

· 研究论文 ·

位点选择性阴离子开环聚合一步合成二肽功能化聚醚

陈奇艺 洪兴沛 刘利君 赵俊鹏*

(华南理工大学材料科学与工程学院 广州 510640)

摘要 功能化引发剂是高效合成端基功能化高分子的关键策略. 含有质子型功能基团的引发剂与阴离子聚合往往不相容, 导致产物结构不可控. 本研究以氨基受保护的二肽为生物引发剂, 实现了多质子体系中端基功能化聚环氧乙/丙烷的一步可控合成. 实验和计算结果共同表明, 聚合仅从二肽的羧基端发生, 双组分有机催化剂在增长链末端的醇羟基和引发端的肽酰胺之间产生酸性反转效应, 确保聚醚具有可控的分子量、低分散度和完整保留的端基二肽结构. 该工作拓宽了酸性反转机理和位点选择性阴离子开环聚合方法的适用性, 为进一步扩充生物引发剂, 构建多样化的生物-聚醚功能材料打下了基础.

关键词 生物基高分子; 高分子功能化; 开环聚合; 有机催化聚合

引用: 陈奇艺, 洪兴沛, 刘利君, 赵俊鹏. 位点选择性阴离子开环聚合一步合成二肽功能化聚醚. 高分子学报, doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26095.

Citation: Chen, Q. Y.; Hong, X. P.; Liu, L. J.; Zhao, J. P. One-step synthesis of dipeptide-functionalized polyethers through site-selective anionic ring-opening polymerization. *Acta Polymerica Sinica* (in Chinese), doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26095.

功能基团可对高分子主体结构的理化性能进行必要补充, 是高分子材料高性能化和满足各类应用需求的关键结构变量^[1,2], 其定量定点引入是高分子合成化学的必要研究内容.

功能化引发剂策略, 即在链式聚合反应的引发剂中安置目标或前体功能基团^[3,4], 是在高分子链末端或中心定点功能化的高效途径. 可无需改变已有合成路线或工艺, 获得结构和性能多样化的端基功能化高分子^[5]. 但聚合所需的苛刻条件往往使功能基团与催化剂^[6]或活性链端^[7]发生不可逆的副反应, 导致聚合失活或失控^[3,4].

脂肪族聚醚中聚环氧乙烷(PEO/PEG)和聚环氧丙烷(PPO)应用最广^[8,9], 其性能高度依赖链末端的功能基团. 环氧单体的阴离子开环聚合(AROP)是PEO和PPO的主要合成方法^[10], 而亲电型和活泼质子型功能基团在该聚合条件下难以

稳定存在. 传统端基功能化方法多采用先引入惰性基团、再聚合后修饰的间接路线, 存在步骤繁琐、原子经济性低、功能化程度不足等问题^[11]. 随着AROP催化/引发体系的不断发展, 聚合的化学选择性与功能基团兼容性不断提升, 借助功能化引发剂可在聚合起始阶段直接引入多种极性或反应性基团^[12-16], 或易于转化为目标功能基团的前体基团^[17], 大大提高了功能化聚醚的合成效率与结构精确性. 然而, 目前的方法多局限于单质子型引发剂和非质子型功能基团^[18,19].

生物基基团复杂而精确的天然结构可构建性能独特的材料. 例如, 商业化疏水二肽 α -苯丙氨酰-L-苯丙氨酸具有无毒、发光^[20,21]、自组装、光诱导导电^[22]等特性, 还是迄今已知最坚硬的生物材料之一^[23,24]. 不难想象, 若能将二肽作为功能端基引入聚醚结构中, 将极大丰富或提升相关材料

生物基高分子专题; 2026-03-26收稿, 2026-05-26录用, 网络出版.
基金项目: 国家重点研发计划(项目号 2022YFC2805103), 国家自然科学基金(基金号 52373005).

* 通信联系人, E-mail: msjzhaoh@scut.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26095; CSTR: 32057.14.GFZXB.2026.7641

料的理化性能、改善生物相容性.此外,疏水二肽在有机介质中溶解性较好,便于准确分析反应动力学和机理.然而,疏水二肽含有酰胺和用于保护氨基的氨基甲酸酯,这些NH型质子基团的酸性高于环氧单体AROP过程中增长链末端的醇羟基^[25],在强碱性催化或引发体系中会被优先活化(去质子化),产生的酰胺或氨基甲酸酯阴离子成为链引发物种参与聚合反应^[26,27],因而无法获得结构明确的二肽(端基)功能化聚醚.

