

4-PEG 接枝苯乙烯-马来酸酐交替共聚物的合成及功能化

任丽霞, 陈永明*

中国科学院化学研究所高分子物理与化学国家重点实验室, 北京 100190

* 通讯作者, E-mail: ymchen@iccas.ac.cn

收稿日期: 2009-06-17; 接受日期: 2009-07-14

摘要 采用普通自由基聚合和可逆加成-断裂链转移(RAFT)自由基聚合方法合成了对位PEG取代苯乙烯(PEG-*g*-St)和马来酸酐的交替共聚物(P((PEG-*g*-St)-*alt*-MA)), ^{13}C NMR分析表明PEG-*g*-St和马来酸酐单元采取交替的序列结构. 利用反应性基团-马来酸酐单元的水解以及胺解可以制备功能性的PEG聚合物. 以月桂胺为模型小分子研究了该聚合物的胺解, 得到 4-PEG-苯乙烯与羧酸基团以及疏水烷烃的交替序列聚合物, 该双亲聚合物在水溶液中形成组装体.

关键词

自由基聚合
聚乙二醇
交替共聚物
自组装

1 引言

由于具有良好的加工性能、价格低廉等优点, 并且具有高反应性, 苯乙烯和马来酸酐共聚物(SMA)被广泛应用于涂料、粘合剂和复合材料等领域. 但是 SMA 一般是通过不可控的自由基聚合合成的, 聚合物的结构以及分子量的控制性较差. Zhu 等利用活性可逆加成-断裂链转移自由基聚合(RAFT)的方法实现了对 SMA 分子量的控制, 并且合成了 SMA 与苯乙烯的嵌段聚合物^[1]; 岳玲等则用 PEG 水解 SMA 与苯乙烯嵌段聚合物中的酸酐, 研究了该 SMA 衍生物在溶液中的组装行为^[2]. 利用苯乙烯和马来酸酐交替共聚可以同时实现共聚物的结构和反应性的控制, 本课题组报道了一系列对位树枝状分子取代的苯乙烯与马来酸酐共聚, 得到了具有反应性的树状化聚合物, 并利用酸酐与小分子的反应实现树枝化聚合物的内部功能化^[3].

近年来, 人们发现 SMA 在生物医药领域具有广泛的应用. Misro 等研究发现 SMA 聚合物可以杀死大

鼠体内的精子, 在节育方面有潜在的应用^[4]. Maeda 等利用马来酸酐或者马来酸与胺基的反应将苯乙烯与马来酸/马来酸酐的共聚物复合到新制癌菌素(neocarcinostatin, NC)中合成大分子抗癌药物(SMANC)^[5-8]. 与小分子抗癌药物相比, SMANC 在体内的血液循环半衰期增加 10~20 倍; 更有意义的是, 在大分子药物的渗透性增强及滞留(EPR)效应影响下, 药物在肿瘤组织富集, 其浓度是肌肉组织的 30 倍, 显著增加药物的生物利用度^[6,7]. SMANC 已经作为大分子抗癌药物在日本临床中使用, 用来治疗肝细胞癌^[8]. 但是由于 SMA 聚合物的疏水性, 产物需要溶于碘油中通过静脉注射的方式给药^[8].

由于苯乙烯的疏水性质, 限制了 SMA 聚合物在生物医药中的进一步应用. 因此 SMA 衍生物的合成以及改性引起研究人员的关注. 主要的方法有对苯乙烯的磺化反应^[9], 酸酐基团的酯化以及胺化等反应^[10,11], 改变聚合物的性质以满足不同应用的需要. 利用端基修饰 PEG 与酸酐反应可以得到亲水性的聚

合物^[2,12], 但是这样会消耗了酸酐基团, 影响聚合物的进一步功能化. 本文报道合成亲水性的 4-PEG 取代苯乙烯与马来酸酐的交替共聚物 (P((PEG-g-St)-alt-MA)), 利用马来酸酐基团的反应性对聚合物进行后修饰合成功能性的 PEG 接枝聚合物. 由于 PEG 具有良好生物相容性、无毒性以及减少蛋白的特异性吸附^[13,14], 延长体内循环时间^[15], 增加药物利用度^[16]等优点, 该体系可望在 高分子药物合成以及药物输送等领域有潜在的应用.

2 实验部分

2.1 主要原料和试剂

单羟基 PEG(PEG-OH, 分子量分别为 $M = 750$, $M = 1900$), 甲苯共沸脱水. 4-乙烯基苄氯 (Acros) 直接使用. NaH (60%) 和月桂胺 (98%) (北京化工厂) 直接使用. 马来酸酐 (MA) (汕头市陇西化工厂) 石油醚中重结晶. RAFT 聚合的链转移剂 CDB 的合成参考文献^[17]. AIBN 在乙醇中重结晶. 四氢呋喃 (THF) 经钠/二苯甲酮体系干燥后蒸出待用. 透析袋 (Viskase Corp., 截留分子量 3500). 其他的试剂均为分析纯级别, 若非特殊说明, 均为直接使用.

