



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105906664 A

(43)申请公布日 2016.08.31

(21)申请号 201610073376.4

(22)申请日 2016.02.02

(71)申请人 北京大学口腔医院

地址 100081 北京市海淀区中关村南大街
22号

(72)发明人 徐永祥 林红 袁慎坡 韩建民

(74)专利代理机构 北京权泰知识产权代理事务
所(普通合伙) 11460

代理人 杨勇

(51)Int.Cl.

C07F 9/54(2006.01)

A61K 6/083(2006.01)

C08F 30/02(2006.01)

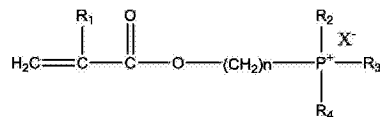
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

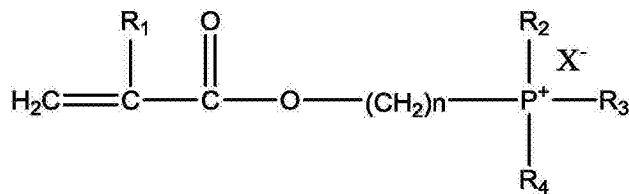
季膦盐型抗菌单体及其制备方法

(57)摘要

本发明涉及下式的季膦盐型抗菌单体及其制备方法。该单体的一端为抗菌基团——季膦盐基团,另一端为可聚合基团——丙烯酸酯基团,中间链段为烷基链段。可聚合基团使得该单体可以通过化学反应的方式链接至牙科修复材料上,赋予其长期抗菌性能。本发明还涉及采用该季膦盐抗菌单体作为聚合单体聚合而成的聚合物材料,以及包含该聚合物材料的牙科修复材料。



1. 一种季磷盐抗菌单体,其结构通式如下:



该结构中一端为抗菌基团——季磷盐基团,另一端为可聚合基团——丙烯酸酯基团,中间链段为烷基链段。

2. 根据权利要求1的季磷盐抗菌单体,其特征在于,R₁选自氢和烷基,优选C₁至C₆的直链或支化烷基,更优选甲基。

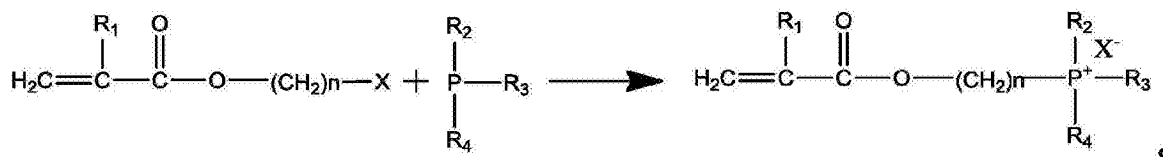
3. 根据权利要求1的季磷盐抗菌单体,其特征在于,R₂、R₃、R₄为相同的基团或不同的基团。

4. 根据权利要求1的季磷盐抗菌单体,其特征在于,R₂、R₃、R₄彼此独立地选自氢、烷基和苄基,优选C₁至C₆的直链或支化烷基,更优选正丁基。

5. 根据权利要求1的季磷盐抗菌单体,其特征在于,X选自Cl、Br和I,优选Cl和Br,更优选Br。

6. 根据权利要求1的季磷盐抗菌单体,其特征在于,n=2~16,优选n=6~14,更优选n=8~12。

7. 权利要求1至6之一的季磷盐抗菌单体的制备方法,其特征在于使多烷基磷与丙烯酸卤代酯在惰性气体保护下反应,反应式如下:



8. 根据权利要求7的制备方法,其特征在于,在装有温度计、搅拌器的四口瓶中加入溶剂、多烷基磷、丙烯酸卤代酯,在惰性气体保护下加热至回流;将反应物用溶剂例如醚类溶解分散,然后结晶和重结晶,得产物;其中多烷基磷和丙烯酸卤代酯的用量摩尔比为1:0.8~1.2,优选1:1。

9. 一种聚合物材料,其采用权利要求1至6之一的季磷盐抗菌单体作为聚合单体聚合而成。

10. 一种牙科修复材料,其包含权利要求9的聚合物材料。

季磷盐型抗菌单体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于牙科修复材料的季磷盐型抗菌单体及其制备方法。本发明还涉及采用该季磷盐抗菌单体作为聚合单体聚合而成的聚合物材料,以及包含该聚合物材料的牙科修复材料。