此前的研究表明,以氨基甲酸酯保护的氨基醇为引发剂,有机碱和烷基硼构建的双组分催化剂可使环氧单体仅与羟基反应,氨基甲酸酯基团在链引发和链增长过程中均保持惰性,从而在双质子体系中实现羟基选择性可控AROP,一步合成结构明确的端基功能化聚醚^[28].这是由于烷氧阴离子与烷基硼的O-B作用远强于氨基甲酸酯阴离子与烷基硼的N-B作用,使得氨基甲酸酯在去质子化和开环过程中相较于羟基具有足够低的反应活性,实现酸性反转.然而,相同的机理是否适用于二肽中的酰胺基团尚未可知.

本研究发现,以疏水二肽为代表性的多质子型生物物质功能引发剂,通过位点选择性AROP可一步合成分子量可控且结构明确的二肽功能化聚醚.双组分有机催化剂对二肽结构中的酰胺和聚醚链末端的醇羟基同样具有酸性反转效应,从而拓展了该机理的适用范围.

1 实验部分

1.1 实验仪器与表征方法

核磁共振氢谱(¹H-NMR):使用Bruker AV-600核磁共振谱仪,以DMSO-d₆或CDCl₃为溶剂,室温下进行测试.通过计算端基和分子主链特征质子信号的面积比例得到高分子的数均分子量($M_{n,NMR}$).

体积排除色谱(SEC):高分子的数均分子量($M_{n,SEC}$)和分子量分布(D_M)使用Agilent公司的SEC仪器进行检测,该系统包含:紫外吸收检测器(UV),示差折光指数检测器(RI),两根串联的填充聚苯乙烯(PS)树脂色谱柱(5 μm).流动相为四氢呋喃(THF),流速为1.0 mL·min⁻¹,测试温度为35 °C.以一系列窄分布的PEO或PS为标准样品制定标准曲线.

基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱

(MALDI-TOF MS):使用Bruker Autoflex III Smartbeam MALDI-TOF质谱仪(Bruker,德国)进行测试.将样品以10 mg·mL⁻¹的浓度溶解在THF中,以5:1的体积比与浓度为50 mg·mL⁻¹的三氟乙酸钠的THF溶液混合;再将上述溶液与浓度为10 mg·mL⁻¹的2,5-二羟基苯甲酸的THF溶液以1:5的体积比混合,为待测试样.取0.4 μL待测试样滴加入检测盘中(干燥液滴法),设置阳离子反射模式进行样品质谱检测.使用聚甲基丙烯酸甲酯标样在外部进行校准.

1.2 实验材料

磷腈碱P₁-叔丁基(^tBuP₁, Sigma-Aldrich, >97%),磷腈碱P₂-叔丁基(^tBuP₂, Sigma-Aldrich, 2.0 mol·L⁻¹ in THF),三乙基硼(Et₃B, Sigma-Aldrich, 1.0 mol·L⁻¹ in THF)购买后直接使用.

N-叔丁氧羰基-L-甘氨酸-L-甘氨酸(BocGG, 安耐吉化学, 98%), N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸-L-甘氨酸(BocVG, 安耐吉化学, 98%), N-叔丁氧羰基-L-缬氨酸-L-缬氨酸(BocVV, 安耐吉化学, 98%), N-苄氧羰基-L-丙氨酸-L-缬氨酸(CbzAV, 安耐吉化学, 96%), N-叔丁氧羰基-L-亮氨酸-L-亮氨酸(BocLL, 安耐吉化学, 97%), N-叔丁氧羰基-L-苯丙氨酸-L-苯丙氨酸(BocPP, 安耐吉化学, 98%)在使用前均通过THF共沸蒸馏进行干燥.

