

سنتز پلی (DL-لاکتید-کو-DL-3,6-دی متیل-مورفولین-2,5-دیون) (DL-5,2-دی اون)

Synthesis of Poly(DL-lactide-co-DL-3,6-dimethyl-morpholine-2,5-dione)

حشید محمادی روشنده^{۱*}، محمدنبی سربلوکی^۲

۱. دانشگاه تهران، دانشکده فنی، دانشکده مهندسی شیمی، ۲- دانشگاه تهران، مرکز تحقیقات بوشیمی و بیوفیزیک، صندوق پستی ۱۳۱۴۵/۱۳۸۴

دریافت: ۱۳۹۰/۱۰/۲۵، پذیرش: ۱۳۹۰/۰۹/۸۰

چکیده

پلی دیسی پینتدها، پلیمرهای دارای دو گروه استری و آمیدی در زنجیر پلیمری، گروه جدید و با ارزشی از پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیرند. در این پژوهش، مراحل سنتز پلی (DL-لاکتید-کو-DL-3,6-دی متیل مورفولین-2,5-دی اون) از DL-لاکتید و DL-3,6-دی متیل مورفولین-2,5-دی اون شرح داده شده است. از واکنش بین ۲- برموزید پینول کلراید و DL-آلانیل، N-(۲- برموزید پینول) DL-آلانیل سنتز شد. این ترکیب ابتدا به سبک تبدیل شده و سپس در یک تصعید کننده به DL-3,6-دی متیل مورفولین-2,5-دی اون تبدیل گردید. DL-لاکتید از DL-لاکتید اسید سنتز شد. مونومرهای DL-لاکتید و مشتق مورفولینی با هم مخلوط و در مجاورت کاتالیزور فلج اکتوات با پلیمر شدن حلقه گشای کوپلیمر تبدیل گردید. از دستگاههای FTIR، ¹H NMR و ¹³C NMR برای شناسایی ترکیبات واسطه و محصول نهایی استفاده شده است.

واژه‌های کلیدی: DL-لاکتید، DL-3,6-دی متیل مورفولین-2,5-دی اون، زیست تخریب پذیر، DL-آلانیل، پلیمر شدن حلقه گشای

Key Words: DL-lactide, DL-3,6-Dimethylmorpholine-2, 5-dione, biodegradable, DL-Alanine, ring-opening polymerization

مقدمه

مواد موجود امری لازم است. دو دسته مهم پلیمرهای زیست تخریب پذیر عبارتند از: پلی(α- هیدروکسی اسیدها) و پلی(α- آمینواسیدها).

اگرچه خواص هومو و کوپلیمرهای هر دو دسته بطور وسیع بررسی شده‌اند، اما پلیمرهایی که دارای هر دو گروه α- هیدروکسی اسید و α- آمینو اسید باشند مورد توجه کمتری قرار گرفته‌اند. این پلیمرها که دارای هر دو گروه عاملی استری و آمیدی (مشتق شده از α- هیدروکسی اسید و α- آمینو اسید) اند به پلی دیسی پینتدها (poly depsiptides) معروفند [۴-۷].

پلیمرهای زیست تخریب پذیر کاربردهای زیادی در زمینه جراحی و داروسازی از قبیل، نخهای جراحی جذب شدن، صفحه و پیچهای قابل جذب برای تثبیت استخوان، پوست مصنوعی و سیستمهای داروسازی کنترل شده پیدا کرده‌اند [۱-۳]. برای هر کاربردی پلیمری با خواص مکانیکی ویژه و زمان تخریب خاص لازم است که مواد ساخته شده موجود برای این منظور نامناسب بنظر می‌رسند. بنابراین، توسعه مواد جدید زیست تخریب پذیر و بیپهنه‌سازی

*سئول نکات، پیام‌نگار: JMohammadi2000@yahoo.com

سیگمای آمریکا تهیه شد.

