯羟基的信号峰消

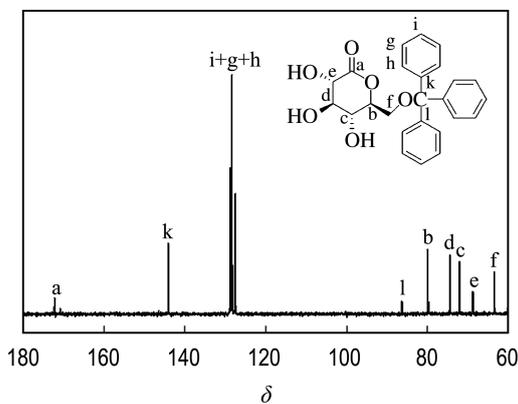
失, 且苯环特征峰与 3 个仲羟基的积分面积比满足 15 : 3, 表明 GDL 上伯羟基成功被三苯基氯甲烷保护, 得到含有 3 个仲羟基的化合物 1. 化合物 1 中的内酯结构在催化剂的作用下引发丙交酯、己内酯等单体结构进行开环聚合时易参与反应, 因此, 不能直接作为引发剂使用. 从热力学的角度来讲, 只有当吉布斯自由能 $\Delta G < 0$ 开环聚合反应才能发生. 五元内酯单体的环张力小, 热力学稳定性高, 只有在 -40 $^{\circ}C$ 的超低温环境下才能进行开环^[9-10]. 因此, 将六元环转化为五元环是得到结构稳定的多羟基引发剂的必要策略. 因此, 采用 DMAP 催化剂, 对化合物 1 进行开环以及分子内重排, 得到五元环三臂引发剂. 通过一维核磁和二



(a) 合成路线



(b) 1H -NMR



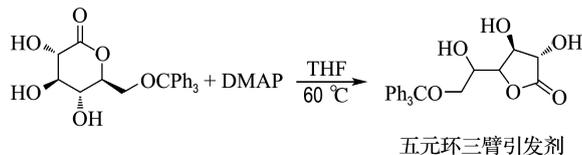
(c) ^{13}C NMR

图 1 化合物 1 的合成路线及结构表征

Fig. 1 The synthetic route and structure characterization of Compound 1

维核磁 (COSY、HMBC、HSQC)、质谱以及红外对重排后产物进行准确的结构表征,重排后单体摩尔质量不变(摩尔质量 420.5 g/mol),单体环

上仍然存在苯基和羟基,且二者比例不变,但羰基特征峰发生些许位移,这说明化合物 1 已经成功重排得到五元环三臂引发剂(图 2)。



(a) 合成路线

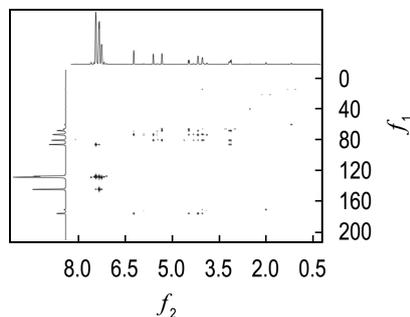
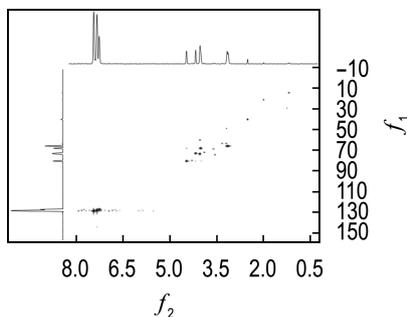
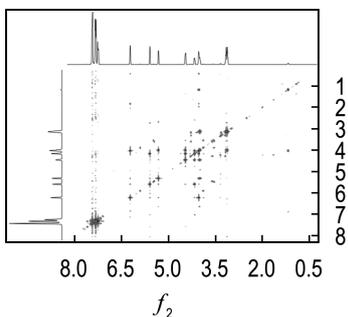
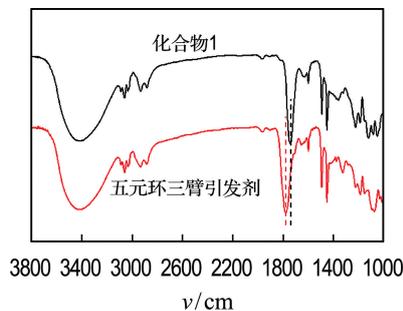
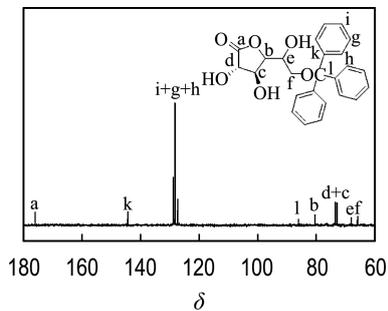
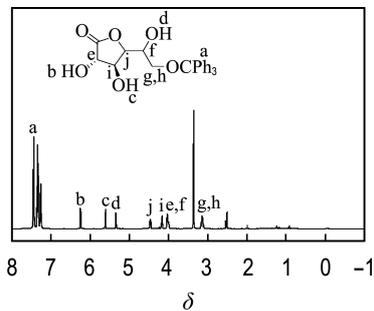