在真空环境下,将环氧乙烷(EO, Sigma-Aldrich, 99%)于0 °C从钢瓶中冷凝至预先装有氢氧化钠的圆底Schlenk瓶中,在冰水浴中持续搅拌4 h.随后,将EO冷凝至装有正丁基锂(ⁿBuLi)的圆柱形Schlenk瓶中,充分搅拌后通过冷凝定量移至聚合反应用的圆底Schlenk瓶中.环氧丙烷(PO, Sigma-Aldrich, 99%)于室温下与CaH₂搅拌过夜后,经冷凝转移至储存瓶,置于手套箱备用.四氢呋喃(THF, 上海泰坦科技股份有限公司,分析纯;无水级, Sigma-Aldrich, 99%)先后经CaH₂和ⁿBuLi干燥处理,再低温冷凝纯化备用.

1.3 二肽功能化聚醚的合成

1.3.1 二肽功能化PPO的合成

以表1 entry 1为例,将Schlenk反应瓶置于鼓风干燥箱中,110 °C干燥12 h后与特氟龙活塞一起转移至手套箱内.依次向瓶中加入PO(1.4 mL, 20 mmol)、BocGG(59.2 mg, 0.25 mmol)、Et₃B溶液(37.5 μL, 0.0375 mmol)和^tBuP₂溶液(6.25 μL, 0.0125 mmol)并于室温下磁力搅拌反应.

12 h后, 取少量反应液与 CDCl_3 混合, 通过 $^1\text{H-NMR}$ 测试计算单体转化率. 12 h后, 加入1滴乙酸淬灭催化剂. 将反应液用适量二氯甲烷稀释后, 加入5 g中性氧化铝搅拌30 min. 过滤, 取滤液于热台加热挥发大量溶剂, 将剩余物真空干燥12 h, 得到 BocGG-PPO. 表1中 entry 1~3 均按此步骤操作.

1.3.2 二肽功能化PEO的合成

以表1 entry 4 为例, 将 Schlenk 反应瓶置于鼓风干燥箱中, $110\text{ }^\circ\text{C}$ 干燥12 h后与特氟龙活塞一起移至手套箱内. 依次向瓶中加入 BocVV (193.7 mg, 0.6 mmol)、THF (2.4 mL)、 Et_3B 溶液 (90.0 μL , 0.09 mmol) 和 $^t\text{BuP}_1$ (7.6 μL , 0.03 mmol). 将反应瓶取出并连接至真空线上, EO (2.4 mL, 48.1 mmol) 依照1.2部分的方法转移至反应瓶中. 将反应瓶置于冰水浴中并磁力搅拌, 随后缓慢升温至室温. 反应3 h后出现大量白色固体(结晶的PEO). 向反应瓶中加入少量THF溶解PEO, 同时加入1滴乙酸淬灭催化剂. 将所得混合物倒入乙醚中沉淀出白色粉末, 收集并于真空下干燥12 h, 得到 BocVV-PEO. 表1中 entries 4~9 均按此步骤操作.

2 结果与讨论

此前已有研究证明羧酸可在双组分有机催化剂的作用下引发环氧单体的活性/可控 AROP, 其关键在于羧酸首先转化为羟基羧酸酯, 并且在随后的链增长过程中酯交换反应被完全抑制^[18]. 但所使用的引发剂不含除羧基外的其他质子基团, 无法验证二肽类引发剂是否可以选择性地仅从羧基位点引发环氧单体的 AROP. 基于此, 我们选择了几种氨基被保护而羧基未保护的二肽为引发剂, 对环氧单体进行 AROP. 这些二肽的侧基中不含可能与环氧反应的极性基团(示意图1).

首先, 分别使用 BocGG, BocVG 和 BocVV 引发 PO 的 AROP (表1, entries 1~3). 由图1所示, 3个产物的 SEC 曲线均显示主峰旁存在双倍分子量肩峰, 这可能是由二肽的酰胺NH键参与引发所致, 也可能是体系中痕量的水参与引发造成的(二肽若仅以羧基引发, 为单功能引发剂, 而水是双功能引发剂). 产物的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图中, 所有质子信号的化学位移和积分面积符合预期的二肽-PPO 结构(图1). 由于酰胺NH质子在 CDCl_3 中无清晰信号, 因而难以判断其是否参与了引发

