



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107459505 B

(45)授权公告日 2020.05.08

(21)申请号 201710605949.8

COBG 64/06(2006.01)

(22)申请日 2017.07.24

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107459505 A

CN 106543136 A, 2017.03.29,

Steffen kühling et al..Synthesis of poly(2-ethyl-2-hydroxymethyltrimethylene carbonate).《Makromol. Chem.》.1991,第192卷第1193-1205页.

(43)申请公布日 2017.12.12

Wei Zhao et al..A New Strategy To Access Polymers with Aggregation-Induced Emission Characteristics.

(73)专利权人 华东理工大学
地址 200237 上海市徐汇区梅陇路130号

《Macromolecules》.2014,第47卷第5586-5594页.

(72)发明人 郎美东 张俊勇 张琰

审查员 刘广宇

(74)专利代理机构 上海顺华专利代理有限责任公司
公司 31203

代理人 李鸿儒

(51)Int.Cl.

C07D 319/06(2006.01)

C09K 11/06(2006.01)

COBG 64/30(2006.01)

权利要求书3页 说明书7页 附图6页

(54)发明名称

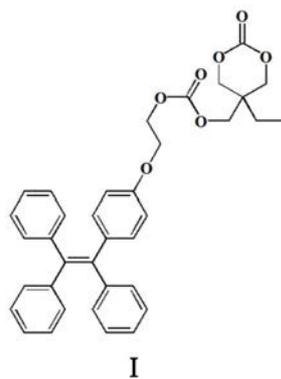
一种荧光功能化碳酸酯及其制备方法与应用、及由其制备的荧光聚碳酸酯

荧光聚碳酸酯,所述荧光聚碳酸酯作为AIE大分子,可用于制备荧光亮度可调的可降解生物探针。

(57)摘要

本发明公开了一种荧光功能化碳酸酯,其结

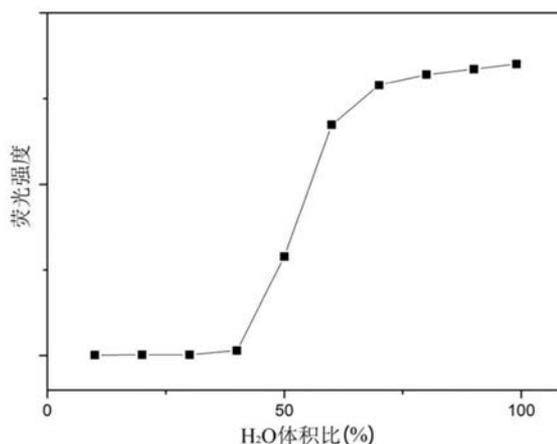
构式为下式I,



本发明

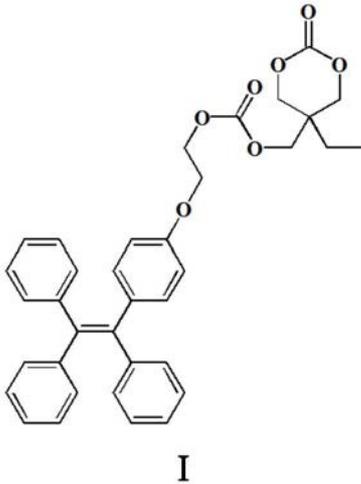
I

还公开了制备所述荧光功能化碳酸酯的方法,包括步骤:将三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯与2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇溶于丙酮中,在氟化铯的催化作用下45~56℃反应,反应完全后分离得到式I的荧光功能化碳酸酯。本发明还公开了所述荧光功能化碳酸酯在光学材料中的应用,以及由所述荧光功能化碳酸酯制备的

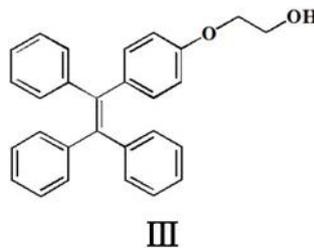
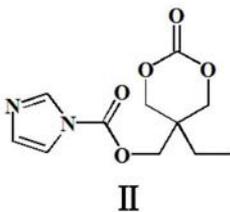


CN 107459505 B

1. 一种结构式为下列式I的荧光功能化碳酸酯，



2. 一种制备权利要求1所述的荧光功能化碳酸酯的方法，其特征在于，包括步骤：将下列式II的三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯与下列式III的2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇溶于有机溶剂中，在碱性无机盐的催化作用下45~56℃反应，反应完全后分离得到式I的荧光功能化碳酸酯；



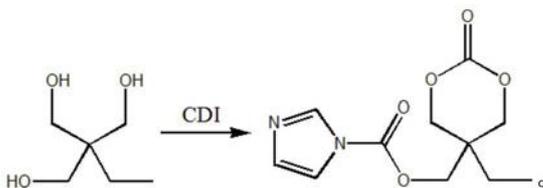
所述的碱性无机盐选自碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾和氟化铯中的一种或多种；

所述的有机溶剂为丙酮、乙腈或N,N-二甲基甲酰胺。

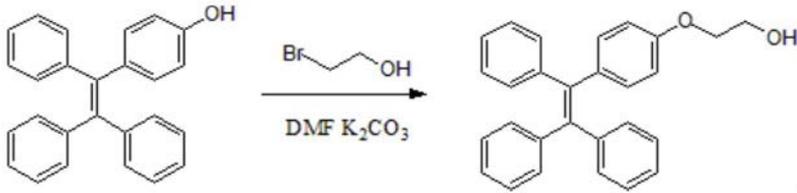
3. 根据权利要求2所述的方法，其特征在于，反应投料时，以2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇的投料量为基准，三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯的投料量为1~3g/g，碱性无机盐的投料量为20~50mg/g，有机溶剂的投料量为15~25mL/g。

4. 根据权利要求2所述的方法，其特征在于，反应完全后，分离步骤包括：待反应液冷却后加入乙醚并搅拌，过滤去除不溶物后浓缩，然后通过柱层析分离得到式I的荧光功能化碳酸酯，柱层析分离时使用的淋洗剂为乙酸乙酯-石油醚混合溶液，淋洗剂中乙酸乙酯的体积百分比为33.3%~66.7%。

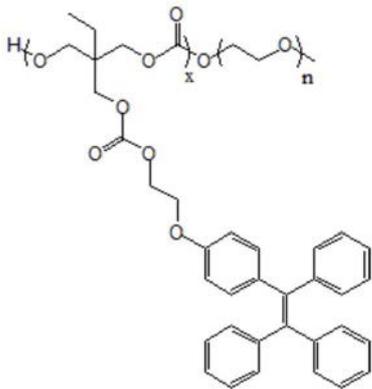
5. 根据权利要求2所述的方法，其特征在于，其还包括制备式II的三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯的步骤，具体为：在惰性气体保护下，向三羟甲基丙烷的丙酮溶液中分批加入N,N'-羰基二咪唑，继续反应完全后，过滤，用乙醚洗涤，干燥得到三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯，反应式如下：



