

聚(N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸)-聚乙二醇-聚(N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸)的合成及其表征

杨子刚 袁建军 程时远*

(湖北大学化学与材料科学学院 武汉 430062)

摘 要 利用三光气合成了 N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸酸酐(Lys(z)-NCA), 并用双端氨基聚乙二醇做引发剂, 在 DMF 中引发 Lys(z)-NCA 聚合, 合成了聚(N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸)-聚乙二醇-聚(N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸)三嵌段共聚物。利用 IR、 ^1H NMR、DSC 和 GPC 对其结构进行了表征, 结果表明, 这种方法能够合成分子量可控、分子量分布窄($I_p=1.06$)的嵌段共聚物, 产率 95.4%。

关键词 聚乙二醇 聚(N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸) 三嵌段共聚物

中图分类号: O631

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2004)06-0637-04

两亲嵌段共聚物在选择性溶剂中的自组装行为已成为当前研究的一个热门课题。在一定的条件下, 它会形成球形、棒状、管状、囊泡、洋葱等不同形态的聚集体^[1,2], 这些聚集体不仅能够作为模板构造纳米材料^[3], 而且由于这些形态本身具有纳米空腔结构, 其包覆量要比实心的球形胶束大许多, 在药物释放、物质包覆等方面有良好的应用前景^[4]。然而, 要将两亲嵌段共聚物应用于生物体, 除了要保证形成特定形态的聚集体外, 还要求组成两亲嵌段共聚物的嵌段有良好的生物相容性和生物降解性。聚乙二醇具有无毒、无免疫原性、亲水性和良好的生物相容性, 在生物医用材料方面得到了广泛的应用; 赖氨酸是人体的一种必需氨基酸, 与人体具有良好的相容性, 而且其代谢产物能够通过新陈代谢及时排出体外, 对人体不会产生毒副作用。本文利用聚乙二醇作为亲水段、 N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸作为疏水段合成了两亲嵌段共聚物聚(N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸)-聚乙二醇-聚(N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸), 有望应用于生物医学领域。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

双端氨基聚乙二醇(Fluka 公司, 美国)($M_n=1\ 500$)、 N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸和三光气(Acros 公司, 美国), 直接使用; 四氢呋喃、正己烷, 分析纯, 使用之前用金属钠回流后蒸出; N,N -二甲基甲酰胺, 分析纯, 五氧化二磷回流后蒸出再使用; 其它试剂均为分析纯, 直接使用。

VARIAN MERCURY VX-300 型核磁共振谱仪(德国), 溶剂为 DMSO- d_6 , 内标为 TMS; Perkin-Elmer spectrum one 型红外光谱仪(美国), KBr 压片; Perkin-Elmer X 型 DSC 仪(美国), 静态空气气氛, 升温速率为 $20\ ^\circ\text{C}/\text{min}$, 温度范围为 $-60\sim 80\ ^\circ\text{C}$; Wyatt OPTILAB 型 GPC 和多角激光光散射联用仪(美国), 单分散性线性聚苯乙烯标样作参比, DMF 为流动相, 流速为 $0.8\ \text{mL}/\text{min}$ 。

1.2 N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸酸酐(Lys(z)-NCA)的合成

参照文献[5]方法, 在反应瓶中加入 $3.0\ \text{g}$ Lys(z)和 $40\ \text{mL}$ THF, 搅拌 $10\ \text{min}$ 使之成悬浮液, $1.58\ \text{g}$ 三光气溶于 $20\ \text{mL}$ THF 后再加入到上述悬浮液中($50\ ^\circ\text{C}$), 反应物立即变为凝胶状, 磁石不能搅动, $20\ \text{min}$ 后凝胶又慢慢溶解, 磁石开始搅动, $40\ \text{min}$ 后变为浅黄色透明液体, 继续反应 $30\ \text{min}$ 后, 排出多余光气, 再加入 $180\ \text{mL}$ 正己烷, 静置 $24\ \text{h}$ 使之完全结晶, 抽滤得白色固体, 然后用 $V(\text{THF})/V(\text{hexane})=13$ 的混合溶剂重结晶, 室温真空干燥, 得产物 $3.07\ \text{g}$, 产率 $93.6\ \%$ 。

2003-08-20 收稿, 2004-02-10 修回

通讯联系人: 程时远, 男, 1942 年生, 教授, 博士生导师; E-mail: scheng @public.wh.hb.cn; 研究方向: 乳液聚合和热塑性弹性体及嵌段共聚物的自组装