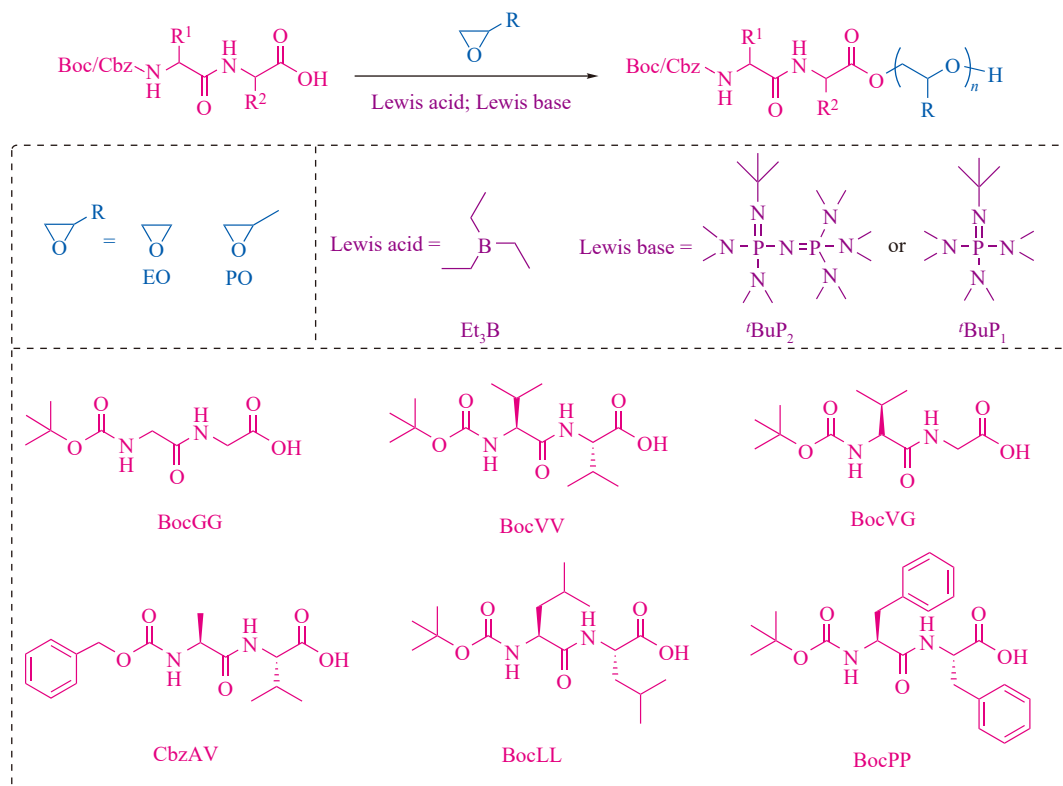


Table 1 Results and Conditions of AROP of EO and PO Initiated by Dipeptides ^a.

Entry	Ini.	M	[M] ₀ /[Ini] ₀ /[base]/[Et ₃ B] ^b	<i>t</i> (h)	<i>M</i> _{n,th} ^c (kg·mol ⁻¹)	<i>M</i> _{n,NMR} ^d (kg·mol ⁻¹)	<i>M</i> _{n,SEC} ^e (kg·mol ⁻¹)	<i>D</i> _M ^e
1	BocGG	PO	80/1/0.05/0.15	12	4.6	6.3	6.8	1.11
2	BocVG	PO	80/1/0.05/0.15	12	4.6	6.4	8.1	1.08
3	BocVV	PO	80/1/0.05/0.15	12	4.6	4.8	6.4	1.04
4	BocVV	EO	80/1/0.05/0.15	6	3.5	3.0	2.8	1.05
5	CbzAV		45/1/0.05/0.15	6	2.0	2.2	1.5	1.08
6	BocLL		45/1/0.05/0.15	6	2.0	2.3	2.3	1.06
7			90/1/0.05/0.15	6	4.0	4.9	4.0	1.06
8	BocPP		45/1/0.05/0.15	6	2.0	2.9	2.3	1.05
9			90/1/0.05/0.15	6	4.0	3.9	3.4	1.04

^a Performed at room temperature (*ca.* 25 °C) in bulk (entry 1–3), or in THF with [EO]₀ being 10.0 mol L⁻¹ (entry 4–9); ^b Molar feed ratio of monomer, initiator, base, and Et₃B. Base is 'BuP₂ for entries 1–3 and 'BuP₁ for entries 4–9; ^c Theoretical number-average molar mass calculated from the molar ratio of monomer to initiator in the feed; ^d Calculated from the integral ratio of the characteristic ¹H-NMR signals of the main chain and the initiator protons of the isolated product; ^e Number-average molar mass and molar mass distribution determined by SEC (THF, PS standards for PPO samples and PEO standards for PEO samples).