6. 根据权利要求2所述的方法,其特征在于,其还包括制备式Ⅲ的2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇的步骤,具体为:将4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯酚溶于N,N-二甲基甲酰胺后与碳酸钾50~70℃反应4~12小时,再加入溴乙醇反应12~24小时,反应结束后分离得到2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇,反应式如下:



7. 一种结构式如下列式Ⅳ的荧光聚碳酸酯,

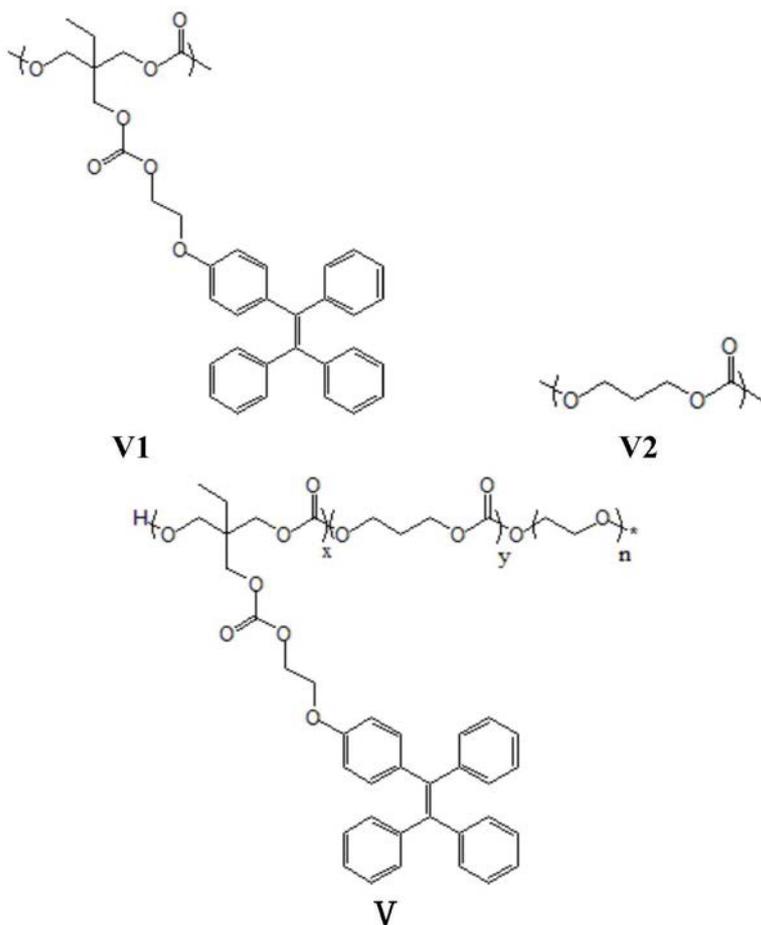


IV

式Ⅳ中, $x=5\sim 30$, $n=8\sim 136$ 。

8. 一种制备权利要求7所述的荧光聚碳酸酯的方法,其特征在于,包括步骤:在惰性气体保护下,将聚乙二醇单甲醚和权利要求1所述的荧光功能化碳酸酯溶于二氯甲烷中,在1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯的催化作用下,室温反应聚合,使用冰乙醚沉降得到所述的荧光聚碳酸酯。

9. 一种结构式如下列式Ⅴ的荧光聚碳酸酯,其包括下列式Ⅴ₁的荧光功能化碳酸酯单体单元和下列式Ⅴ₂的三亚甲基碳酸酯单体单元无规则排列形成的长链,该长链的羧基活性端与聚乙二醇单甲醚的羟基活性端连接,



式 V 中, $x=1\sim 10$, $y=10\sim 40$, $n=8\sim 136$ 。

10. 一种制备权利要求9所述的荧光聚碳酸酯的方法, 其特征在于, 包括步骤: 在惰性气体保护下, 将聚乙二醇单甲醚、三亚甲基碳酸酯和权利要求1所述的荧光功能化碳酸酯置于反应瓶中, 在 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 的催化作用下, $100\sim 130^\circ\text{C}$ 反应聚合, 使用冰乙醚沉降得到所述的荧光聚碳酸酯。

一种荧光功能化碳酸酯及其制备方法与应用、及由其制备的 荧光聚碳酸酯

技术领域

[0001] 本发明涉及聚集诱导发光材料技术领域,具体涉及一种荧光功能化碳酸酯及其制备方法与应用、及由其制备的荧光聚碳酸酯。

背景技术

[0002] 光学成像能灵敏动态地检测不同颜色的荧光信号,现在已有多种荧光材料被开发用于光学成像,如有机小分子染料、量子点等。传统的有机荧光小分子,实际应用中,需要限制荧光分子的浓度,结果是检测灵敏度难以提高。唐本忠课题组发现了一类物质在分散状态几乎不发光,而在聚集状态下荧光大大增强,即“聚集诱导发光(aggregation-induced emission,AIE)”。AIE在保留有机染料的可设计、易操作等优势的基础上,解决了有机染料信号弱的问题(Dong-Eun Lee et al.Chemical Society Reviews 2012,41,2656-2672; Mei J et al.Chemical Reviews 2015,115,11718-11940;Lavis LD et al.ACS Chemical Biology 2008,3,142-155)。

[0003] AIE发光原理兼容激发态分子内质子转移、荧光共振能量转移等探针的设计原理,很多工作集中在设计小分子AIE探针实现对细胞内多级结构的检测上。聚合物则拥有小分子难以实现的独特力学及生物性能。将聚合物与AIE小分子通过共价键连接或将AIE分子包埋,将AIE分子强而稳定荧光与聚合物优秀的物理、生物功能结合,则得到荧光亮度高,光稳定性好的荧光探针。这些AIE大分子或者聚合物AIE载体系统,检测灵敏度高,可靶向追踪,应用前景广阔。

[0004] 脂肪族聚碳酸酯(APC)物相容性优异,在生物体内最终能降解为无害的二氧化碳和二元醇。通过在环状碳酸酯单体上引入功能基团,再开环聚合,能可控制备主链或侧链带有特定官能团的聚碳酸酯,满足医学应用的多样化需求。目前已有文献报道了侧基含有氨基、羧基、不饱和碳碳键等功能性基团的碳酸酯单体,也有工作将杂原子引入碳酸酯单体的环结构中(CN101941962A;CN101544751A;K Fukushima.Biomaterials Science 2015,4,9-24;Tempelaar S et al.Chemical Society Reviews 2013,42,1312-1336)。