2.2 4-PEG 取代苯乙烯大单体 (PEG-g-St) 的合成

PEG-g-St 单体的合成参考如下步骤. 在 250 mL 圆底烧瓶中加入 31.37 g PEG-OH 750 (0.041 mol), 再加入 150 mL 新蒸的 THF 中溶解, 将反应瓶置于冰水浴中搅拌. 分三次加入 5.0 g NaH (0.125 mol), 反应半小时待没有气泡冒出时, 用恒压滴液漏斗将溶有 10.63 g 4-乙烯基苄氯 (0.069 mmol) 的 50 mL THF 溶液缓慢滴加到烧瓶中. 待滴加完毕撤去冰水浴, 室温搅拌, 反应过夜. 反应结束, 加 1~2 滴水停止反应. 旋蒸除去溶剂 THF, 然后用 20 mL 饱和氯化钠水溶液溶解得到的固体, 用 5×40 mL CH_2Cl_2 萃取. 将有机相混合, 无水硫酸镁干燥以后, 室温下旋蒸除去溶剂, 得到的固体在真空烘箱中干燥至恒重. 得到的单体分别命名为 PEG-g-St 750 和 PEG-g-St 1900.

2.3 交替共聚物 P((PEG-g-St)-alt-MA) 的合成

聚合物的合成采用普通自由基聚合和 RAFT 自由基聚合两种方法. 对于普通自由基聚合, 按如下步

骤操作. 在聚合管中加入 3.464 g PEG-g-St 750 (4 mmol), 392 mg MA (4 mmol) 以及 3 mg (0.02 mmol) AIBN, 溶于 2 mL 苯甲醚中, 将聚合管冷冻-抽真空-充氮气-解冻, 如此反复循环三次, 冷冻-抽真空, 用酒精喷灯将聚合管封闭, 置于 60°C 油浴搅拌, 反应至磁子不能转动, 将聚合管打开, 暴露于空气中, 终止反应.

RAFT 自由基聚合采用如下操作步骤. 在聚合管中, 依次加入 3.464 g PEG-g-St 750 (4 mmol), 392 mg MA (4 mmol), 3.0 mg AIBN (0.02 mmol) 以及 27 mg CDB (0.05 mmol), 加入 10 mL 苯甲醚溶解, 待完全溶解之后, 将聚合管置于液氮中, 冷冻-抽真空-充氮气-解冻, 反复循环三次, 将聚合管封闭, 置于 60°C 油浴搅拌, 反应过夜, 将聚合管打开暴露于空气中, 终止反应.

产物的提纯是将聚合物的溶液沉淀于乙醚中, 沉淀三次以除去未反应的单体. 将得到的固体置于真空干燥箱中干燥至恒重. 称产品的重量, 计算单体的转化率.

2.4 P((PEG-g-St)-alt-PMAA) 交替共聚物的合成

P((PEG-g-St)-alt-MAA) 的合成通过氢氧化钾催化水解酸酐实现, 按照如下方法. 取 106 mg P((PEG-g-St)-alt-MA) 样品 2 (含有 0.05 mmol MA 基团), 溶于 10 mL 二次水中, 加入 56 mg 氢氧化钾 (1 mmol), 室温搅拌过夜, 反应结束后用 1 mol/L 盐酸水溶液调节 pH 值为酸性, 用水透析除去体系中的无机盐, 冷冻干燥得到固体粉末 100 mg, 产率 93%.

2.5 月桂胺胺解 P((PEG-g-St)-alt-MA) 样品 2 的反应

以月桂胺为模型, 研究小分子脂肪胺对聚合物中马来酸酐基团的反应按照如下方法. 在 Schlenk 聚合瓶中加入 106 mg P((PEG-g-St)-alt-MA) 样品 2 聚合物 (含有 0.05 mmol MA 基团), 60 mg 月桂胺 (0.33 mmol), 并加入 2 mL 二次水溶解. 鼓氮气半小时以除去体系中的氧气. 氮气保护下搅拌, 反应过夜, 反应结束后将溶剂通过旋转蒸发除去, 得到的固体用 CHCl_3 溶解并沉淀于乙醚中. 沉淀三次以除去多余的月桂胺, 将得到的固体置于真空干燥箱中干燥至

恒重. 产物命名为P((PEG-g-St)-*alt*-(DA-g-MA)).

2.6 测试和表征

核磁共振氢谱(^1H NMR): 采用Bruker 400 MHz 波谱仪在室温下测试, 内标为TMS, 溶剂为氘代氯仿(CDCl_3).

核磁共振碳谱(^{13}C NMR): 采用Bruker 400 MHz 波谱仪在室温下测试, 溶剂为氘代氯仿(CDCl_3), 相应的碳化学位移 $\delta = 77.0$ ppm.

体积排斥色谱(SEC): 使用 Waters 515 HPLC 泵、Waters 2414 示差折光检测器和 Styragel HT-2、HT-4 和 HT-5 凝胶柱进行测试, 淋洗剂为 THF, 淋洗速率为 1.0 mL/min, 柱温 35°C, 聚苯乙烯标样作为标准进行分子量校正.