1.3 聚(*N*^ε-苄氧羰基赖氨酸)-聚乙二醇-聚(*N*^ε-苄氧羰基赖氨酸)(LEL1)的合成

先将 1.2 g Lys(z)-NCA 溶解在 12 mL DMF 中,然后将 0.6 g PEG 溶于 12 mL DMF 并加入其中,通入干燥的 N₂气、搅拌、40 ℃反应 72 h,减压蒸出溶剂后用 CH₂Cl₂溶解,然后用过量的无水乙醚沉淀,过滤,真空室温抽干,得产物 1.62 g,产率为 95.4%。

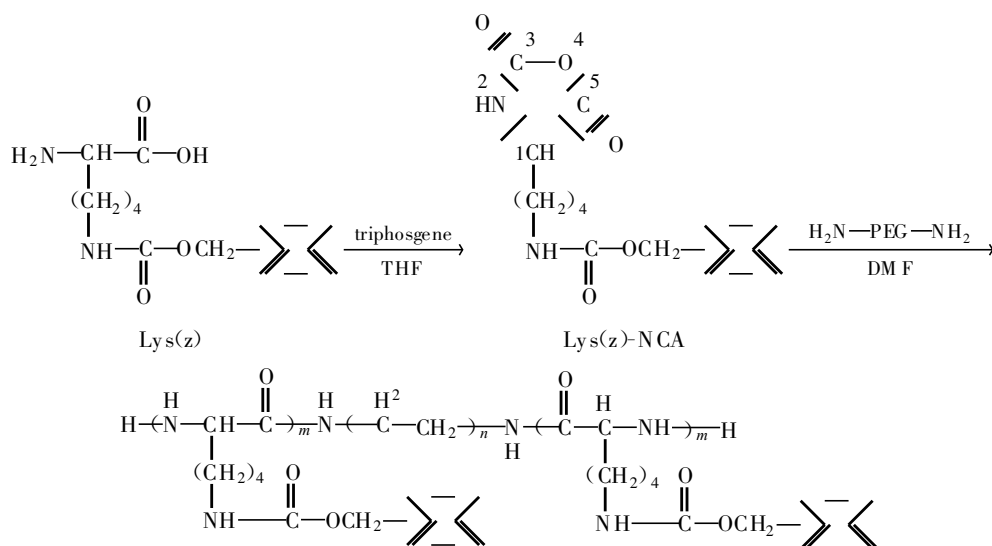
1.4 聚(*N*^ε-苄氧羰基赖氨酸)均聚物(PCLL)的合成

将 1.9 g Lys(z)-NCA 与三乙胺以摩尔比为 25:1 溶解于 20 mL DMF 中,通入干燥 N₂气、搅拌、40 ℃反应 72 h,浓缩,用无水乙醚沉淀,过滤,真空干燥,得产物 1.57 g,产率为 90.2%。

2 结果与讨论

2.1 嵌段共聚物的合成

嵌段共聚物的合成路线如下:



2.1.1 *N*^ε-苄氧羰基赖氨酸酸酐(Lys(z)-NCA)的合成 采用三光气与 *N*^ε-苄氧羰基赖氨酸反应合成 Lys(z)-NCA,易于控制,不需催化剂。因三光气能溶于 NCA 的重结晶溶剂 THF/hexane 中,残存的三光气在产物重结晶时即可除去。由于 Lys(z)-NCA 极易水解,反应须在无水条件下进行。三光气的用量也是影响反应的一个重要因素。由于三光气分解产生的光气,在液体的上方与反应物的接触面积有限,化学计量比的三光气不能使反应进行完全,即不能变为透明的溶液。过量 25% 时生成白色的固体,产率为 84.3%,当过量 50% 时产率达到最大值 93.6%,继续增加三光气的用量导致产率降低,同时生成的产物呈黄色。

从产物的 IR 谱(图 1)可以看出,图 1b 比图 1a 多了 1 836 cm⁻¹和 1 785 cm⁻¹这 2 个羰基峰,对应于环状酸酐中 2 个羰基峰,因为在环状酸酐中 2 个羰基由于振动耦合而使其吸收峰向高频方向移动。这表明反应已经生成了 *N*^ε-苄氧羰基赖氨酸(Lys(z))的环状酸酐 Lys(z)-NCA。这还可以从产物的溶程较窄(101 ~ 102 ℃)得到证明。

2.1.2 聚(*N*^ε-苄氧羰基赖氨酸)-聚乙二醇-聚(*N*^ε-苄氧羰基赖氨酸)的合成 该反应是氨基端聚乙二醇的伯氨基进攻 Lys(z)-NCA 的 5 号碳原子引发的阴离子开环聚合,因为脂肪族伯氨的亲电性比链末端氨基要强,引发比增长要快,因此,所有的引发剂均参与聚合。在生成的聚合物中,除了三嵌段共聚物外,还有少量的聚乙二醇。在产物后处理时,先将聚合物溶解在 CH₂Cl₂中,再用无水乙醚沉淀即可有效的除去其中的聚乙二醇。虽然聚乙二醇也能在无水乙醚中沉淀,但在 CH₂Cl₂存在下聚乙二醇不会从无水乙醚中沉淀^[6]。另外反应对水、O₂极其敏感,故反应须在无水的 N₂气中进行。