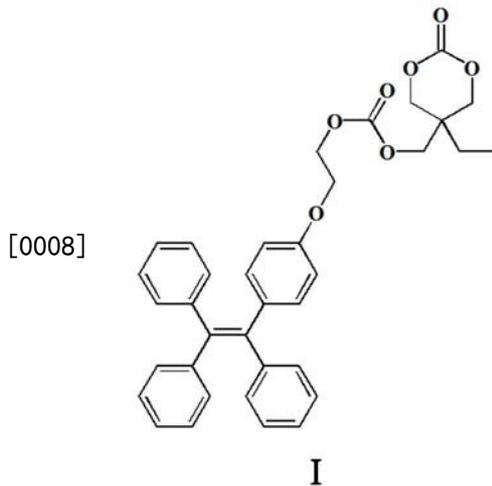
[0005] 早期的大分子AIE,多是将四苯乙烯(TPE)衍生物等通过偶联反应制备共轭大分子,或制备不可生物降解的AIE聚烯烃(CN104447582A;Dong W et al.Polymer Chemistry 2014,5,4048-4053)。将AIE强而稳定的荧光与脂肪族聚酯优秀的生物性能相结合依旧具有挑战性。

发明内容

[0006] 因此,本发明为了将AIE强而稳定的荧光与脂肪族聚酯优秀的生物性能相结合,设计合成AIE功能化六元环状碳酸酯单体,再聚合得到AIE聚碳酸酯;通过两步分子设计,控制合成AIE大分子,可进一步得到荧光亮度可调的可降解生物探针。

[0007] 本发明的第一目的在于提供一种结构式为下列式I的荧光功能化碳酸酯(四苯乙

烯-三羟甲基丙烷-碳酸酯,简称TPETC),



[0009] 所述的荧光功能化碳酸酯可通过以下方法制备:将下列式II的三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯与下列式III的2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇溶于丙酮中,在氟化铯的催化作用下45~56℃反应,反应完全后分离得到式I的荧光功能化碳酸酯:

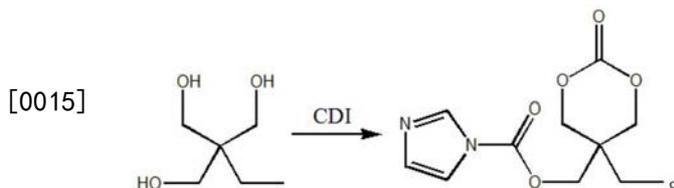


[0011] 所述的碱性无机盐选自碳酸铯、碳酸钠、碳酸钾和氟化铯中的一种或多种,优选氟化铯;所述的有机溶剂为丙酮、乙腈或N,N-二甲基甲酰胺,优选丙酮。

[0012] 较佳的,上述方法中,反应投料时,以2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇的投料量为基准,三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯的投料量为1~3g/g,碱性无机盐的投料量为20~50mg/g,有机溶剂的投料量为15~25mL/g。

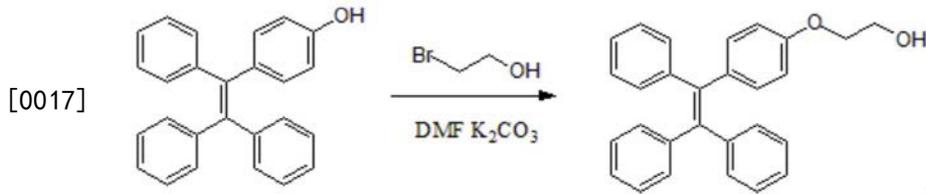
[0013] 较佳的,上述方法中,反应完全后,分离步骤包括:待反应液冷却后加入乙醚并搅拌,过滤去除不溶物后浓缩,然后通过柱层析分离得到式I的荧光功能化碳酸酯,柱层析分离时使用的淋洗剂为乙酸乙酯-石油醚混合溶液,淋洗剂中乙酸乙酯的体积百分比为33.3%~66.7%。

[0014] 较佳的,式II的三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯可通过以下步骤制备:在惰性气体保护下,向三羟甲基丙烷的丙酮溶液中分批加入N,N'-羰基二咪唑,继续反应完全后,过滤,用乙醚洗涤,干燥得到三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯,反应式如下:

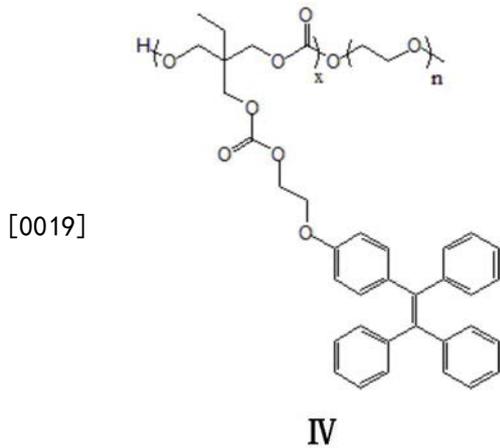


[0016] 较佳的,式III的2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇可通过以下步骤制备:将4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯酚溶于N,N-二甲基甲酰胺后与碳酸钾50~70℃反应4~12小

时,再加入溴乙醇反应12~24小时,反应结束后分离得到2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇,反应式如下:



[0018] 本发明的第二目的在于提供一种结构式如下列式IV的荧光聚碳酸酯,

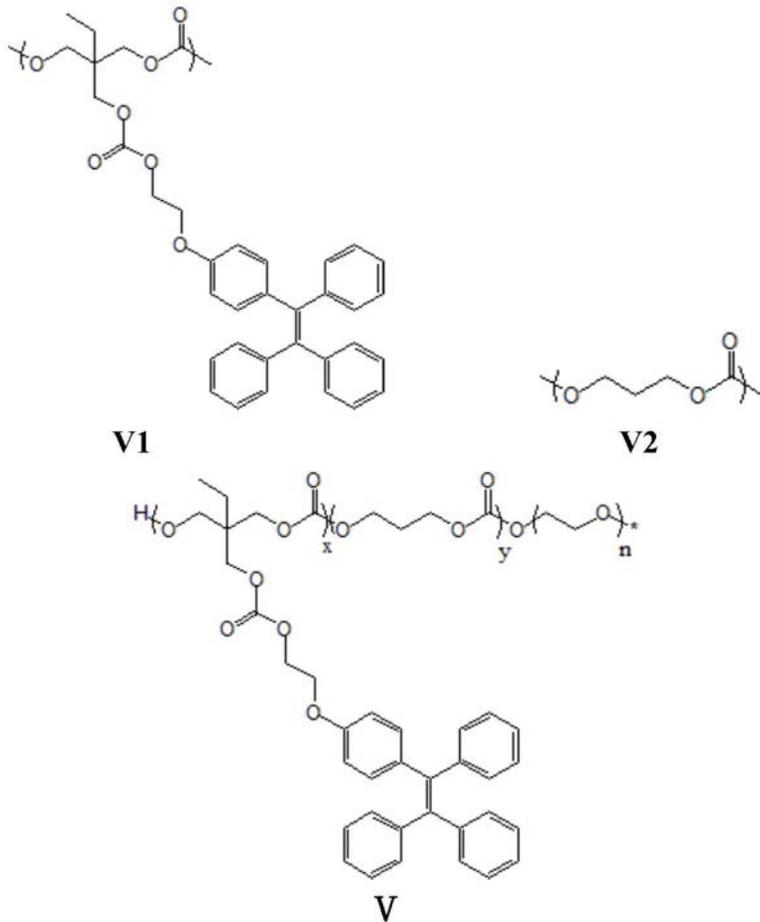


[0020] 式IV中, $x=5\sim 30$, $n=8\sim 136$ 。

[0021] 本发明的一些较佳实施例的式IV的荧光聚碳酸酯中, $x=16\sim 20$, $n=45$ 。

[0022] 式IV的荧光聚碳酸酯可通过以下方法制备:在惰性气体保护下,将聚乙二醇单甲醚(mPEG)和权利要求1所述的荧光功能化碳酸酯溶于二氯甲烷中,在1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯(DBU)催化作用下,室温反应聚合,使用冰乙醚沉降得到所述的荧光聚碳酸酯。