背景技术

[0002] 高分子材料以其良好的化学性能、物理机械性能、生物相容性以及易操作性等在口腔医学中得到了广泛的应用。其中,复合树脂、粘接剂和基托等广泛应用于龋病预防、修复牙体牙列缺损和改善牙齿颜色和外观。但是,固化后的树脂基口腔材料中无法避免内部含少量未聚合的单体,残余单体的挥发或溶出致使材料表面粗糙,有微孔。因此,树脂基口腔材料同其它修复材料相比,更易被细菌感染,导致修复失败,甚至发生其他口腔疾病如义齿性口腔炎等。

[0003] 改善树脂基口腔材料的抗菌性能一直是学者研究的重点,通过在材料中引入抗菌物质从而使粘附的细菌失活,可防止细菌感染。目前抗菌物质主要分为三类:抗菌药物、无机抗菌剂和有机抗菌剂。

[0004] 例如,中国专利CN103285028记载了采用醋酸氯己定、葡萄糖酸氯己定、聚六亚甲基胍或苯扎溴铵等抗菌药物。但是,抗菌药物的溶出使材料的结构受到破坏,导致化学性能、物理机械性能显著下降,而且抗菌药物的溶出具有“突释效应”,抗菌持久性不足。

[0005] 无机抗菌剂主要为金属及其化合物,其中银系抗菌剂如载银沸石以其良好的抗菌性能和生物安全性广泛用于口腔医学的组织调节剂、丙烯酸树脂和漱口水等。通过与活性基团如巯基键合或置换金属离子辅基等方式使微生物的生命活性物质失活而起抗菌作用。据中国专利CN1977787记载,通过添加纳米银,对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、白色念珠球菌等抗菌率均超过99%。中国专利CN101239024同样在粘结剂中添加了纳米银起到抗菌效果。但是,载银无机抗菌剂分散性较差,难以均匀加入口腔材料中,色泽稳定性也有待进一步提高。而且也有研究表明,虽然含银硅铝酸盐对口腔常见细菌有良好的抗菌效果,但是加入树脂材料中后并没有表现出良好的抗菌性能。

[0006] 含氮阳离子型有机抗菌剂如烷基季铵盐、吡啶盐和咪唑盐等具有广谱的抗菌功能,主要是与细菌和霉菌的细胞膜表面的阴离子相结合,或与巯基反应,破坏蛋白质和细胞膜的合成系统,从而抑制细菌和霉菌的繁殖。此类抗菌剂的特点是物理抗菌,具有持久性和可恢复性等优点。中国专利CN102807510中制备的抗菌性甲基丙烯酸酯单体,含有季铵盐结构和氨基甲酸酯结构,可以作为牙科修复材料中的抗菌组分。该单体具有甲基丙烯酸酯基团和季铵盐结构,因此该单体不仅本身具有抗菌活性,也可以赋予与其它单体共聚时聚产物以抗菌性。中国专利CN101199449公开了一类季铵盐型抗菌单体在牙科抗菌修复材料的应用,是将一类季铵盐型抗菌单体键接至牙科树脂基材料中,赋予牙科树脂基材料以抗菌性能。其结构通式中一端为单体双酚A-甲基丙烯酸缩水甘油酯、氨基甲酸酯双甲基丙烯酸酯或稀释单体双甲基丙烯酸二缩三乙二醇酯分子结构中共同的聚合基团-甲基丙烯酸酯

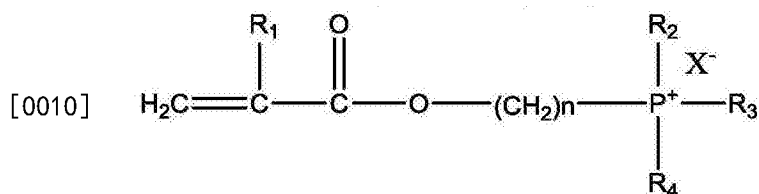
基团,另一端为具有抗菌作用的功能基团,包括荷正电的N⁺和位于侧链的苯环、间氯苯环或长链烷基,如甲基丙烯酰氧乙基-苄基-二甲基氯化铵,甲基丙烯酰氧乙基-正十六烷基-二甲基氯化铵等。但也有研究发现有些细菌对氮阳离子型有机抗菌剂具有抗药性。