傅立叶变换红外谱(FT-IR): NICOLET AVATAR 300 光谱仪. 将聚合物样品的 THF 溶液滴在 KBr 盐片上, 待溶剂挥发以后测试.

动态光散射(DLS): 使用 ALV DLS/SLS-5022F 静态光散射仪, 22 mW Uniphase He-Ne 柱形激光光源, 波长 632.8 nm, ALV5000 软件. 样品测试前使用尼龙膜(millipore, 0.45 μm)过滤, 在 90°下测量.

差示扫描量热分析(DSC): 在Perkin Elmer Diamond型示差量热仪上, 以 10°C/min 速率升温或降温, 在 N_2 氛围中进行测试, 扫描两次以消除热

历史.

3 结果与讨论

PEG 接枝 SMA 聚合物的合成采用大单体共聚合的方法. 如图 1 所示, 首先合成对位 PEG 取代的苯乙烯大单体, 然后通过大分子单体与马来酸酐的自由基共聚得到侧链含有 PEG 的交替聚合物. 同时, 利用酸酐基团的反应性再进行聚合物的后修饰.

3.1 PEG-g-St 单体的合成

单体的合成采用Williamson成醚反应将长链PEG接枝到苯乙烯的对位, 得到PEG接枝的苯乙烯单体. 图 2 给出PEG-g-St 750 单体的 ^1H NMR谱图, 图中 7.1~7.4 ppm 的化学位移归属为单体中苯环上的质子, 而 5.0~6.0 ppm之间的两组两重峰对应于单体中双键的亚甲基($\text{CH}_2=\text{CH}$)裂分信号, 4.6 ppm的化学位移则是与苯环相连亚甲基的质子信号峰. 在 3.6 和 3.2 ppm处的信号分别对应于PEG链中亚甲基($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)和端甲基(OCH_3)的信号. 需要指出的是, 当 4-乙烯基苄氯与单羟基PEG反应之后, 苄基亚甲基质子的化学位移会有很大的位移. 通过比较反应前后该基团的化学位移可以确定反应的发生. 通过比较 3.2 与 4.6 ppm 处的信号峰面积, 可以计算出反应中单体的转化率接近 100%. 本文采用这种方法合

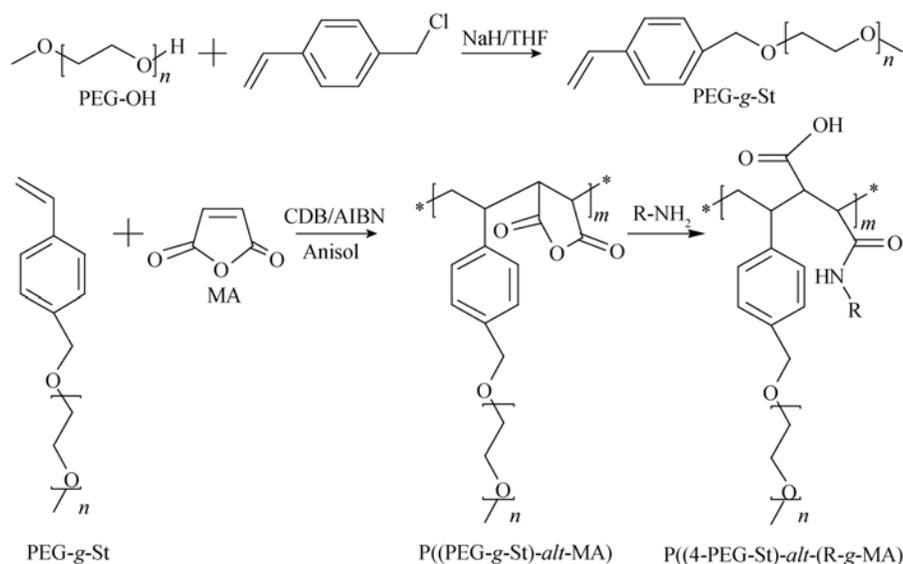
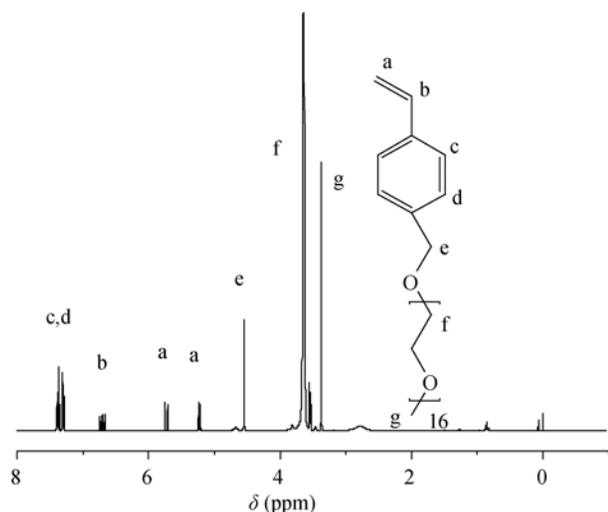


图 1 P((PEG-g-St)-*alt*-MA)及其被脂肪胺(RNH_2)修饰衍生物P((PEG-g-St)-*alt*-(R-g-MA))的合成路线示意图

图 2 PEG-g-St 750 的¹H NMR谱图

成了两种分子量的单体, PEG-g-St 750 与 PEG-g-St 1900.