[0023] 本发明的第三目的在于提供一种结构式如下列式V的荧光聚碳酸酯,其包括下列式V₁的荧光功能化碳酸酯单体单元和下列式V₂的三亚甲基碳酸酯单体单元无规则排列形成的长链,该长链的羧基活性端与聚乙二醇单甲醚的羟基活性端连接,



[0025] 式V中, $x=1\sim 10$, $y=10\sim 40$, $n=8\sim 136$ 。

[0026] 式V中的 x 和 y 仅表示两个对应单体单元的个数,式V₁的荧光功能化碳酸酯单体单元和下列式V₂的三亚甲基碳酸酯单体单元无规则排列,两种单体单元可以交替排列,也可以重复再交替,端部与聚乙二醇单甲醚连接的可以是式V₁的荧光功能化碳酸酯单体单元,也可以是式V₂的三亚甲基碳酸酯单体单元。

[0027] 本发明的一些较佳实施例的式V的荧光聚碳酸酯的分子量为5000~8000,式V中,对应的 $n=45$; $x=3\sim 7$, $y=10\sim 15$,其中, x 越大,则 y 越小,反之 y 越大 x 就越小。

[0028] 式V的荧光聚碳酸酯可通过以下方法制备:在惰性气体保护下,将聚乙二醇单甲醚、三亚甲基碳酸酯和权利要求1所述的荧光功能化碳酸酯置于反应瓶中,在Sn(Oct)₂(辛酸亚锡)的催化作用下,100~130℃反应聚合,使用冰乙醚沉降得到所述的荧光聚碳酸酯。

[0029] 上述制备式IV和V的荧光聚碳酸酯的方法中,聚乙二醇单甲醚的分子量优选为1000~2000,对应的 $22 < n \leq 45$;更优选为2000,对应的 $n=45$,即聚乙二醇单甲醚选用市售的mPEG2000。

[0030] 本发明的积极进步效果在于:

[0031] 1、本发明式I的荧光功能化碳酸酯同时含有荧光基团四苯乙烯和可开环聚合的六元环状碳酸酯,不仅具有优良的AIE性能,而且能够进行可控的开环聚合得到荧光功能化聚碳酸酯,该荧光功能化聚碳酸酯将AIE强而稳定的荧光与脂肪族聚碳酸酯优秀的生物相容性和生物降解性结合起来,作为荧光亮度可调的可降解生物探针,具有广阔的应用前景与研究价值。

[0032] 2、本发明式I的荧光功能化碳酸酯的制备方法中,所述荧光功能化碳酸酯通过三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯与2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇反应即可制得,制备方法简单,产率高,相比于其他合成功能化碳酸酯的方法,本发明未涉及到复杂的保护与脱保护过程,且使用的原料安全易操作。

附图说明

[0033] 图1为本发明TPETC的¹H NMR谱图;

[0034] 图2为本发明TPETC的¹³C NMR谱图;

[0035] 图3为本发明TPETC在不同配比DMSO-H₂O中的荧光光谱图;

[0036] 图4为本发明TPETC在不同配比DMSO-H₂O中的荧光变化示意图;

[0037] 图5为本发明TPETC两亲性嵌段聚合物¹H NMR谱图;

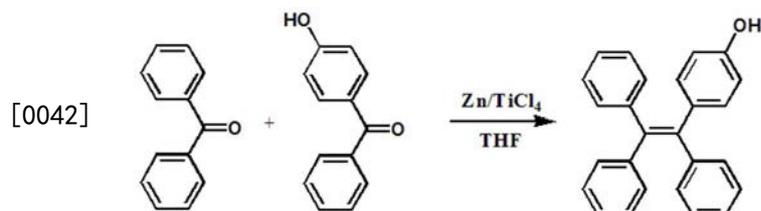
[0038] 图6为本发明TPETC与TMC无归共聚制备的两亲性嵌段聚合物的¹H NMR谱图。

具体实施方式

[0039] 为了进一步说明本发明,给出以下系列具体实施例,但本发明并不受这些具体实施例的限制,任何了解该领域的技术人员对本发明的些许改动将可以达到类似的结果,这些改动也包含在本发明之中。

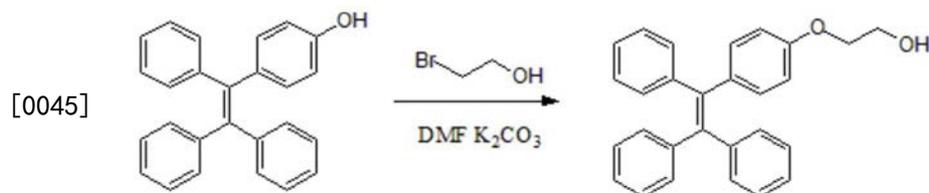
[0040] 实施例1 荧光功能化碳酸酯 (TPETC) 的合成

[0041] 4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯酚的合成



[0043] 将250mL反应球瓶抽真空烤管三次,在氩气保护下,将150mL四氢呋喃、2.76g活化后的锌粉加入反应球瓶。然后将反应球瓶置于冰水浴中搅拌半小时;再在半小时内使用注射器逐渐加入0.24mL四氯化钛,得到深棕色反应液。待反应液回到室温后,缓慢升温并回流2小时;再次回到室温后加入1.92g二苯甲酮和2.10g 4-羟基二苯甲酮,回流20h。用100mL 10%的碳酸钾水溶液淬灭反应,并旋蒸除去四氢呋喃。最后用二氯甲烷萃取产物,干燥后浓缩,柱层析分离得到4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯酚(产率38%)。

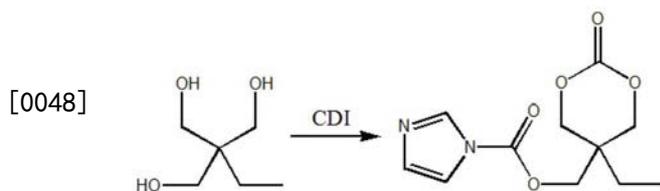
[0044] 2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇的合成