[0007] 除了季铵盐有机抗菌剂外,季磷盐也是抗菌剂研究的新方向之一。从化学结构来看,磷原子比氮原子的离子半径大、极化作用强,使得季磷盐更容易吸附带负电荷的菌体,同时由于磷元素在元素周期表中位于氮元素的下方,磷比氮有更弱的电负性。此外,季磷盐分子结构比较稳定,与一般的氧化剂和还原剂以及酸、碱都不易发生反应,可在pH=2~12的酸碱度范围内使用,而季铵盐只有在pH=9左右时效果才最佳。然而,相对于季铵盐,季磷盐的研究目前还处于起步阶段。

发明内容

[0008] 本发明的目的是克服现有技术的缺陷,提供一种用于牙科修复材料的季磷盐抗菌单体及其制备方法。

[0009] 一方面,本发明提供一种季磷盐抗菌单体,其化学结构如下所示:



[0011] 该结构中一端为抗菌基团——季磷盐基团,另一端为可聚合基团——丙烯酸酯基团,中间链段为烷基链段。

[0012] 在根据本发明的季磷盐抗菌单体中,R₂、R₃、R₄可以为相同的基团也可以为不同的基团,优选相同的基团。

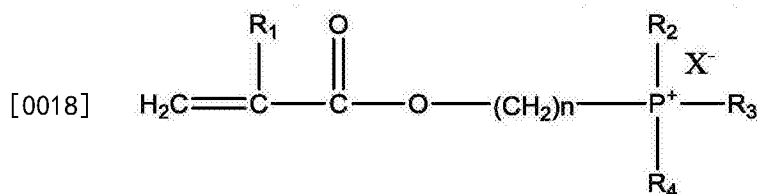
[0013] 根据本发明的季磷盐抗菌单体的一种优选实施方案,R₁选自氢和烷基,优选C₁至C₆的直链或支化烷基,更优选甲基。

[0014] 根据本发明的季磷盐抗菌单体的一种优选实施方案,R₂、R₃、R₄彼此独立地选自氢、烷基和苄基,优选C₁至C₆的直链或支化烷基,更优选正丁基。

[0015] 根据本发明的季磷盐抗菌单体的一种优选实施方案,中间烷基链段为n=2~16的烷基链段,优选n=6~14,更优选n=8~12。

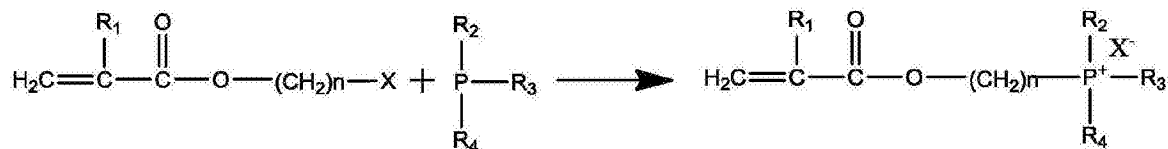
[0016] 根据本发明的季磷盐抗菌单体的一种优选实施方案,X选自Cl、Br和I,优选Cl和Br,更优选Br。

[0017] 另一方面,本发明提供一种下式的季磷盐抗菌单体的制备方法,



[0019] 该方法包括使多烷基磷与丙烯酸卤代酯在惰性气体保护下反应,反应式如下:

[0020]



[0021] 根据本发明的制备方法的一种优选实施方案,该方法包括以下步骤:在装有温度计、搅拌器的四口瓶中加入溶剂、多烷基膦、丙烯酸卤代酯,在惰性气体保护下加热至回流;将反应物用溶剂例如醚类溶解分散,然后结晶和重结晶,得产物。

[0022] 在根据本发明的制备方法中,多烷基膦和丙烯酸卤代酯的用量摩尔比可以为1:0.8~1.2,优选1:1。

[0023] 在根据本发明的制备方法中, R_2 、 R_3 、 R_4 可以为相同的基团也可以为不同的基团,优选相同的基团。

[0024] 根据本发明的制备方法的一种优选实施方案, R_2 、 R_3 、 R_4 彼此独立地选自氢、烷基和苄基,优选 C_1 至 C_6 的直链或支化烷基,更优选正丁基。

[0025] 根据本发明的制备方法的一种优选实施方案, R_1 为氢或者烷基,优选 C_1 至 C_6 的直链或支化烷基,更优选甲基。

[0026] 根据本发明的制备方法的一种优选实施方案,丙烯酸卤代酯中卤素选自Cl、Br和I,优选Cl和Br,更优选Br。

[0027] 根据本发明的制备方法的一种优选实施方案,中间烷基链段为 $n=2\sim 16$ 的烷基链段,优选 $n=6\sim 14$,更优选 $n=8\sim 12$ 。