图 2 五元环三臂引发剂的合成路线及结构表征

Fig. 2 The synthetic route and structure characterization of five-membered ring three-arm initiator

2.2 三臂聚合物的制备及结构表征

以五元环葡萄糖酸内酯作为三臂引发剂,非金属有机碱 TBD 作为催化剂,通过引发 L-LA 或 ϵ -CL 开环聚合制备聚乳酸或聚己内酯。TBD 是一种有机非金属类催化剂,避免了使用金属催化剂导致的细胞毒性的问题,且聚合条件更加温和,加入催化量即可在短时间内得到高转化率、高相对分子质量及窄分布的聚合物^[11]。引发剂单体上羟基的个数决定了最终聚合物的臂数,单体和羟基的投料比决定了产物的总相对分子质量,因此可以通过调控单体和羟基的投料比来实现三臂聚酯的可控合成。首先通过改变加入的单体 L-LA 与三臂引发剂的物质的量比得到不同相对分子质

量的聚丙交酯。如图 3 所示,特征峰 a($\delta=5.18\sim 5.23$)和 b($\delta=1.45\sim 1.57$)分别对应聚乳酸的次甲基氢(—CH)和甲基氢(—CH₃)特征峰,c($\delta=4.20$)对应于末端羟基相邻的次甲基氢(—CH)的特征峰。可以发现,引发剂的苯基特征峰 e($\delta=7.33$)与活性末端的特征峰 c($\delta=4.20$)的比例始终为 15 : 3,这与引发剂单体结构的特征峰比例相同,证明了引发剂的 3 个羟基均参与聚合反应。此外,还可以通过 LA 特征峰 a($\delta=5.18\sim 5.23$)积分面积与引发剂特征峰 e($\delta=7.33$)积分面积的比值计算得出总重复单元数,从而得到聚合物相对分子质量;通过 LA 特征峰积分面积 a($\delta=5.18\sim 5.23$)与活性末端 c($\delta=4.20$)特征峰积分

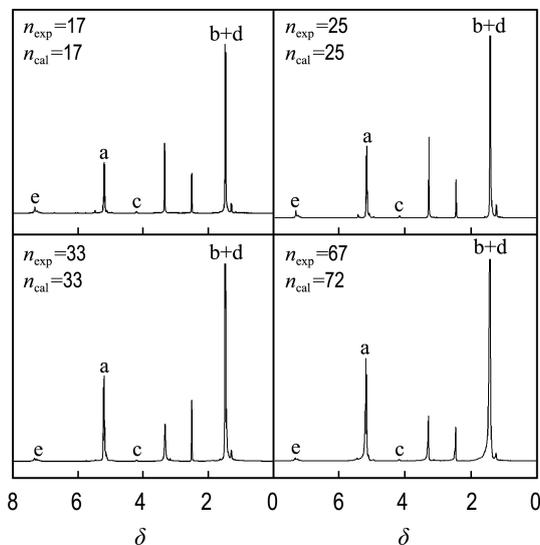
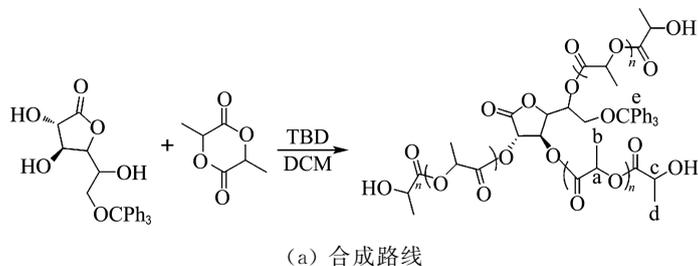