[0046] 将上述合成的4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯酚溶解于30mL的N,N-二甲基甲酰胺。加入3g碳酸钾,60℃搅拌6h;再加入0.66mL溴乙醇反应12h。反应结束,除去体系中的N,N-二甲基甲酰胺,用300mL二氯甲烷溶解产物并用水洗涤三次。最终的溶液用无水硫酸镁干燥、过滤、浓缩,用石油醚-乙酸乙酯混合溶剂柱层析分离得到2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧

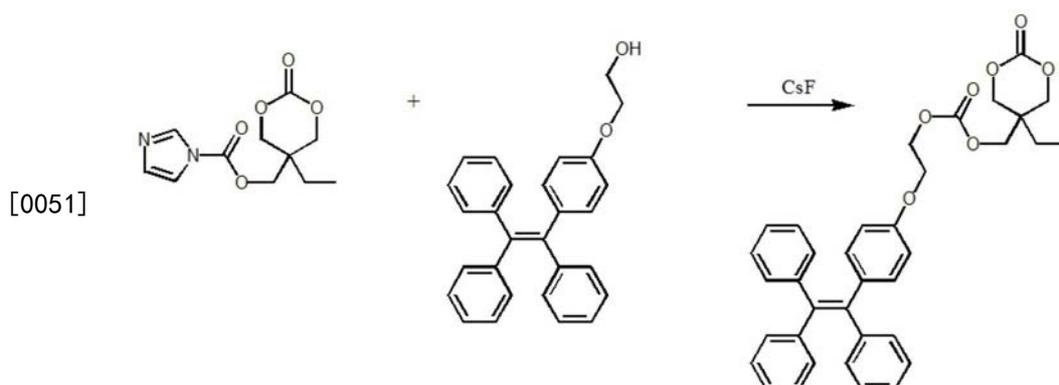
基)乙醇(产率52%)。

[0047] 三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯的合成



[0049] 将100mL反应球瓶抽真空烤管三次,在氩气的保护下加入2.5g三羟甲基丙烷(TMP),加入45mL丙酮,搅拌得到无色透明溶液。然后在1h内,分批将7g N,N'-羰基二咪唑(CDI)加入到体系中。接着继续搅拌1h,后停止搅拌放置1h。使用4#砂芯漏斗过滤,用乙醚洗涤产物两次,干燥得到白色固体产物三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯(产率48%)。

[0050] TPETC的合成



[0052] 将0.75g三羟甲基丙烷-咪唑-碳酸酯与0.6g 2-(4-(1,2,2-三苯基乙烯基)苯氧基)乙醇加入到经火焰干燥过的25mL反应茄瓶中,再加入20mg氟化铯作为催化剂,10mL丙酮作为溶剂,回流24h。反应结束后,待体系冷却,加入乙醚搅拌,用4#砂芯漏斗过滤除去反应体系的不溶物,收集滤液,浓缩,柱层析分离(淋洗剂:乙酸乙酯:石油醚=1:2~2:1)得到TPETC(产率32%)。

[0053] 图1为TPETC的 ^1H NMR谱图, ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , δ ,ppm):7.15-6.98(m,15H),6.93(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),6.64(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),4.48(t, $J=5.2\text{Hz}$,2H),4.32(d, $J=11.1\text{Hz}$,2H),4.19(m,4H),4.13(m,2H),1.57(m,2H),0.93(t, $J=7.6\text{Hz}$,3H)。

[0054] 图2为TPETC的 ^{13}C NMR谱图, ^{13}C NMR(400MHz, CDCl_3 , δ ,ppm):156.69,154.64,147.84,143.94,143.87,143.84,140.36,140.29,136.87,132.62,131.34,131.33,127.74,127.64,127.62,126.42,136.31,113.64,72.05,66.75,65.64,65.28,34.96,23.12,7.30。

[0055] 电喷雾质谱(ESI)测试结果: $\text{M}+\text{H}=579.2382(\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{O}_7)$,与由计算机模拟得到的单体的分子量(578.24)一致。

[0056] 实施例2 TPETC在溶液环境下的AIE性能表征

[0057] 往TPETC的二甲基亚砜(DMSO)溶液中缓慢加水。配制系列浓度为 $50\mu\text{M}$ 的DMSO- H_2O (100:0~1:99)混合液。图3为系列混合液的荧光光谱图。当水的比例从0%增大到40%时,混合体系几乎没有荧光;当水的比例达到50%,混合体系荧光强度急剧增大,且之后荧光强度随水的含量的增加而进一步增大,如图4所示。图5则为发射光谱最大发射波长485nm处荧光强度的值的变化。

[0058] 实施例3 TPETC两亲性嵌段聚合物的制备

[0059] 在氩气保护下,将mPEG2000 (0.03g), TPETC (0.18g) 加入到反应茄瓶中。然后将反应茄瓶在45℃下抽真空2.5h。然后将DBU (0.01mmol), 二氯甲烷 (0.7mL) 加入反应茄瓶中, 室温反应72h。冰乙醚沉降得到荧光聚碳酸酯。图4即为产物的核磁共振氢谱图, 通过3.63ppm处mPEG特征峰与4.10ppm处碳酸酯上亚甲基特征峰的峰面积之比可求解TPETC的聚合度约18.5, 荧光聚碳酸酯分子量约12700。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.20-6.95 (m, 15H), 6.91 (br, 2H), 6.66 (br, 2H), 4.40 (br, 2H), 4.10 (br, 8H), 3.63 (br, 9.8H), 1.50 (br, 2H), 0.88 (br, 3H)。

[0060] 实施例4 TPETC与三亚甲基碳酸酯(TMC)的无规共聚物的制备

[0061] 反应前, 将反应茄瓶抽真空烤管三次。在氩气保护下, 将mPEG2000 (0.45g), TMC (1.2g), TPETC (0.3g) 加入到反应茄瓶中。然后将反应茄瓶置于50℃油浴中抽真空3h。然后在保护气下, 将千分之一重量的Sn(Oct)₂加入反应茄瓶中, 120℃反应24h。反应结束, 用冰乙醚沉降两次除去未反应的单体, 并干燥。图5为系列荧光聚碳酸酯的核磁氢谱图, 通过3.64ppm处mPEG特征峰与4.10ppm处碳酸酯上亚甲基特征峰及2.04ppm处聚三亚甲基碳酸酯上-CH₂-特征峰的峰面积之比可求解TPETC的聚合度约5.4, TMC的聚合度约12。故聚碳酸酯部分, TPETC摩尔占比为31%, 与投料(33%)相近, 荧光聚碳酸酯分子量约6300。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, δ, ppm) : 7.20-6.97 (m, 15H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.43 (br, 2H), 4.23 (br, 9.9H), 4.10 (br, 8H), 3.64 (br, 32.5H), 2.04 (br, 4.5H), 1.52 (m, 2H), 0.90 (br, 3H)。