3.2 P((PEG-g-St)-alt-MA)的合成

苯乙烯和马来酸酐自由基共聚合时, 由于单体形成 1:1 的电荷转移络合物, 因而可以形成严格交替的聚合物结构^[18,19]. 当苯乙烯的对位被供电子基团取代时, 单体的电子密度增加更有利于交替结构的形成. 本文所合成的对位PEG取代的苯乙烯单体与马来酸酐共聚合也会得到交替的聚合物.

聚合物的合成条件以及表征结果列于表 1 中. 首先用普通自由基聚合的方法得到了PEG-g-St 1900 与马来酸酐的交替聚合物, 在反应 5 h 以后, 单体的转化率已经大于 80%. 由于普通自由基聚合对聚合物分子量控制性较差, 因而得到的聚合物的分散性较宽(PDI = 1.7, 样品 1). 而采用RAFT聚合在反应 15 h

以后单体的转化率达到 60%, 可以得到分散性相对较窄(PDI = 1.3, 样品 2)的聚合物. 图 3 给出聚合物以及单体的SEC曲线, 从图中可以看到活性RAFT聚合得到的聚合物的流出曲线对称、分散性较好. 同样采取这两种方法分别合成了PEG-g-St 750 与马来酸酐共聚的聚合物(样品 3 和 4). 与前文讨论的结果一样, 由RAFT聚合得到的聚合物分散性较窄.

3.3 交替结构的证明

图 4 给出P((PEG-g-St)-alt-MA)样品 2 的¹H NMR 谱. 但在该图上不能分辨出主链酸酐环的质子位移, 不能通过比较酸酐单元与苯环的质子信号面积比来计算共聚物的组成. 然而文献报道, 用¹³C NMR检测苯乙烯上与主链相连的苯环上四级碳的位移来确定主链的序列结构^[20]. 因为该四级碳与主链相连, 对主链的微观序列结构比较敏感, 主链不同的序列结构会使这个四级碳的化学位移发生微小但却可以辨认的移动. 在苯乙烯和马来酸酐共聚物的碳谱上, 形成非交替结构、半交替结构和交替结构时, 苯乙烯上与主链相连的四级碳的化学位移分别在 147.5~145, 146~141.5 和 140.5~136.5 ppm^[20]. 通过测定该四级碳的化学位移可以判断聚合物的交替结构.

图 5 给出P((PEG-g-St)-alt-MA)样品 2 的¹³C NMR 图谱. 由于该聚合物侧链PEG的聚合度高达 42, 占聚合物总比重的 90% 以上, 在图上只能清晰地辨认侧链PEG的碳以及苯环中三级碳的化学位移. 而苯环中与主链相连的四级碳的信号微弱, 无法辨认. P((PEG-g-St)-alt-MA)样品 1 也有相似的结果. 对于PEG链较短的聚合物, PEG部分的影响大大降低, 可以较清晰地辨认聚合物中各个碳的化学位移. 图 6 所示为P((PEG-g-St)-alt-MA)样品 4 的¹³C NMR以及不

表 1 P((PEG-g-St)-alt-MA)聚合物的聚合条件以及表征结果

样品	投料比	单体	溶剂(mL)	反应时间(h)	转化率(%) ^{c)}	聚合度 ^{d)}	M_n ^{e)}	PDI ^{e)}
1	50 : 50 : 1 ^{a)}	PEG-g-St 1900	2	5	80	—	20000	1.7
2	200 : 200 : 2 : 5 ^{b)}	PEG-g-St 1900	10	15	63	25	12800	1.3
3	200 : 200 : 1 ^{a)}	PEG-g-St 750	2	5	83	—	53000	1.6
4	400 : 400 : 2 : 5 ^{b)}	PEG-g-St 750	10	15	70	56	15100	1.3

a) [PEG-g-St]:[MA]:[AIBN]; b) [PEG-g-St]:[MA]:[AIBN]:[CDB]; c) 根据如下公式计算: $W_{\text{样品}}/(W_{\text{MA}} + W_{\text{PEG-g-St}}) \times 100\%$; d) 通过转化率计算; e) 从SEC结果得到, 以单分散聚苯乙烯标样为参比