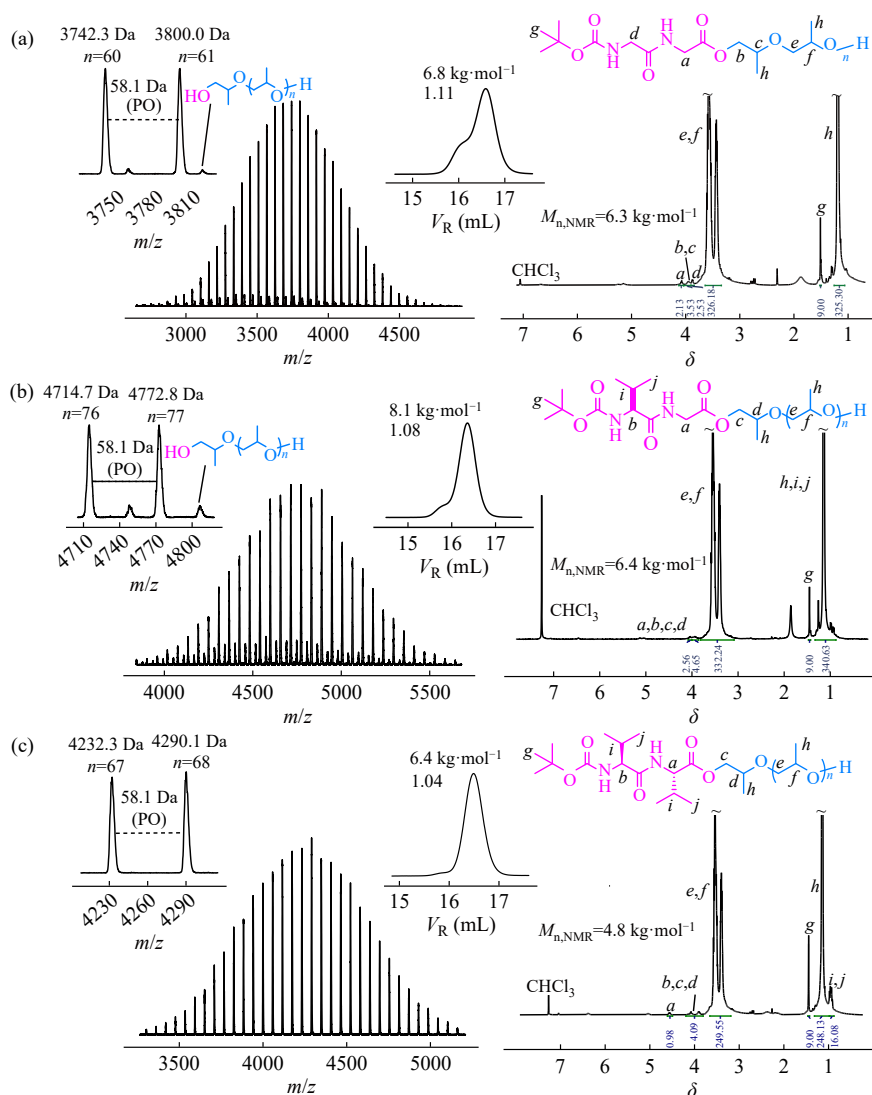


Fig. 1 MALDI-TOF mass spectra (left), SEC traces (middle; in THF, 35 °C, annotated with *M*_{n,SEC} and *D*_M), and ¹H-NMR spectra (right; in CDCl₃) of the isolated products of (a) BocGG-PPO (Table 1, entry 1), (b) BocVG-PPO (Table 1, entry 2), and (c) BocVV-PPO (Table 1, entry 3). *V*_R: retention volume.

反应. 在 BocGG-PPO 和 BocVG-PPO 的 MALDI-TOF MS 谱图中, 主要信号组与根据预期产物结构计算的分子量相符, 而谱图中呈现的低信号组分子量与预期结构相比偏小, 应与酯键的断裂相关; 而 BocVV-PPO 的谱图中仅显示一组信号, 与预期结构相符. 由此可推测甘氨酸单元使二肽端基更易结合水分子, 导致相邻的 *N*-Boc 基团在 MALDI TOF MS 测试的极端条件下易发生断裂, 释放氨基, 随即回咬进攻酯键生成六元环二聚体(2,5-二氧哌嗪)、释放羟基^[29].