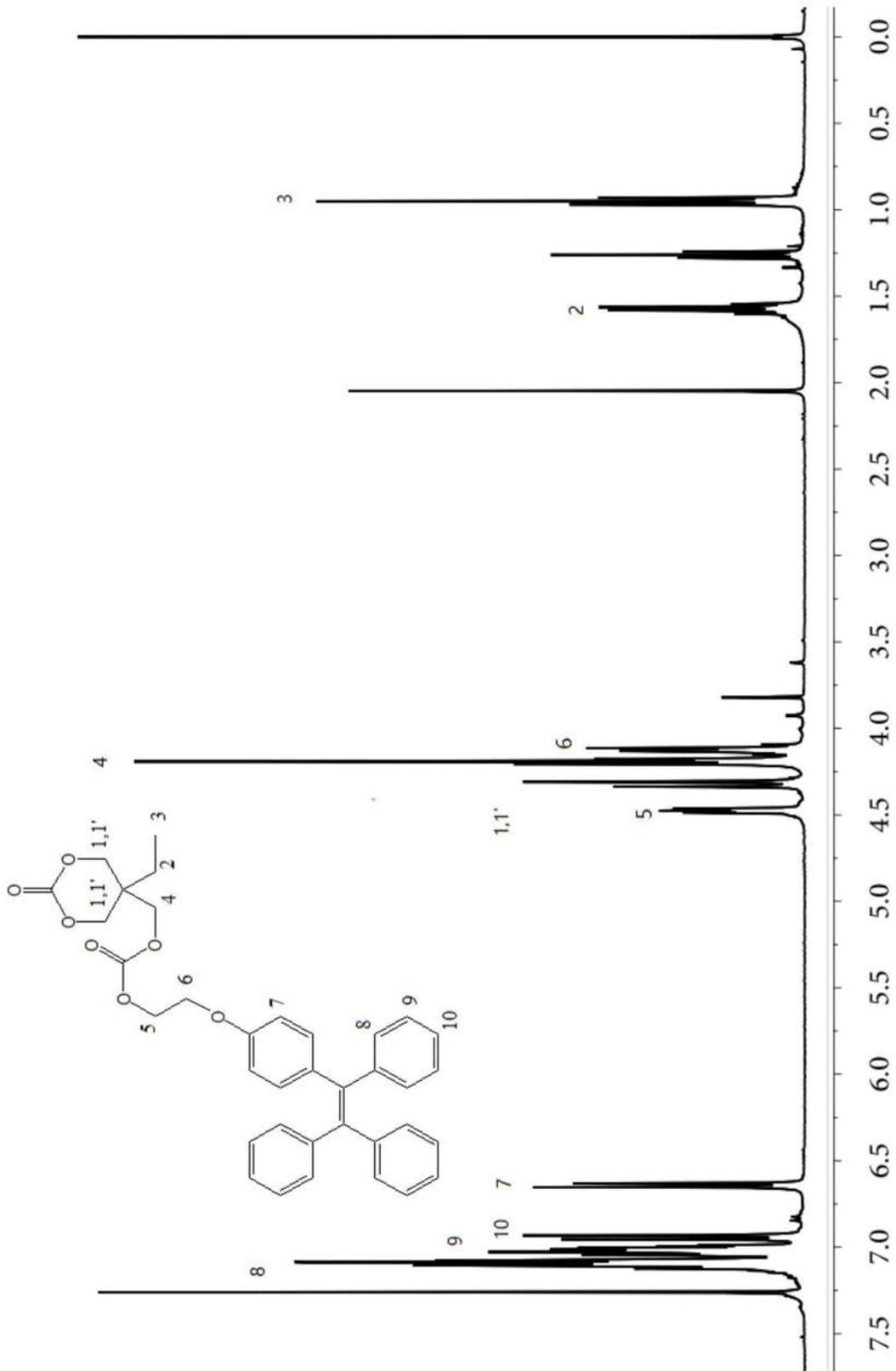


图1

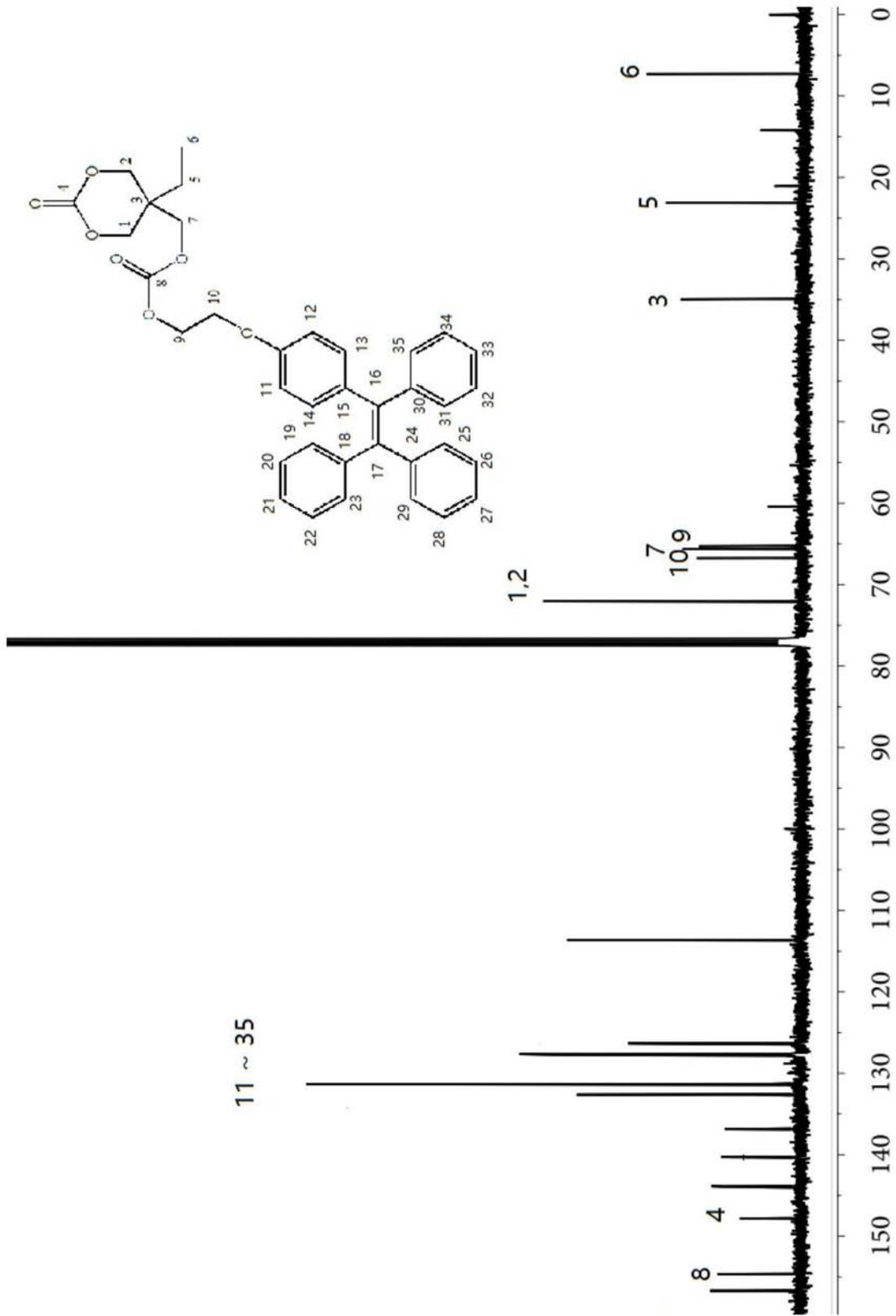


图2