[0028] 另一方面,本发明提供一种聚合物材料,其采用本发明的季膦盐抗菌单体作为聚合单体聚合而成。该聚合物材料可以是均聚物或者共聚物,可以包含除本发明的季膦盐抗菌单体以外的单体。该聚合物材料的制备可以采用聚合物领域的常规聚合方法。

[0029] 另一方面,本发明提供一种牙科修复材料,其包含根据本发明的聚合物材料。

[0030] 与现有技术相比,本发明的季膦盐抗菌单体具有以下优点:

[0031] 1)可以通过化学交联的方式结合到牙科材料中,不会因为在唾液中的溶出产生化学伤害以及失去抗菌活性;

[0032] 2)膦盐比铵盐的抗菌性能高2个数量级;

[0033] 3)膦盐分子结构比较稳定,可在 $\text{pH}=2\sim 12$ 的酸碱度范围内使用,而季铵盐只有在 $\text{pH}=9$ 左右时效果才最佳。

附图说明

[0034] 图1是实施例1制备的甲基丙烯酰氧十二烷基溴三丁基膦的核磁共振谱图。

具体实施方式

[0035] 以下结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明。

[0036] 实施例1 甲基丙烯酰氧十二烷基溴三丁基膦(单体1)

[0037] 1)将22g十二溴醇加入到1000ml单口烧瓶中,加入250ml二氯丙烷和16.5g的三乙胺,搅拌下滴加14.76g甲基丙烯酰氯。滴加完毕后,继续搅拌3小时。反应结束后,体系分别

用水和饱和碳酸钠以及饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,层析分离。得甲基丙烯酸十二溴醇酯19.5g,产率73%。

[0038] 2)将甲基丙烯酸十二溴醇酯7.6g加入到250ml单口烧瓶中,加入100ml乙腈和2.3g三丁基膦,回流下搅拌5小时。反应结束后,体系浓缩,层析分离。得盐3.631g,产率59.2%。

[0039] 3)核磁谱图如图1所示。

[0040] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, d_6 -DMSO): δ 0.92(t, $J=8.0\text{Hz}$, 9H), 1.26-1.29(m, 15H), 1.36-1.50(m, 15H), 1.57-1.63(m, 2H), 1.88(s, 3H), 2.16-2.24(m, 8H), 4.08(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.67(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.01(s, 1H)。

[0041] 实施例2 甲基丙烯酰氧八烷基溴三丁基膦(单体2)

[0042] 1)将20g八溴醇加入到1000ml单口烧瓶中,加入250ml二氯丙烷和17.7g的三乙胺,搅拌下滴加16.65g甲基丙烯酰氯。滴加完毕后,继续搅拌5小时。反应结束后,体系分别用水和饱和碳酸钠以及饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,层析分离。得甲基丙烯酸八溴醇酯18.4g,产率76%。

[0043] 2)将甲基丙烯酸八溴醇酯6.9g加入到250ml单口烧瓶中,加入100ml乙腈和2.4g三丁基膦,回流下搅拌3小时。反应结束后,体系浓缩,层析分离。得盐4.654g,产率62.7%。

[0044] 实施例3 甲基丙烯酰氧十烷基氯三丙基膦(单体3)

[0045] 1)将23g十氯醇加入到1000ml单口烧瓶中,加入250ml二氯丙烷和15.9g的三乙胺,搅拌下滴加18.76g甲基丙烯酰氯。滴加完毕后,继续搅拌4小时。反应结束后,体系分别用水和饱和碳酸钠以及饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,层析分离。得甲基丙烯酸十氯醇酯17.9g,产率68%。

[0046] 2)将甲基丙烯酸十氯醇酯6.5g加入到250ml单口烧瓶中,加入100ml乙腈和2.1g三丙基膦,回流下搅拌3小时。反应结束后,体系浓缩,层析分离。得盐3.724g,产率60.1%。

[0047] 实施例4 三种季膦盐单体对常见口腔致病菌的抗菌活性实验

[0048] 采用变形链球菌和白色念珠菌进行抗菌性能评价。选取这两种细菌的原因:(a)作为口腔生物膜的主要组成和致病菌,具有代表性;(b)利用这两种细菌进行材料抗菌性能评价的操作简便、技术成熟。