图 3 不同聚合度的三臂聚丙交酯的合成路线及结构表征

Fig. 3 The synthetic route and structure characterization of three-arm PLA with different polymerization degrees

面积的比值计算得到每条侧链的单体重复单元数,从而得到单臂相对分子质量.结果显示,TBD可以催化内酯单体的可控聚合,核磁计算所得的聚合度与预期聚合度基本一致.

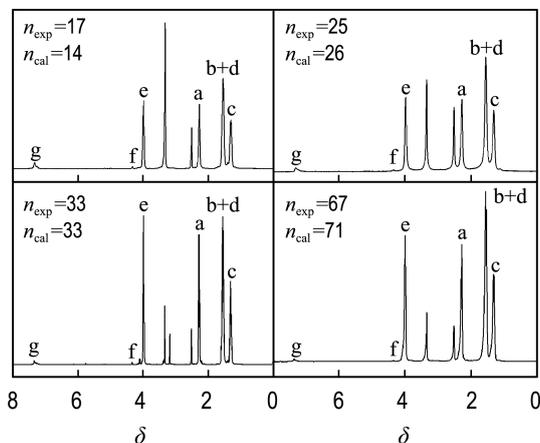
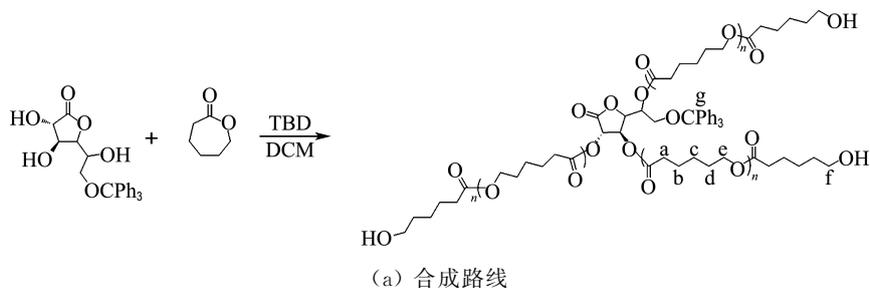
随后,通过改变加入的单体 ϵ -CL 与三臂引发剂的物质的量比得到不同相对分子质量的聚己内酯,且均属于可控聚合.三臂聚己内酯的核磁谱图如图 4 所示,特征峰 a($\delta = 2.27$)和 b、d($\delta = 1.54$),c($\delta = 1.31$),e($\delta = 3.98$)分别对应聚乳酸的亚甲基氢($-\text{CH}_2$)特征峰,f($\delta = 4.31$)对应与末端羟基相邻的亚甲基氢($-\text{CH}_2$)的特征峰,g($\delta = 7.33$)对应引发剂的苯基特征峰.当聚己内酯的摩尔质量较低时,引发剂的苯基特征峰 g($\delta = 7.33$)比较明显,当聚己内酯的摩尔质量较高时,引发剂的苯基特征峰减弱,组分含量随着 ϵ -CL 单体物质的量比的增加而减少,这表明三臂引发剂成功参与反应.此外,还可以通过两个特征峰积分面积的比值计算得出总重复单元数和每条侧链的单体重复单元数,从而得到聚合物总摩尔质量和

单臂摩尔质量.

GPC 测试表征了三臂聚乳酸(聚己内酯)的摩尔质量及摩尔质量分布,图 5 为三臂引发剂引发的 LA 或 ϵ -CL 的 GPC 谱图.可以看出不同单臂摩尔质量聚合物的 GPC 曲线均为对称的单峰分布,且随着单体与羟基投料比的增大,GPC 曲线向高摩尔质量方向移动. $^1\text{H-NMR}$ 和 GPC 测试结果表明,在 TBD 的催化作用下成功合成了生物基单体引发的三臂聚乳酸(聚己内酯).此外,通过 GPC 得到聚合物的摩尔质量及分布,结果如表 1 所示.