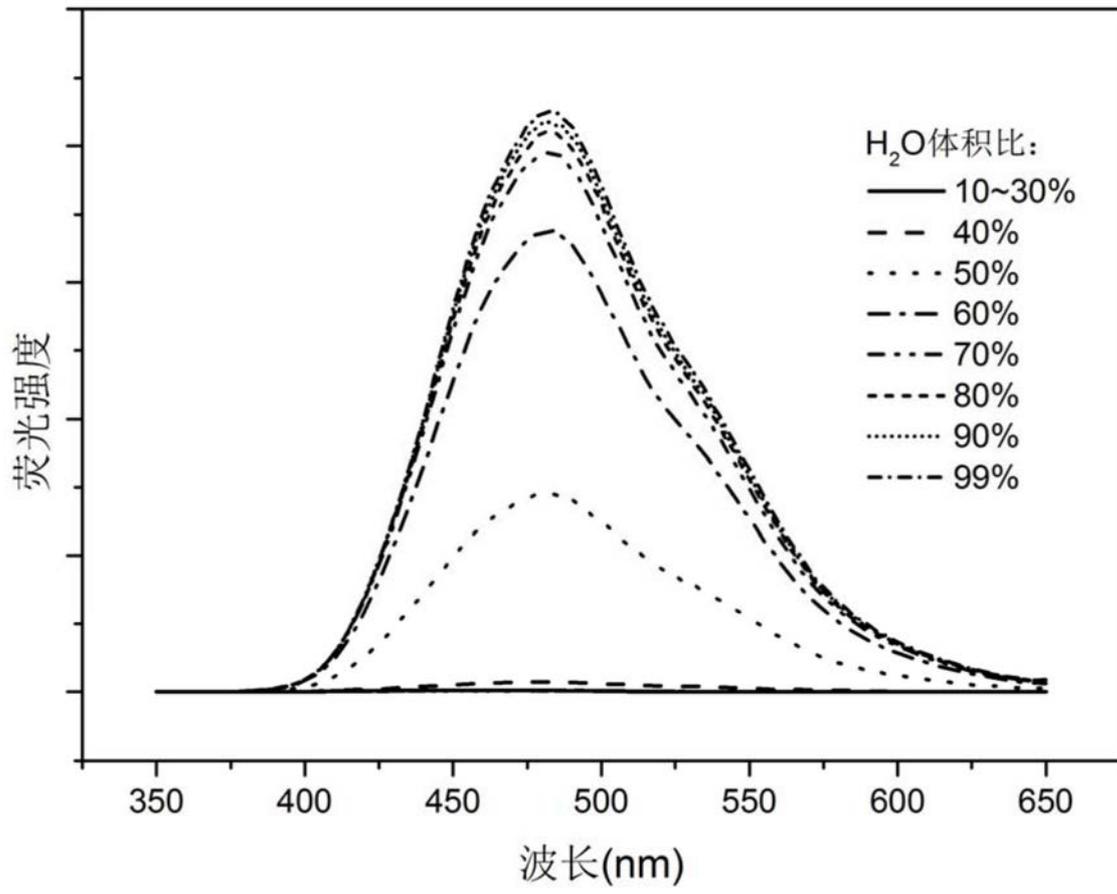


图3

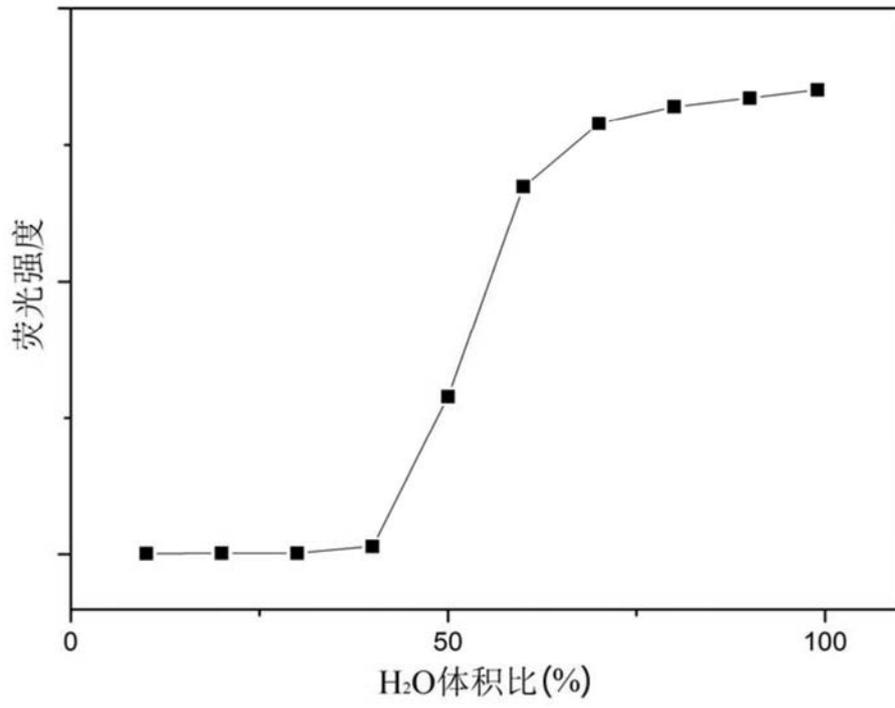


图4