2.2 嵌段共聚物的结构表征

2.2.1 IR 光谱 图 1c 是合成的聚合物的 IR 光谱图。可以看出,图 1b 中出现的 1 836 和 1 785 cm⁻¹

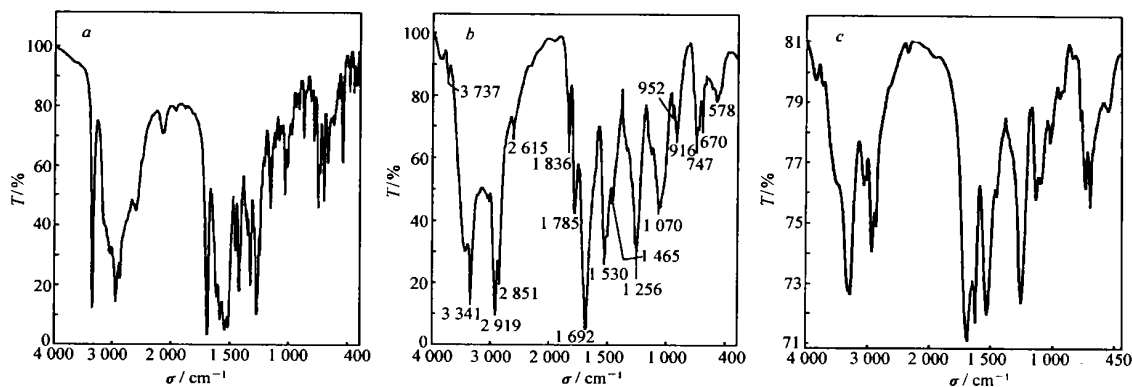


图1 Lys(z)(a)、Lys(z)-NCA(b)和嵌段共聚物(c)的红外光谱图

Fig. 1 IR spectra of (a) Lys(z), (b) Lys(z)-NCA and (c) block copolymer

处的酸酐羰基峰已经消失, $1\ 693\text{ cm}^{-1}$ 是侧链上的共轭羰基峰, 其它峰的归属为: $3\ 065\text{ cm}^{-1}$ 为苯环 C—H 的伸缩振动; $3\ 286, 737, 696\text{ cm}^{-1}$ 为苯环面的变形振动; $2\ 865$ 和 $1\ 102\text{ cm}^{-1}$ 是 PEG 的 2 个特征峰。 $1\ 628$ 和 $1\ 534\text{ cm}^{-1}$ 是肽链处于 β -折叠的特征峰。

2.2.2 ^1H NMR 谱 化学位移和对应的质子如图 2 所示。图中可以看出, $\delta 7.2 \sim \delta 7.3$ 为苯环上氢 (C_6H_5-) 的化学位移, $\delta 3.49$ 为聚乙二醇上氢 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$) 的化学位移, 由二者的峰面积比可以计算聚合物的分子量(列于表 1)。

$$\frac{A(\delta 3.49)}{A(\delta 7.30)} = \frac{34 \times 4}{\frac{M_n(\text{PCL L})}{262}} \times 5$$

式中, $\overline{M}_n(\text{LEL}) = \overline{M}_n(\text{PCLL}) + \text{PEG}$, 其中 A 为峰面积, 34 为 PEG 的聚合度, 262 是 PCLL 重复单元的分子量, 4 是聚乙二醇重复单元中氢原子的个数。单体与引发剂的摩尔比 $n(\text{M})/n(\text{I})$ 与聚合物的数均分子量($\overline{M}_n$)的关系见表 1。表中可见, $\overline{M}_n$ 随着 $n(\text{M})/n(\text{I})$ 的增加而增加, 与反应机理相符。

2.2.3 GPC 测量 GPC 测试结果列于表 1。表中可见, 分子量的分布较窄, 而且 GPC 流出曲线无明显肩峰, 说明为单组分。但是, 由 GPC 测得的分子量与通过 ^1H NMR 谱算得的分子量差别较大, 这是因为 GPC 测量是以聚苯乙烯为标准样品, 只有聚合物和聚苯乙烯在溶剂中的状态完全一致, GPC 的测量结果才能与实际相符。而由 ^1H NMR 谱峰面积比计算分子量是一种绝对方法, 不会受到其它因素的影响, 因此, 聚合物的分子量应该以 ^1H NMR 谱测定结果为准。