2.3 两亲性聚合物的制备及表征

两亲性聚合物是指分子链中同时含有亲水段和疏水段的聚合物^[12],在一定条件下,两亲性聚合物可以自组装成纳米级胶束,被广泛应用于药物载体的设计中.常见的亲水性聚合物包括聚丙烯酸、聚乙烯醇、聚乙二醇等,其中聚乙二醇及其衍生物应用最为广泛,这主要归因于聚乙二醇良好的生物相容性、低毒性、低免疫原性以及较长的



(b) 结构表征

图 4 不同聚合度的三臂聚己内酯的合成路线及结构表征

Fig. 4 The synthetic route and structure characterization of three-arm PCL with different polymerization degrees

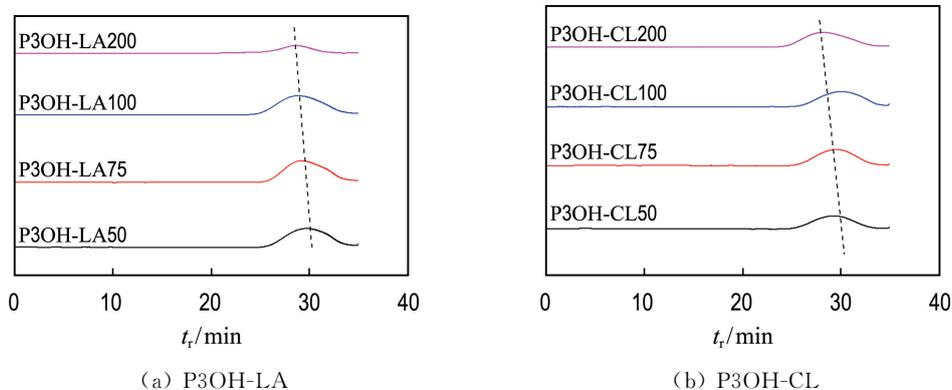


图 5 不同相对分子质量的三臂聚合物的 GPC 图

Fig. 5 GPC traces of three-arm polymer with different relative molecular mass

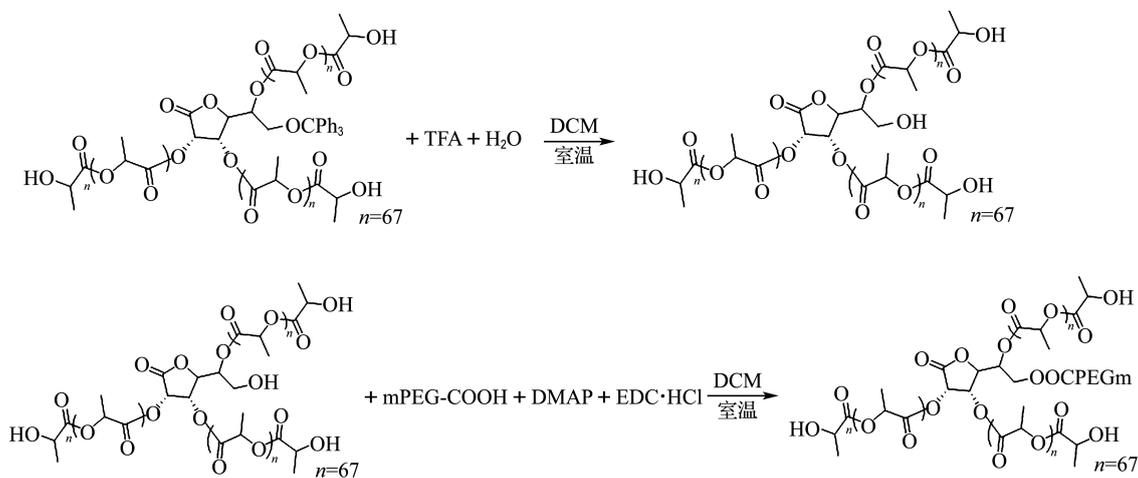
表 1 三臂聚合物的摩尔质量及分布

Tab. 1 Molar mass and its distribution of three-arm polymers

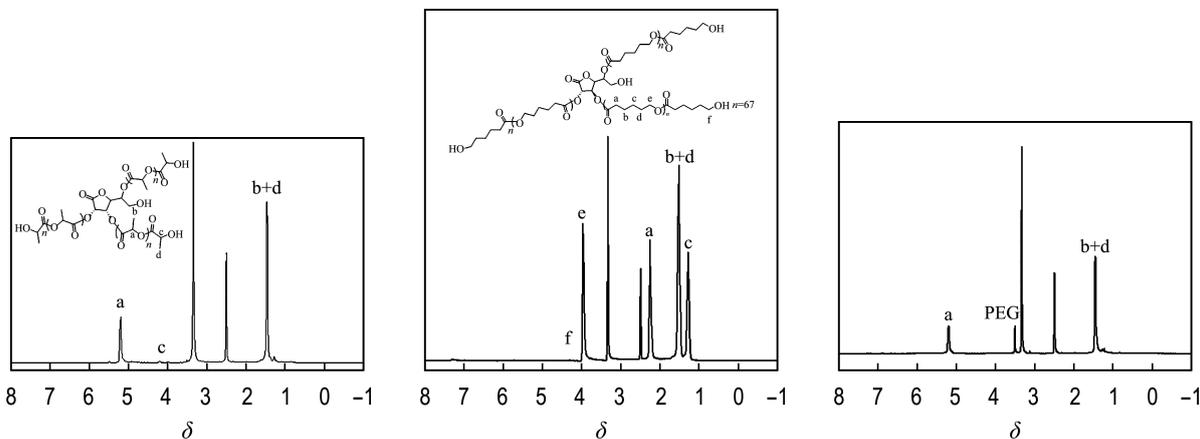
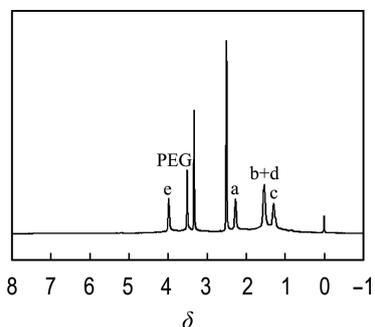
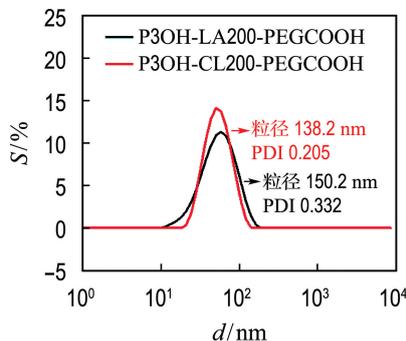