دستگاهها

برای ثبت طیفهای $^1\text{H NMR}$ و $^{13}\text{C NMR}$ از دستگاه بروکر AC-80 استفاده شد. تترامیل سیلان TMS به عنوان استاندارد داخلی و کلروفرم و $\text{DMSO}-d_6$ به عنوان حلال مورد استفاده قرار گرفت. طیفهای ربر قرمز به کمک دستگاه FTIR شیماتسو مدل ۴۴۰۰ زاین ثبت شد. برای اندازه گیری جرم مولکولی متوسط از دستگاه کروماتوگرافی ژل تراوایی شیماتسو مدل LC9A ساخت کشور زاین استفاده شد. ستون استایروژل، حلال تراهیدروفروران، سرعت جریان ۱ mL/min در دمای 40°C و آشکارساز ضریب شکست بکار گرفته شد.

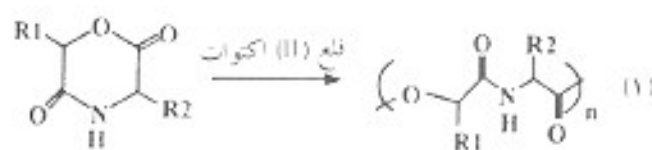
روشها

تهیه ۲-بروموپروپیل کلرید

به یک بالن ۲۵۰ mL، ۲۵۰ g (۱۱۰ mol، ۹۳ mL) SOCl_2 منتقل و در عرض یک ساعت ۶۲/۵ g (۰/۸۴۵ mol، ۶۳ mL) پروپیونیک اسید به آن اضافه گردید. بعد از این مدت مخلوط نیم ساعت دیگر نیز رفلکس شد. بعد از سرد شدن ۵/۰ فنظر به آن اضافه شد و سپس در مدت ۶ ساعت ۱۵۵ mL (۵۰/۹۶۵ mol) برم به آن اضافه شد و به مدت ۶ ساعت دیگر رفلکس شد و برای خالص سازی دوباره تقطیر گردید. ۱۲۰ g محصول بهره ۸۳ درصد بدست آمد.

واکنش DL-آلانین و ۲-بروموپروپیل کلرید

۵۳/۵۴ DL-آلانین (۰/۶ mol) و ۱۲۶ g پناسیم بی کربنات (۱/۵ mol) به یک بشر سه لیتری منتقل و به آن ۷۵۰ mL آب سرد



پلیمرهای با جرم مولکولی زیاد از لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید به راحتی با پلیمر شدن حلقه گشای مونومرهای حلقوی لاکتید و گلیکولید در حالت مذاب تهیه می شوند. پلیمر شدن حلقه گشای مشتقات مورفولین ۵،۲-دی اون راز جانبی برای تهیه (معادله ۱) پلی دپسی پتیدهای متناوب است [۸].

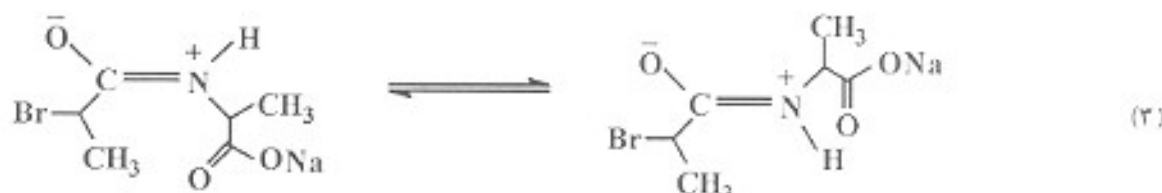
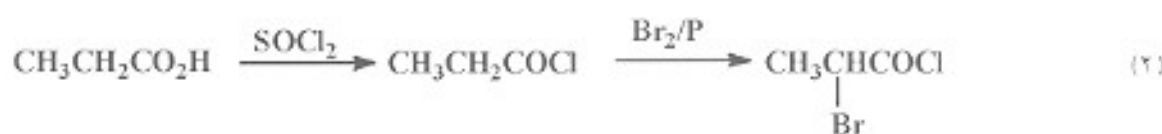
در این پژوهش، کوپلیمر نامتناوب از DL-لاکتید و DL-۶،۳-دی متیل مورفولین ۵،۲-دی اون تهیه شده و مورد بررسی قرار گرفته است.