[0049] 以甲基丙烯酰氧十二烷基溴三丁基膦为例,抗菌单体的最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)测试过程如下:

[0050] 以脑心浸液培养基(BHI)为溶剂,配制一定浓度的抗菌单体溶液。初始浓度确定为1.0mg/ml,连续倍比稀释备用。实验菌株隔夜培养后调整菌液浓度至 1×10^7 CFU/mL。每个试管中加入抗菌单体溶液1ml、菌液100 μ l。变形链球菌培养管置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 、5% N_2 培养箱中培养24~48h。白色念珠菌培养管置于37 $^{\circ}\text{C}$ 空气培养箱中培养18~24h。试管内液体清亮的抗菌单体最低浓度为该抗菌单体的最低抑菌浓度(MIC)。接种环挑取清亮试管中的培养物,划线接种于BHI琼脂平板上,孵育48h,无细菌生长的最低抗菌单体浓度为该抗菌单体的最低杀菌浓度(MBC)。

[0051] 以目前已经商品化的甲基丙烯酰氧十二烷基溴吡啶(Methacryloyloxydodecylpyridinium bromide, MDPB)为对照,几种单体的抗菌性能如表1所示:

[0052] 表1 单体的最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)

[0053]

实验菌种	MIC (MBC) (ug/ml)			
	单体 1	单体 2	单体 3	MDPB
变形链球菌 <i>Streptococcus mutans</i> ATCC25175	1.4 (4.1)	1.6 (3.9)	2.1 (6.9)	35 (98)
白色念珠菌 <i>Candida albicans</i> ATCC60193	2.1 (7.5)	2.4 (8.8)	2.3 (10.5)	48 (98)

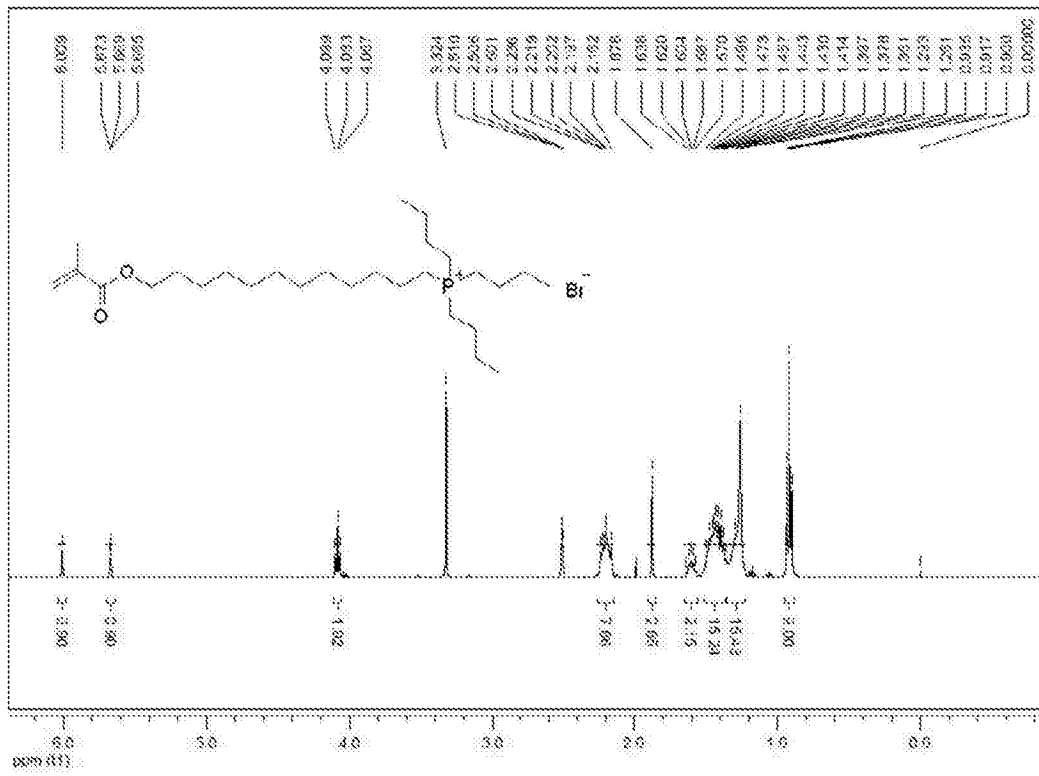


图1