编号	$n(M)/n(OH)$	$M_{n,exp}/(10^3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1})$	$M_{n,NMR}/(10^3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1})$	$M_{n,GPC}/(10^3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1})$	$M_{w,GPC}/(10^3 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1})$	PDI
P3OH-LA50	50/1	4.0	4.6	5.3	6.8	1.28
P3OH-LA75	75/1	5.8	5.9	5.9	8.4	1.40
P3OH-LA100	100/1	7.6	7.5	9.5	14.0	1.47
P3OH-LA200	200/1	14.8	16.1	12.9	17.0	1.31
P3OH-CL50	50/1	6.1	5.0	7.5	11.6	1.54
P3OH-CL75	75/1	9.0	9.4	7.9	12.2	1.54
P3OH-CL100	100/1	11.8	11.8	8.9	15.0	1.68
P3OH-CL200	200/1	23.2	24.8	10.7	18.6	1.68

体内循环时间^[13-15]. 聚酯是一类可生物降解的疏水性材料, 因此, 本文基于上述研究的三臂聚酯, 设计了一种以聚乙二醇为亲水段, 三臂聚酯为疏水段的两亲性嵌段共聚物, 并通过自组装策略制

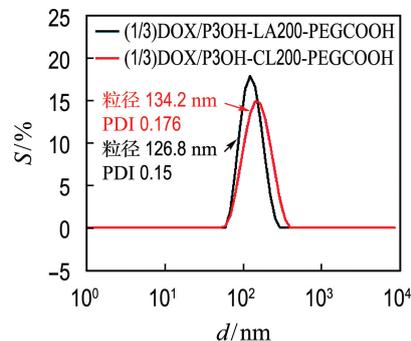
备了一系列纳米级胶束, 用于疏水性药物的包载. 首先对三臂聚酯上的伯羟基进行脱保护, 随后选用单甲醚聚乙二醇酸通过酯键连接到三臂聚合端羟基被成功脱保护. 如图 6(d) 及 6(e) 所示, $\delta =$