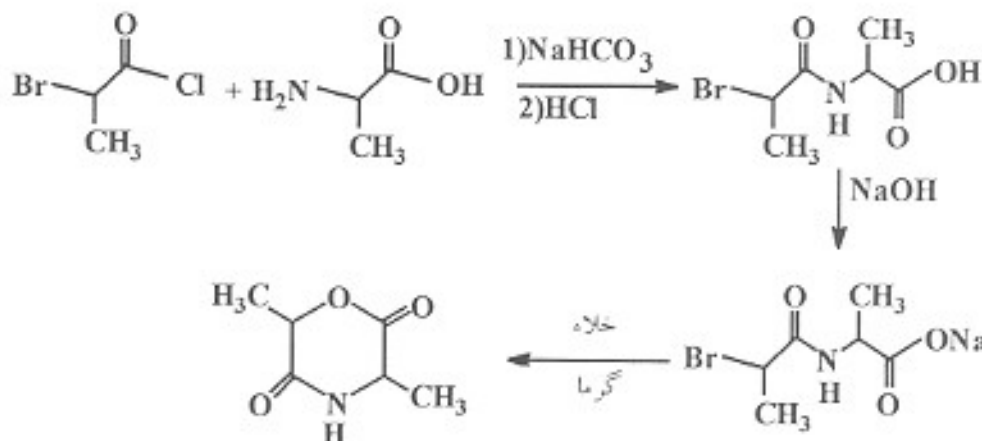
تجربی

مواد

DL-لاکتیک اسید (محلول ۹۰ درصد در آب)، سدیم بی کربنات، DL-آلانین، دی اتیل اتر، سدیم هیدروکسید، کلسیم کلرید، باریم اکسید، اتیل استات، دی کلرومتان، کلروفرم و تولوئن همه از شرکت مرک آلمان تهیه شدند.

اتیل استات برای خلوص بیشتر ابتدا در ۵ درصد باریم اکسید رفلکس شد و سپس تقطیر گردید. کاتالیزور قلع اکتوات از شرکت





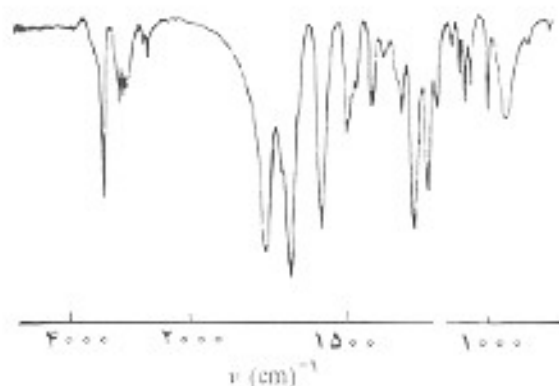
طرح ۱

نتایج و بحث

مشق ۶،۳-دی متیل-مورفولین-۵،۲-دی اون طی چند مرحله سنتز گردید. ابتدا ترکیب ۲-بروموپروپیونیل کلرید، از پروپیونیک اسید بر طبق واکنش ۲ سنتز شد که در حالت مایع بود [۹].

محصول این واکنش دو مرحله‌ای با بهره خوب بدست می‌آید (۸۳ درصد). در مرحله بعد واکنش بین ۲-بروموپروپیونیل کلرید و DL-آلانین در محیط قلیایی انجام شد و پس از تبدیل به نمک، لاکتون مربوط در دمای بالا و خلأ زیاد (۱۶۰°C و ۱/۰ mmHg) به وسیله یک تصعید کننده بدست آمد [۱۰].