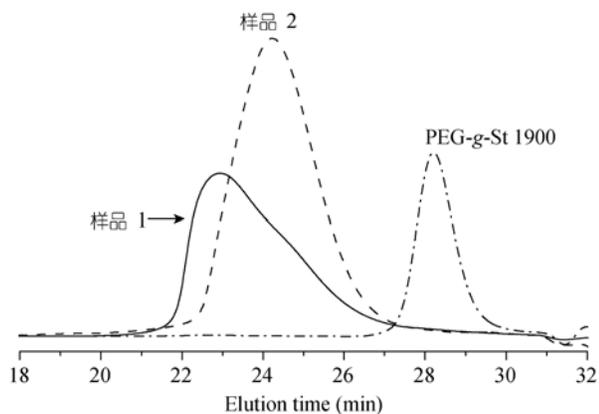


图3 P(PEG-g-St-alt-MA)样品 1 (实线)、2 (虚线) 及其对应的单体 PEG-g-St 1900 (点虚线) 的 SEC 流出曲线

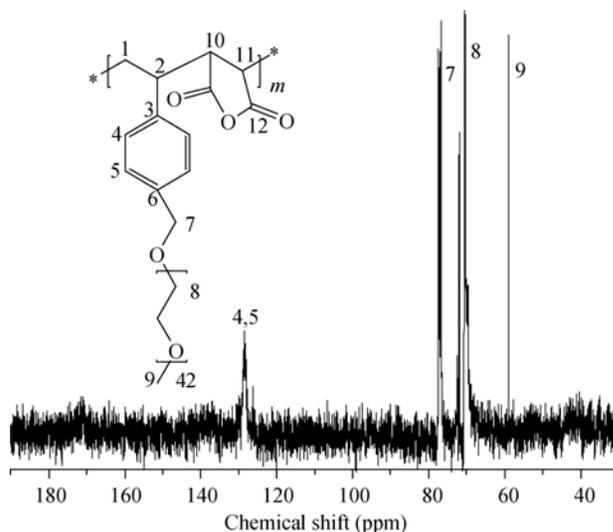


图5 P(PEG-g-St-alt-MA)样品 2 的 ¹³C NMR 谱图

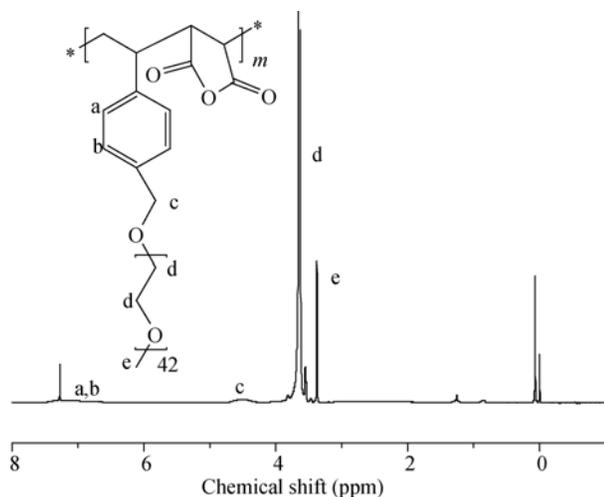


图4 P(PEG-g-St-alt-MA) 样品 2 的 ¹H NMR 谱图

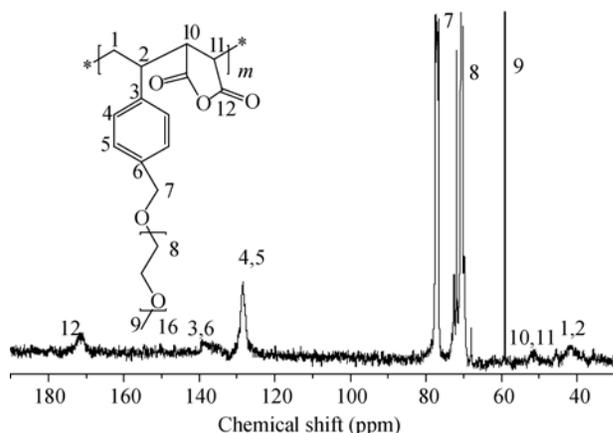


图6 P(PEG-g-St-alt-MA) 样品 4 的 ¹³C NMR 谱图

同碳信号的归属. 在该聚合物中与主链相连的苯环的四级碳(C3)的化学位移在 139 ppm, 位于前文所提到的交替共聚的区间(140.5~136.5 ppm)内. 因此, 可以定性地判断共聚物 P(PEG-g-St-alt-MA)样品 4 在微观序列上的交替结构. 对于 P(PEG-g-St-alt-MA)样品 3, 碳谱分析也有相似的结果. 根据此结果推测, 聚合物 P(PEG-g-St-alt-MA)样品 1 和样品 2 也应该具有同样的交替结构.

3.4 碱催化水解酸酐的反应

将 P(PEG-g-St-alt-MA)水解可以得到 PEG 接枝

苯乙烯与马来酸交替结构的聚合物(P((PEG-g-St)-alt-MAA)). 马来酸酐的水解采用碱催化的方法, 直接把P(PEG-g-St-alt-MA)加入到氢氧化钾水溶液中搅拌过夜, 得到产物P(PEG-g-St-alt-MAA). 图 7 给出聚合物反应前后的红外光谱, 从图上可以看到, 聚合物未水解之前在 1780 cm⁻¹的吸收信号归属于聚合物中酸酐羰基的碳氧(C=O)伸缩振动, 表明酸酐环的存在. 而当水解之后, 1780 cm⁻¹处的吸收峰完全消失, 伴随着在 1700 cm⁻¹出现了新的吸收峰, 该信号