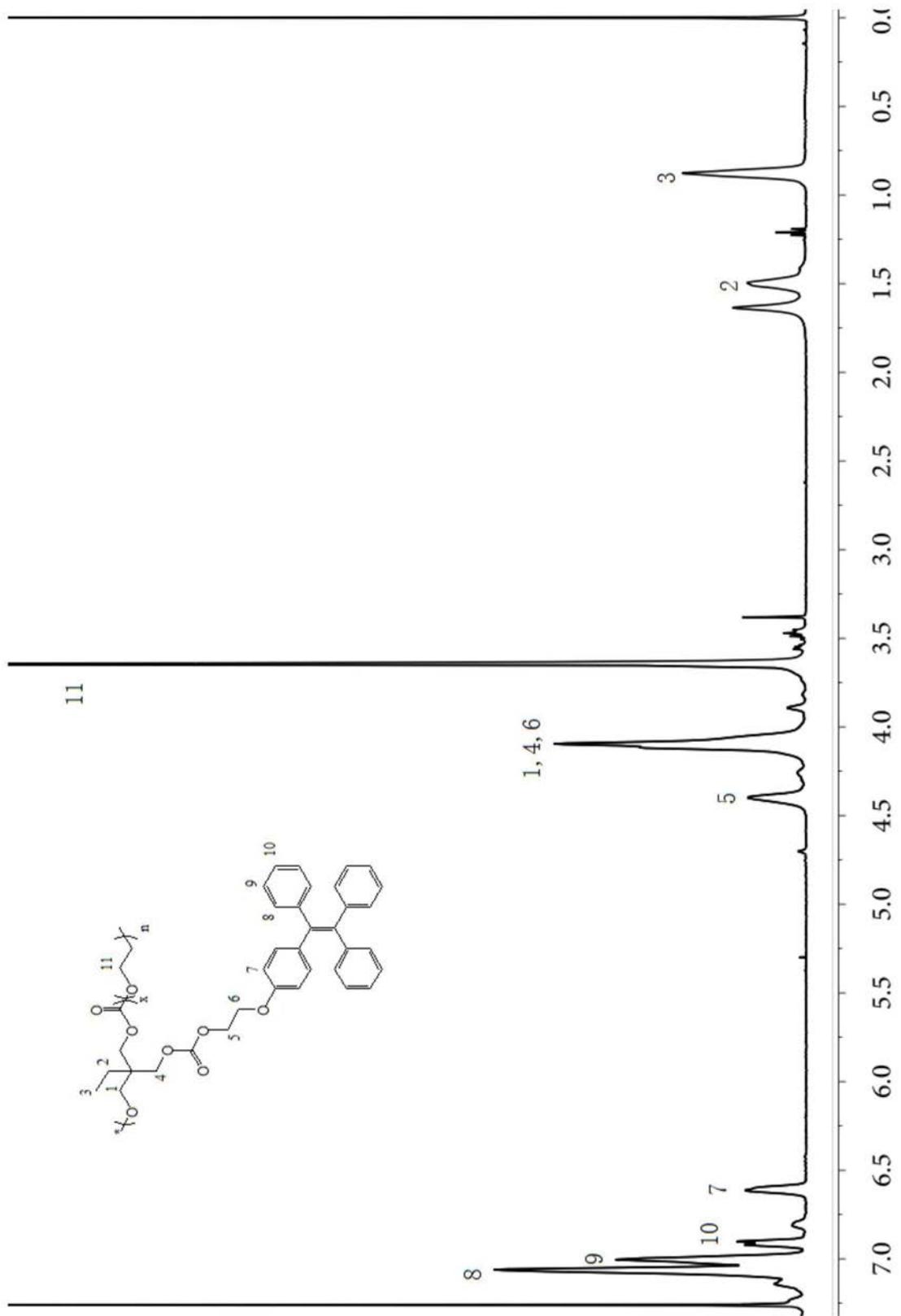


图5

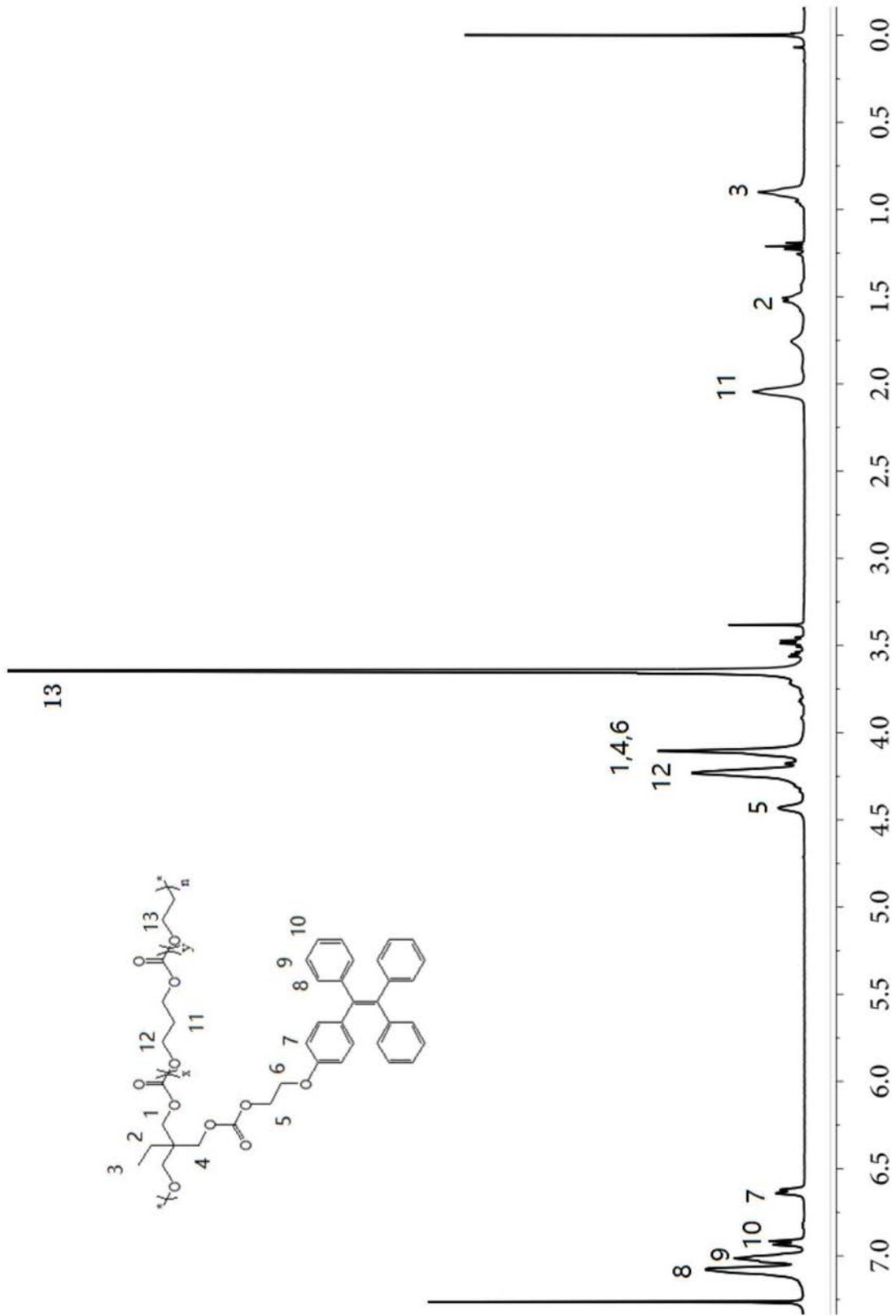


图6