واکنش اول در طرح ۱ که سنتز N- (۲-بروموپروپیونیل) DL-آلانین است با بهره نسبتاً خوبی انجام شد. در طیف IR این ترکیب (شکل ۱) پیک مربوط به آمید سیس در 1651 cm^{-1} و آمید ترانس در 1546 cm^{-1} مشاهده می‌شود و پیک کربونیل اسیدی نیز در 1726 cm^{-1} ظاهر می‌شود. برای این ترکیب به دلیل پیوند دوگانه آمیدی دو ایزومر سیس و ترانس وجود دارد که به علت ممانعت فضایی، ایزومر ترانس آن پایدارتر از ایزومر سیس است، اما با توجه به معادله ۲ ایزومر سیس است که حلقه‌زایی را انجام می‌دهد.

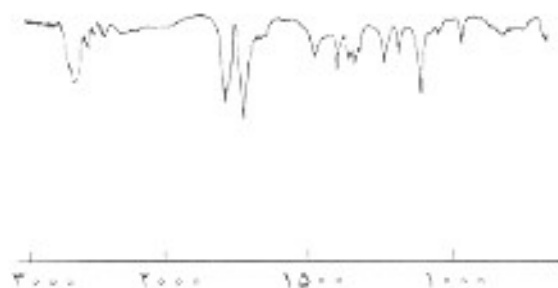


شکل ۱ - طیف FTIR ترکیب N- (۲-بروموپروپیونیل) DL-آلانین.

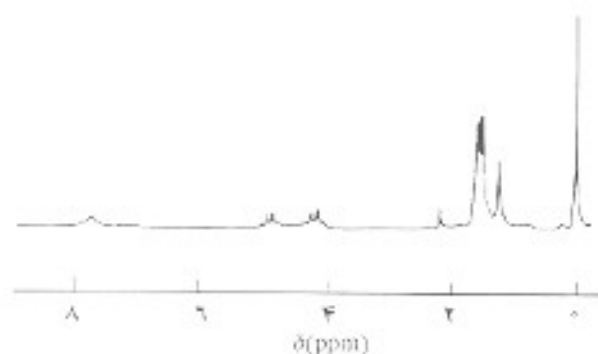
اضافه شد. برای همزدن مخلوط از همزن مغناطیسی استفاده شد. مخلوط حاصل بعد از مدت کمی به صورت تعلیق درآمد. سپس، ۰/۶۶ mol از ترکیب ۲-بروموپروپیونیل کلرید در مدت نیم ساعت به آن اضافه شد. برای سرد نگاه داشتن مخلوط واکنش در حین اضافه کردن ۲-برومو-پروپیونیل کلرید، چند تکه یخ نیز به آن اضافه گردید تا دمای مخلوط واکنش از 10°C بالاتر نرود. بعد از آن به مدت یک ساعت دیگر نیز مخلوط به هم خورد. در ابتدا مخلوط واکنش با اثر استخراج گردید تا ۲-بروموپروپیونیل کلرید اضافی از محیط خارج شود. سپس با محلول ۱۰ درصد HCl، pH مخلوط به حدود ۳ رسید. بعد از اسیدی کردن، محلول آبی چند بار با اثر استخراج گردید. بقیه فاز آبی در دستگاه استخراج پیوسته فرار داده شد و با اثر به مدت ۲ روز استخراج شد. مجموع فازهای اتری بعد از تخییر اثر ۸۰ g محصول N- (۲-بروموپروپیونیل) DL-آلانین تولید کرد (بهره ۵۴ درصد).

تهیه DL-۶،۳-دی متیل-مورفولین-۵،۲-دی اون N- (۲-بروموپروپیونیل) DL-آلانین در محلول سود یک مولار به نمک تبدیل شد و سپس تحت خلأ آب آن تبخیر شده، نمک جامد به یک تصعید کننده منتقل شد و در خلأ و دمای 160°C تصعید گردید. بهره این واکنش بسیار پایین بود (۱۰ درصد). محصول بدست آمده در اتیل استات متبلور شد.