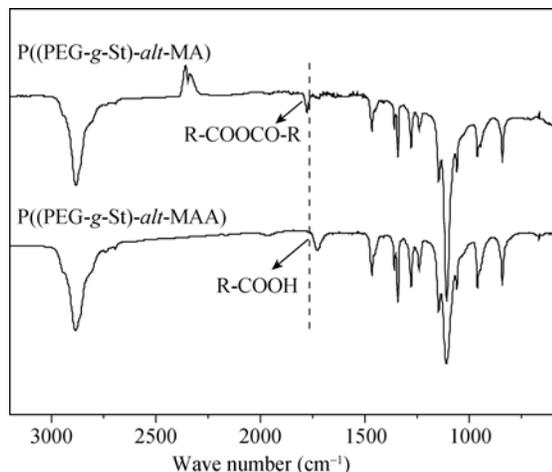


图 7 P((PEG-g-St)-alt-MA) 样品 2 及其水解后产物 P((PEG-g-St)-alt-MAA) 的 IR 谱图

对应于羧酸基团中羰基的碳氧(C=O)伸缩振动. 从红外分析结果可以推测碱催化 P((PEG-g-St)-alt-MA) 中马来酸酐的水解反应基本完全.

3.5 月桂胺胺解 P((PEG-g-St)-alt-MA)

本文以月桂胺作为模型小分子, 研究 PEG 接枝聚合物的功能化. 月桂胺开环马来酸酐的反应可以在温和的条件下, 即在水溶液中室温搅拌过夜来达到. 通过红外光谱来判断反应的进行程度, 图 8 为反

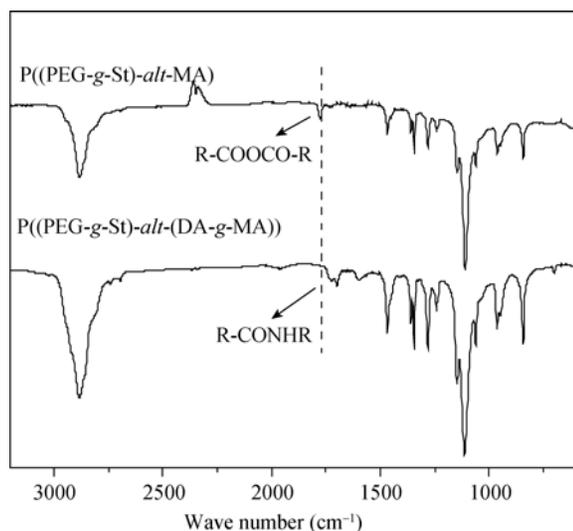


图 8 P((PEG-g-St)-alt-MA) 样品 2 及其衍生物 P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA)) 的 IR 谱图

应前后聚合物的红外谱图. 在该图中可以看到, 未反应之前 1780 cm^{-1} 的吸收峰对应于聚合物中酸酐的羰基(C=O)伸缩振动. 而月桂胺与酸酐反应之后, 生成了羧酸和酰胺基团, 改变了羰基的微环境, 因而对应的羰基的碳氧(C=O)不对称伸缩振动移到低波数, 约为 $1700\sim 1750\text{ cm}^{-1}$, 发生 $50\sim 80\text{ cm}^{-1}$ 的位移. 而且羰基的不对称伸缩振动峰为双重峰, 分别对应于酸酐开环以后的羧基和酰胺基团中两种不同的羰基的信号. 反应后产物 P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA)) 在 1780 cm^{-1} 处没有任何信号峰, 据此可以推测月桂胺开环交替聚合物中酸酐的效率很高.

月桂胺反应之后产物的结构通过 $^1\text{H NMR}$ 来进一步表征. 与图 4 相比, 图 9 在 $0.8\sim 1.5\text{ ppm}$ 处出现了一系列的吸收信号, 分别对应于月桂胺烷基链的端甲基(CH_3 , 0.9 ppm), 亚甲基(CH_2 , 1.2 ppm)以及与胺基相连的亚甲基(NHCH_2 , 1.6 ppm) 的质子信号. 对比这些质子信号与 PEG 端甲基(OCH_3 , 3.2 ppm) 质子的积分面积, 计算出月桂胺开环酸酐的效率达到 95% .

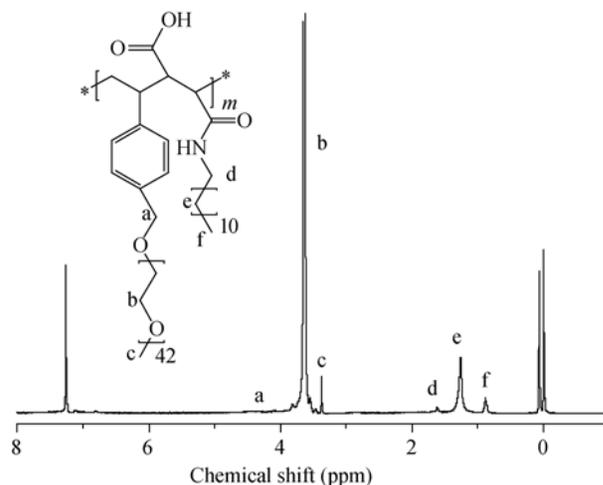


图 9 P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA)) (自样品 2) 的 $^1\text{H NMR}$ 谱图

通过以上的分析和表征, 可以知道小分子胺与聚合物中酸酐基团的反应是高效的, 而且操作简单易行, 因而可以利用含有胺基的功能性分子与马来酸酐的反应制备功能化的 PEG 接枝聚合物, 以适应不同的应用条件.