(a) 合成路线

(b) P3OH-LA200-OH 的 ¹H-NMR(c) P3OH-CL200-OH 的 ¹H-NMR(d) P3OH-LA200-PEGCOOH 的 ¹H-NMR(e) P3OH-CL200-PEGCOOH 的 ¹H-NMR

(f) 两亲性聚合物的胶束粒径



(g) 两亲性聚合物和 DOX 共沉降后载药胶束的粒径

图 6 两亲性聚合物的制备及粒径表征

Fig. 6 Preparation and particle size characterization of the amphiphilic polymers

3.5 附近出现聚乙二醇的亚甲基($-\text{CH}_2$)特征峰,证明亲水段聚乙二醇被成功偶联到三臂聚合物链端,两亲性三臂聚合物被成功制备.由于两亲性聚合物在水中可通过自组装策略形成稳定的外层亲水、内层疏水的核-壳结构,具有临界胶束浓度低^[16]、胶束粒径小^[17]、稳定性好等优势,且其疏水内核能够包载阿霉素(DOX)等疏水性药物,因此,常被用作疏水性药物载体被广泛应用.如图6(f)及6(g)所示,P3OH-LA200与P3OH-CL200均可形成窄分布、粒径在100~200 nm的胶束结构,通过对与DOX的共沉降制备的纳米药物进行粒径表征,结果显示,在三臂聚合物与DOX的质量比为3:1的条件下,在水溶液中可以稳定地形成粒径在100~150 nm的纳米胶束,粒径较小,分布较窄,适用于纳米药物体系.

3 结 语

本文以葡萄糖酸内酯为原料成功合成了生物基三臂引发剂.核磁以及质谱表明该引发剂为稳定的五元环结构,并且具有3个引发活性位点.在有机碱催化剂TBD的作用下,该引发剂成功引发左旋丙交酯、己内酯进行开环聚合,得到生物基三臂聚酯.值得一提的是,通过引入亲水性链段结构聚乙二醇,成功将疏水性三臂聚合物转化为两亲性聚合物,该两亲性聚合物能够在水中自组装成粒径在100~200 nm的纳米胶束进行疏水药物的包载.

参 考 文 献:

[1] 魏梅红,陈登龙,李敏.聚己内酯在生物医学领域的应用研究进展[J].中华生物医学工程杂志,2008,14(2):160-162.
WEI Meihong, CHEN Denglong, LI Min. Research progress of application of polycaprolactone in biomedical field [J]. **Chinese Journal of Biomedical Engineering**, 2008, 14(2): 160-162. (in Chinese)

[2] VERT M, SCHWACH G, ENGEL R, *et al.* Something new in the field of PLA/GA bioresorbable polymers? [J]. **Journal of Controlled Release**, 1998, 53(1/2/3): 85-92.

[3] 李孝红,袁明龙,熊成东,等.聚乳酸及其共聚物的合成和在生物医学上的应用[J].高分子通报,1999(1):24-32.
LI Xiaohong, YUAN Minglong, XIONG

Chengdong, *et al.* Advance of preparation and application of polylactide and its copolymers [J]. **Polymer Bulletin**, 1999(1): 24-32. (in Chinese)

[4] CHEN Wei, MENG Fenghua, CHENG Ru, *et al.* pH-Sensitive degradable polymersomes for triggered release of anticancer drugs: a comparative study with micelles [J]. **Journal of Controlled Release**, 2010, 142(1): 40-46.

[5] ZHANG Hongxia, YANG Li, ZHANG Chunqing, *et al.* Synthesis of dendrigraft star-comb polybutadienes by anionic polymerization and grafting-onto methodology [J]. **Macromolecules**, 2009, 42(14): 5073-5079.