تهیه پلی (DL-لاکتید-کو-۶،۳-DL-دی متیل مورفولین-۵،۲-دی اون) ۲۰۰ mg از DL-لاکتید همراه ۲۰۰ mg از DL-۶،۳-دی متیل-مورفولین-۵،۲-دی اون به یک ظرف شیشه‌ای منتقل و ۱۰۰ mg کاتالیزور قلع اکسید به آن اضافه شد. این ظرف شیشه‌ای به مدت نیم ساعت در خلأ قرار گرفت و سپس در حین خلأ با گرمادهی در آن بسته شد و در دمای 130°C به مدت ۸ ساعت نگهداری شد. بعد از این مدت پلیمر تشکیل شده در دی کلرومتان حل گردید و به وسیله هنگران رسوب داده شد.



شکل ۲- طیف FTIR ترکیب ۶،۳-دی متیل مورفولین - ۵،۲-دی‌اون.

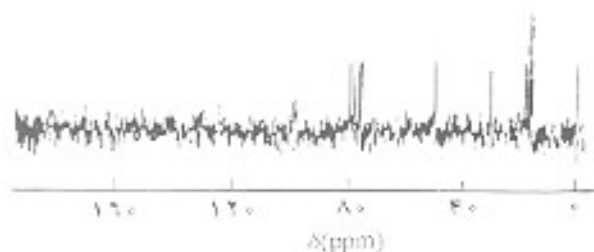


شکل ۴- طیف ¹H NMR ترکیب ۶،۳-دی متیل مورفولین - ۵،۲-دی‌اون.

جابجایی شیمیایی متفاوت‌اند، اما به دلیل اختلاف کم با هم همپوشانی کرده‌اند. اما چهارتاییهای متین بطور کامل از هم تفکیک شده‌اند. پروتون متین متصل به نیتروژن در ۴/۳۲ ppm و پروتون متین متصل به اکسیژن در ۴/۸۹ ppm ظاهر می‌شوند.

طیف ¹³C NMR ترکیب N (۲-بروموپروپیونیل) - DL-آلانین که در شکل ۵ آمده است، برای کربنها بجز کربنهای کربونیل هشت پیک نشان می‌دهد (کربنهای کربونیل به دلیل نوع چهارم بودن شدت کمی دارند و در نوفه‌ها محو شده‌اند) که این هشت پیک برای چهار کربن به دلیل این است که مخلوط دیاسترومری وجود دارد.

از دو ترکیب DL در مرحله اول واکنش، چهار ایزومر فضایی بوجود می‌آید که به صورت دو جفت انانتیومری (DL، LL، DD و LD) اند. هر جفت انانتیومری با جفت دیگر رابطه دیاسترومری دارند، در نتیجه در طیف ¹³C NMR جذبه‌های مربوط به هر دیاسترومر از هم جدا شده‌اند. حال اگر ترکیب حلقوی در مجاورت قلع اکتوات پلیمر شود، یکت پلیمر مشاوب بدست می‌آید که در آن صورت یکت در میان واحدهای استری و آمیدی پشت سر هم قرار گرفته‌اند. هدف تهیه یکت

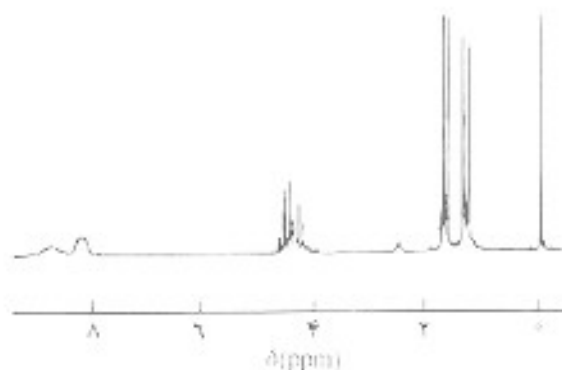


شکل ۵- طیف ¹³C NMR ترکیب N (۲-بروموپروپیونیل) - DL-آلانین.