3.6 P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA))的性质

由于月桂胺是疏水性的长链烷烃, 当把它引入高亲水性的PEG聚合物中, 会影响聚合物的性质. 本文用差示扫描量热法(DSC)研究反应前后聚合物的热力学性质, 结果如图 10 所示. 在反应之前, 由于PEG链段的易结晶性, 在图上看到升温过程中的熔融吸热峰, 在约 50°C (T_m). 在降温过程中也会出现PEG的结晶放热峰, 对应于 25°C (T_f) 的吸收峰. 而当月桂胺修饰到聚合物的侧链以后, 聚合物P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA))的热力学行为有所变化. 与前者相比, PEG的 T_m 降低 5°C 左右, 约 45°C ; 而 T_f 降低到 18°C , 有 7°C 的降低. 可见, 月桂胺的引入改变了聚合物的性质, 使得聚合物的熔融和结晶温度有所降低. 这可能是由于月桂胺小分子有序地插入到聚合物的侧链, 形成PEG接枝苯乙烯、羧酸基团以及月桂酰胺的交替结构, 达到分子水平上的规则排列而影响了PEG侧链的结晶行为.

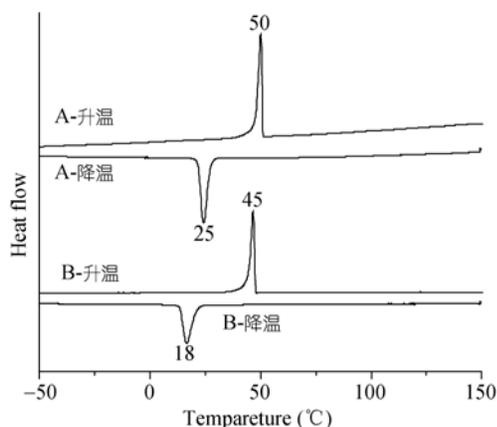


图 10 P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA))样品 2 (A)以及 P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA)) (B)的 DSC 曲线

疏水性月桂胺的引入, 不仅影响聚合物的热力学性质, 同时也影响了聚合物在溶液中的组装行为.

图 11 给出该聚合物水溶液的动态光散射表征结果, 聚合物形成了两种尺寸的聚集体, CONTIN分析得到组装体的流体力学半径(R_h)分别为 10 和 105 nm. 由于月桂胺的烷基链是疏水性的, 当引入到亲水的PEG接枝聚合物中时, 两亲性的聚合物在水溶液中聚集成组装体胶束. 我们还观察到当把该聚合物的水溶液与氯仿混合的时候, 会出现严重的乳化现象, 乳化液放置 24 h 以上都不会出现分层的现象, 表明该聚合物可能会是性能优良的乳化剂.

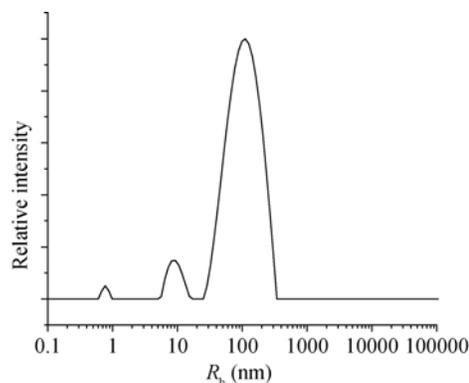


图 11 P((PEG-g-St)-alt-(DA-g-MA))在水溶液中组装体在 90 度的流体力学半径(R_h)分布曲线

4 结论

本文合成了一种 SMA 衍生物——含有反应性基团的 PEG 接枝苯乙烯 (PEG-g-St)与马来酸酐(MA)的交替共聚物, 核磁碳谱证明聚合物中两个组成单元 PEG-g-St 与 MA 采取交替的序列结构. 并研究了碱催化条件下酸酐的水解以及小分子月桂胺对酸酐环的反应. 由于 PEG 链均匀地接枝在间隔的苯乙烯单元上, 本文得到的聚合物也是一种反应性低密度聚合物刷. 利用聚合物中酸酐的反应性可以制备功能性的 PEG 接枝聚合物, 可望在生物医药等方面有潜在的应用.