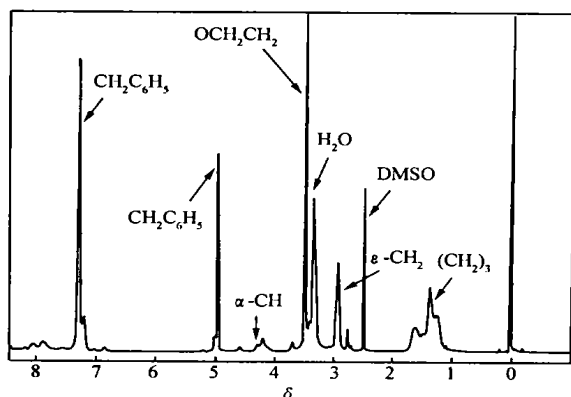


图2 嵌段共聚物的 ^1H NMR谱图

Fig. 2 ^1H NMR spectrum of block copolymer

表 1 嵌段共聚物的分子量及其分布和玻璃化温度

Table 1 Molecular weight and T_g of the block copolymers

Sample	$n(\text{Lys}(z)\text{-NCA})/\bar{n}(\text{PEG})$ in feed	$\overline{M}_n$ from $^1\text{H NMR}$	$\overline{M}_n$ from GPC	I_p	$T_g/^\circ\text{C}$
PEG					— 45
LEL(1)	10%	3 640	3 725	1.06	— 20, 47
LEL(2)	20%	5 655	5 723	1.14	— 21, 48
LEL(3)	50%	13 349	14 338	1.16	— 22, 49
PCLL					50

PEG; poly(ethylene glycol); LEL; poly(N^{ϵ} -carboxyloxy-*L*-lysine)-PEG-poly(N^{ϵ} -carboxyloxy-*L*-lysine); PCLL; poly(N^{ϵ} -carboxyloxy-*L*-lysine).

2.3 嵌段共聚物的玻璃化转变温度(T_g)

由 DSC 测得的 PEG、PCLL 均聚物和嵌段共聚物的玻璃化转变温度(T_g)列于表 1。从表中可以看出,共聚物显示出 2 个 T_g , 其中较高的 1 个与 N^ϵ -苄氧羰基赖氨酸均聚物的 T_g 很接近,而较低的 1 个比聚乙二醇的 T_g 高 20 $^\circ\text{C}$ 以上。这表明在嵌段共聚物中存在微相分离,PCLL 硬段聚集成微区并形成物理交联网络结构,限制了软段 PEG 的运动,导致其玻璃化转变温度升高。

参 考 文 献

- 1 Cameron N S, Corbier M K, Eisenberg A. *Can J Chem*[J], 1999, **77**: 1 311
- 2 YUAN Jian-Jun(袁建军), LI Xiao-Jin(李小明), CHENG Shi-Yuan(程时远), *et al.* *Chem J Chin Univ*(高等学校化学学报)[J], 2003, **2**: 371
- 3 Zhao D Y, Feng J L, Huo Q S. *et al.* *Sciencē* [J], 1998, **279**(5 350): 548
- 4 Riley T, Stolnik S, Heald C R. *et al.* *Langmuir*[J], 2001, **17**: 3 168
- 5 Daly W H, Poche D. *Tetrahedron Lett*[J], 1988, **29**: 5 859
- 6 Cho C S, Jo B W, Kwong J K. *et al.* *Macromol Chem Phys*[J], 1994, **195**: 2 195

Synthesis and Characterization of Amphiphilic Triblock Copolymers Poly(N^ϵ -CBZ-Lysine)-PEG-Poly(N^ϵ -CBZ-Lysine)

YANG Zi-Gang, YUAN Jian-Jun, CHENG Shi-Yuan*

(School of Chemistry and Materials Science, Hubei University, Wuhan 430062)

Abstract Lys(z)-NCA was synthesized from N^ϵ -carbobenzoyloxy-*L*-Lysine and triphosgene in THF. Amphiphilic triblock copolymers poly(N^ϵ -carbobenzoyloxy-*L*-Lysine)(poly(N^ϵ -CBZ-Lysine)-PEG-poly(N^ϵ -CBZ-Lysine)) were synthesized in DMF in the condition that both amino-end PEG was used as initiator. The structures of the block copolymers were characterized by IR, ^1H NMR, GPC and DSC. The results revealed that triblock copolymers with controlled $\overline{M}_n$ and narrow molecular weight distribution($I_p = 1.06$) were synthesized, the yield was 95.4%. These block copolymers are expected to have promising application in the field of biomaterials for the two components in block copolymers are both biocompatible.

Keywords poly(ethylene glycol), poly(N^ϵ -carbobenzoyloxy-*L*-Lysine), triblock copolymer