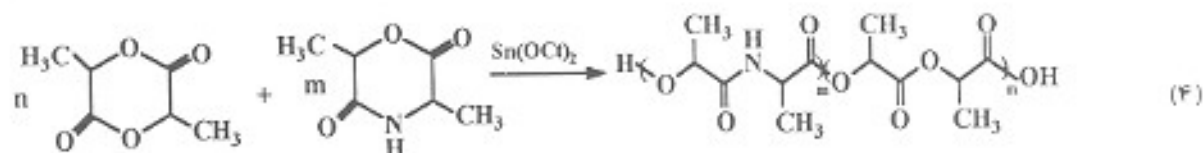
از ظرفی سد اثرزی تبدیل ایزومر ترانس به سیس بالاست، در نتیجه واکنش تبدیل ترانس به سیس باید در دمای بالا انجام شود و عملاً نیز چنین است. بارده واکنش حلقه‌زایی بسیار کم است و شرایط بسیار سختی برای انجام آن لازم است. در لاکتون مربوط یعنی ۶،۳-دی متیل - مورفولین - ۵،۲-دی‌اون، با توجه به طیف IR (شکل ۲) پیکت مربوط به ایزومر ترانس اربین رفته و پیکت آمید سیس در ۱۶۷۹ cm⁻¹ ظاهر شده است [۴].

طیف ¹H NMR N (۲-بروموپروپیونیل) - DL-آلانین در شکل ۳ آمده است، دو گروه متیل بطور مجزا هر کدام به صورت دو تایی ظاهر شده‌اند. متیل مربوط به واحد آلانین در ۱/۳۷ ppm و متیل مربوط به واحد ۲-بروموپروپیونیل در ۱/۷۴ ppm آمده است. همچنین، پروتونهای متین این واحدها نیز به ترتیب در ۴/۳۱ ppm و ۴/۵۵ ppm هر کدام به صورت چهار تایی مشاهده می‌شوند، اما به دلیل همپوشانی از ۴/۷ - ۴/۱۵ ppm به صورت هفت تایی ظاهر شده‌اند. پیکت مربوط به پروتون آمیدی در ۸/۱۱ ppm به صورت دو تایی یهن و پروتون آمیدی به صورت پیکت یهن در ۸/۶۴ ppm آمده است.

طیف ¹H NMR ترکیب ۶،۳-دی متیل - مورفولین - ۵،۲-دی‌اون در شکل ۴ ارائه شده است، در اینجا نیز دو گروه متیل دارای



شکل ۳- طیف ¹H NMR N (۲-بروموپروپیونیل) - DL-آلانین.



نتیجه گیری

کوپلیمر بدست آمده با اینکه جرم مولکولی نسبتاً کمی دارد جامد است، در نتیجه می‌توان از آن برای آزادسازی آهسته دارو استفاده کرد. این کوپلیمر علاوه بر داشتن گروه‌های عاملی استری دارای گروه عاملی آمیدی مشتق شده از آمینواسیدهاست که هر دو پیوند استعداد هیدرولیز شدن در محیط بدن را دارند. وارد کردن پیوند آمیدی علاوه بر کاهش بلورینگی کوپلیمر تخریب پذیری آن را نیز تا حد زیادی افزایش می‌دهد. با کم و زیاد کردن مقدار مونومری که دارای پیوند آمیدی است می‌توان زمان تخریب کوپلیمر را کاهش یا افزایش داد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از حمایت مالی دانشگاه تهران در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