参考文献

- Zhu M Q, Wei L H, Li M, Jiang L, Du F S, Li Z C, Li F M. A unique synthesis of a well-defined block copolymer having alternating segments constituted by maleic anhydride and styrene and the self-assembly aggregating behavior thereof. Chem Commun, 2001, (4):

365—366

- 2 岳玲, 陶斯禄, 张晓宏, 吴世康. 聚(苯乙烯-*alt*-马来酸酐)-*b*-聚苯乙烯亲水/亲油嵌段共聚物在溶液中的聚集行为研究. 功能高分子学报, 2005, 18: 248—254
- 3 Zhang Y H, Huang J, Chen Y M. Reactive dendronized copolymer of styryl dendron and maleic anhydride: A single molecular scaffold. *Macromolecules*, 2005, 38: 5069—5077 [\[DOI\]](#)
- 4 Misro M, Guha S, Singh H, Mahajan S, Ray A R, Vasudevan P. Injectable non-occlusive chemical contraception in the male-I. *Contraception*, 1979, 20(5): 467—473 [\[DOI\]](#)
- 5 Maeda H. SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: Advantage in cancer chemotherapy. *Adv Drug Del Rev*, 1991, 6: 181—202 [\[DOI\]](#)
- 6 Maeda H. SMANCS and polymer-conjugated macromolecular drugs: Advantages in cancer chemotherapy. *Adv Drug Del Rev*, 2001, 46: 169—185 [\[DOI\]](#)
- 7 Maeda H, Edo K, Ishida N. Neocarzinostatin: The Past, Present, and Future of an Anticancer Drug. Berlin: Springer; 1997. 227—267
- 8 Pasut G, Veronese F M. Polymer-drug conjugation, recent achievements and general strategies. *Prog Polym Sci*, 2007, 32: 933—961 [\[DOI\]](#)
- 9 Segudovic V, Sertic S, Kovac-Filipovic M, Jarm V. Salt effect on size-exclusion chromatography of partially sulfonated alternating copolymers of maleic acid and styrene in a polar solvent. *J Chromatogr A*, 1995, 704: 149—156 [\[DOI\]](#)
- 10 Donati I, Gamini A, Vetere A, Campa C, Paoletti S. Synthesis, characterization, and preliminary biological study of glycoconjugates of poly(styrene-co-maleic acid). *Biomacromolecules*, 2002, 3: 805—812 [\[DOI\]](#)
- 11 Pompe T, Zschoche S, Herold N, Salchert K, Gouzy M F, Sperling C, Werner C. Maleic anhydride copolymers—a versatile platform for molecular biosurface engineering. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 1072—1079 [\[DOI\]](#)
- 12 Yin X, Stöver H D H. Hydrogel microspheres formed by complex coacervation of partially MPEG-grafted poly(styrene-*alt*-maleic anhydride) with PDADMAC and cross-linking with polyamines. *Macromolecules*, 2003, 36: 8773—8779 [\[DOI\]](#)
- 13 Pasut G, Veronese F M. PEGylation of proteins as tailored chemistry for optimized bioconjugates. *Adv Polym Sci*, 2006, 192: 95—134 [\[DOI\]](#)
- 14 Ryan S M, Mantovani G, Wang X X, Haddleton D M, Brayden D J. Advances in PEGylation of important biotech molecules: Delivery aspects. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5: 371—383 [\[DOI\]](#)
- 15 Otsuka H, Nagasakib Y, Kataoka K. PEGylated nanoparticles for biological and pharmaceutical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2003, 55: 403—419 [\[DOI\]](#)
- 16 Balan S, Choi J W, Godwin A, Teo I, Laborde C M, Heidelberger S. Site-specific PEGylation of protein disulfide bonds using a three-carbon bridge. *Bioconjug Chem*, 2007, 18: 61—76 [\[DOI\]](#)
- 17 Perrier S, Barner-Kowollik C, Quinn J F, Vana P, Davis T P. Origin of inhibition effects in the reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization of methyl acrylate. *Macromolecules*, 2002, 35: 8300—8306 [\[DOI\]](#)
- 18 Brown P G, Fujimori K. A mechanistic study of the radical copolymerization of *p*-chlorostyrene with citraconic anhydride via ¹³C NMR spectroscopy. *Macromol Chem Phys*, 1994, 195: 917—932 [\[DOI\]](#)
- 19 Ha N T H, Fujimori K, Craven I E. Relation between the alternating monomer unit sequence and the *cis* and *trans* linkage configurations at the cyclic maleic anhydride units in the copolymers of styrene and maleic anhydride prepared in carbon tetrachloride. *Macromol Chem Phys*, 1997, 198: 3507—3516 [\[DOI\]](#)
- 20 Ha N T H. Determination of triad sequence distribution of copolymers of maleic anhydride and its derivatives with donor monomers by ¹³C NMR spectroscopy. *Polymer*, 1999, 40: 1081—1086 [\[DOI\]](#)

Synthesis and post-modification of 4-PEG grafted styrene and maleic anhydride alternating copolymers

REN LiXia & CHEN YongMing

State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract: 4-PEG grafted styrene and maleic anhydride alternating copolymers were synthesized via traditional radical polymerization and reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) mediated radical polymerization. The alternating structure was confirmed by ^{13}C NMR analyses. Moreover, functional PEG grafted copolymers were synthesized by hydrolysis or aminolysis of anhydride groups. With dodecylamine as model amine, the aminolysis of maleic anhydride group was studied and the resulted copolymers show amphiphilic properties.

Keywords: alternating copolymers, PEG grafted copolymers, radical polymerization, self-assembly