[6] 岳振峰,吴晖. D-葡萄糖酸- δ -内酯在食品工业中的应用[J].食品科技,1998(6):28-29.
YUE Zhenfeng, WU Hui. Application of D-glucono- δ -lactone in food industry [J]. **Food Science and Technology**, 1998(6): 28-29. (in Chinese)

[7] PRATT R C, LOHMEIJER B G, LONG Da, *et al.* Triazabicyclodecene: a simple bifunctional organocatalyst for acyl transfer and ring-opening polymerization of cyclic esters [J]. **Journal of the American Chemical Society**, 2006, 128(14): 4556-4557.

[8] COREY E J, MICHAEL J G. Enantioselective synthesis of α -amino nitriles from N-benzhydryl imines and HCN with a chiral bicyclic guanidine as catalyst [J]. **Organic Letters**, 1999, 1(1): 157-160.

[9] HONG Miao, CHEN E Y X. Completely recyclable biopolymers with linear and cyclic topologies via ring-opening polymerization of γ -butyrolactone [J]. **Nature Chemistry**, 2016, 8(1): 42-49.

[10] WANG Xiaowei, ZHANG Wenbin. Protein catenation enhances both the stability and activity of folded structural domains [J]. **Angewandte Chemie International Edition**, 2017, 56: 13985-13989.

[11] COULEMBIER O, MOINS S, JEAN-MARIE R, *et al.* Thermal degradation of poly(L-lactide): Accelerating effect of residual DBU-based organic catalysts [J]. **Polymer Degradation and Stability**, 2011, 96(5): 739-744.

[12] JI Xiaofan, DONG Shengyi, WEI Peifa, *et al.* A novel diblock copolymer with a supramolecular polymer block and a traditional polymer block: preparation, controllable self-assembly in water, and application in controlled release [J]. **Advanced**

- Materials (Deerfield Beach, Fla.)**, 2013, **25**(40): 5725-5729.
- [13] ZHANG Xichen, JACKSON J K, HELEN M B. Development of amphiphilic diblock copolymers as micellar carriers of taxol [J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 1996, **132**(1/2): 195-206.
- [14] KUMAR N, RAVIKUMAR M N, DOMB A J. Biodegradable block copolymers [J]. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 2001, **53**(1): 23-44.
- [15] MENG F, ZHONG Z, FEIJEN J. Stimuli-responsive polymersomes for programmed drug delivery [J]. **Biomacromolecules**, 2009, **10**(2): 197-209.
- [16] RAPOPORT N. Physical stimuli-responsive polymeric micelles for anticancer drug delivery [J]. **Progress in Polymer Science**, 2007, **32**(8/9): 962-990.
- [17] ZHENG X, KAN B, GOU M, *et al.* Preparation of MPEG-PLA nanoparticle for honokiol delivery in vitro [J]. **International Journal of Pharmaceutics**, 2010, **386**(1/2): 262-267.

Study of aliphatic polyesters initiated by selective rearrangement of hydroxyl groups in glucosactone

LIU Chenglin, SONG Wangze, ZHENG Yubin*

(School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China)

Abstract: Five-member-ring, three-hydroxyl-group initiators were successfully synthesized via the intramolecular ring-open rearrangement of the primary-hydroxyl-group-protected glucosactone. Such initiator is a kind of carbohydrate-based compound originated from the glucose with three secondary hydroxyl groups. Three-arm polylactic acid (PLA) and polycaprolactone (PCL) with various relative molecular mass were prepared with organic alkali 1, 5, 7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-ene (TBD) as the catalyst via the controlled polymerization method by varying the feeding ratios of the monomers as lactide and caprolactone to the hydroxyl group. A series of amphiphilic three-arm polyester were prepared by the conjugation of polyethylene glycol (PEG) at the end of the chain, then post functionalization for the drug encapsulation study. NMR, MS, FT-IR were used to fully characterize the structure of the bio-based initiators. GPC and NMR were used to characterize the obtained three-arm polyesters. Nano particle size meter was used to test the particle size of the self-assembled micelles. Results indicate that the bio-based three-arm initiators are stable five-member-ring initiators. The relative molecular mass of the three-arm amphiphilic polyester is controlled and narrow. The polymer can be self-assembled to micelles with the particle size of 100-200 nm. Hydrophobic drug could be successfully encapsulated into the micelles formed by such amphiphilic polymers.

Key words: glucosactone; biomass; ring-open polymerization; amphiphilic polymer; drug encapsulation