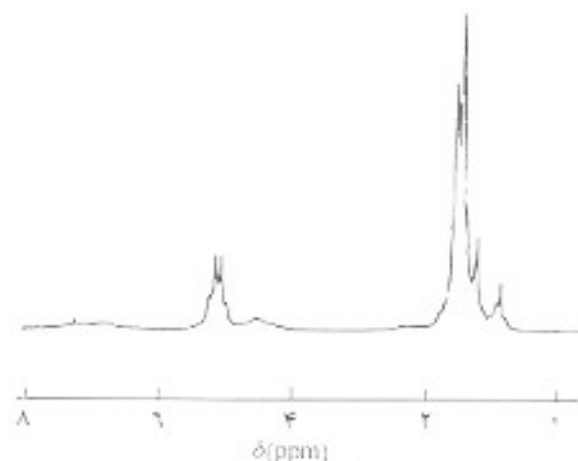
مراجع

1. Danbury A. G. and McPherson J. B. (Jr.) Absorbable Polyglycolic Acid Suture of Enhanced in-Vivo Strength Retention; US Pat. 3,626,984; 1971.
2. Roby M. S., Nebinger D. P., Bennett S. L., Liu C. and Feinprecht J. T., Bioabsorbable Suture and Method of Its Manufacture; US Pat. 6,191,236; 2001.
3. Igari Y. and Yamagato Y., Sustained-Release Preparation, US Pat. 6,087,324; 2000.
4. Helder J., Kohn F.E., Sato S., Vandenberg J.W.A. and Feijen J.; *Biological and Biomechanical Performance of Biomaterials*; Christol. P, Meunier A. and Lee.A. J. C. (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 245-50, 1986.
5. Int Veld P. J. A., Dijkstra P. J., Van Lochem J. H. and Feijen J., Synthesis of Alternating Polydepsipeptides by

پلیمر تصادفی از لاکتید و مشتق مورفولینی بود. در نتیجه، بعد از اینکه مشتق مورفولینی خالص گردید، با DL-لاکتید در واکنش شرکت کرد و کوپلیمر تصادفی سنتز گردید (معادله ۳).

طیف $^1\text{H NMR}$ کوپلیمر یاد شده در شکل ۶ آمده است. با توجه به جدا بودن پیکهای مربوط به پروتونهای متینی واحد لاکتیل و واحد آلانین می‌توان درصد هر کدام از واحدها را در کوپلیمر بدست آورد (مشتق مورفولینی ۴۸ درصد و DL-لاکتید ۵۲ درصد کوپلیمر را تشکیل می‌دهد).

پیک مربوط به پروتونهای CH واحد آلانین در ۴/۵۶ ppm و پیک مربوط به پروتونهای CH واحد لاکتیل در ۵/۱۳ ppm ظاهر می‌شود. از شدت پیکها مشخص است که فعالیت یا واکنش پذیری مشتق مورفولینی نسبت به لاکتید کمتر است و سرعت واکنش پلیمر شدن حلقه گشا در مجاورت کاتالیزور قلع اکتوات برای لاکتید بیشتر است. جرم مولکولی متوسط عددی این پلیمر که با GPC معین شد برابر 2.0×10^3 است که جرم مولکولی کمی است. با این حال کوپلیمر حاصل جامد است. پلیمرهایی با این جرم مولکولی را می‌توان برای دارورسانی آهسته بکار برد که در این صورت می‌توان دارو را در داخل پلیمر توزیع کرد و به صورت ابزار کاشتی در داخل بدن قرار داد که با تخریب پلیمر، دارو نیز وارد خون می‌شود. استفاده از این پلیمر به عنوان حامل برای آزادسازی دارو تحت بررسی است.



شکل ۶. طیف $^1\text{H NMR}$ کوپلیمر.

(-2-oxoethylene)]poly(glycine-dL-lactic acid) by Ringopening Polymerization; *Macromol. Chem., Rapid Commun.*; **6**, 9, 1985.

9. Furniss B. S., Hannaford A. J., Rogers V., Smith P. W. G. and Tatchell A. R.; *Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry*; Longman, London, 530, 1978.

10. Helder J. and Feijen J., Copolymers of DL-Lactic Acid and Glycine; *Makromol. Chem., Rapid Commun.*; **7**, 193, 1986.

Ring-Opening Polymerization of Morpholine-2,5-dione derivatives; *Makromol. Chem.*; **191**, 1813, 1990.

6. Helder J., Dijkstra P. J. and Feijen J., In-vitro Degradation of Glycine/DL-Lactic Acid Copolymers; *J. Biomed. Mater. Res.*; **24**, 1005, 1990.

7. Int Veld P. J. A., Dijkstra P. J. and Feijen J., In-Vitro Degradation of Polyesteramides Containing Poly-ε-Caprolactone Blocks; *Clinical Mat.*; **13**, 143, 1993.

8. Helder J., Kohn F. E., Sato S., Vandenberg J. W. and Feijen J., Synthesis of Poly[oxyethylidene carbonylimino-