为检验二肽中是否有羧基以外的基团参与了

AROP 的引发, 将表 1 entries 1~3 的产物分别进行了 1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸烯-5-烯(TBD)催化的甲醇解反应([PPO]/[甲醇]/[TBD]=1/12000/30, 60 °C, 12 h). 由图 2 可见, 醇解后, 3 个产物的 ¹H-NMR 谱图中与酯键相连的亚甲基的信号(—COOCH₂—, 化学位移分别为: δ =4.08、3.90、4.04、3.86、4.04、3.92)均消失, 说明酯键成功断裂. 由于酯键位于羧基引发的 PPO 链和二肽端基的中间, 若 NH 键参与了引发, 则分子量应在醇解后减半. 图 2 中, SEC 主峰的位置未发生变化, 说明 3 个反应的主产物均为羧基引发的二肽-PPO.

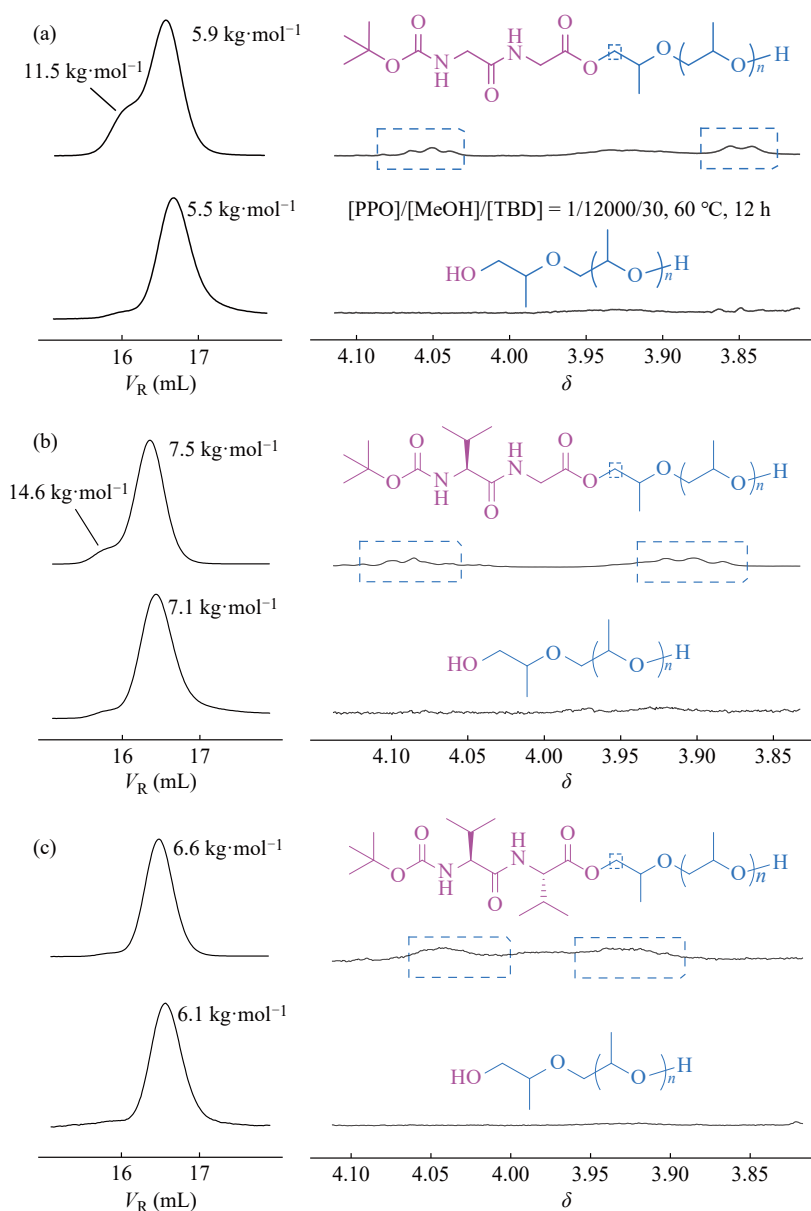
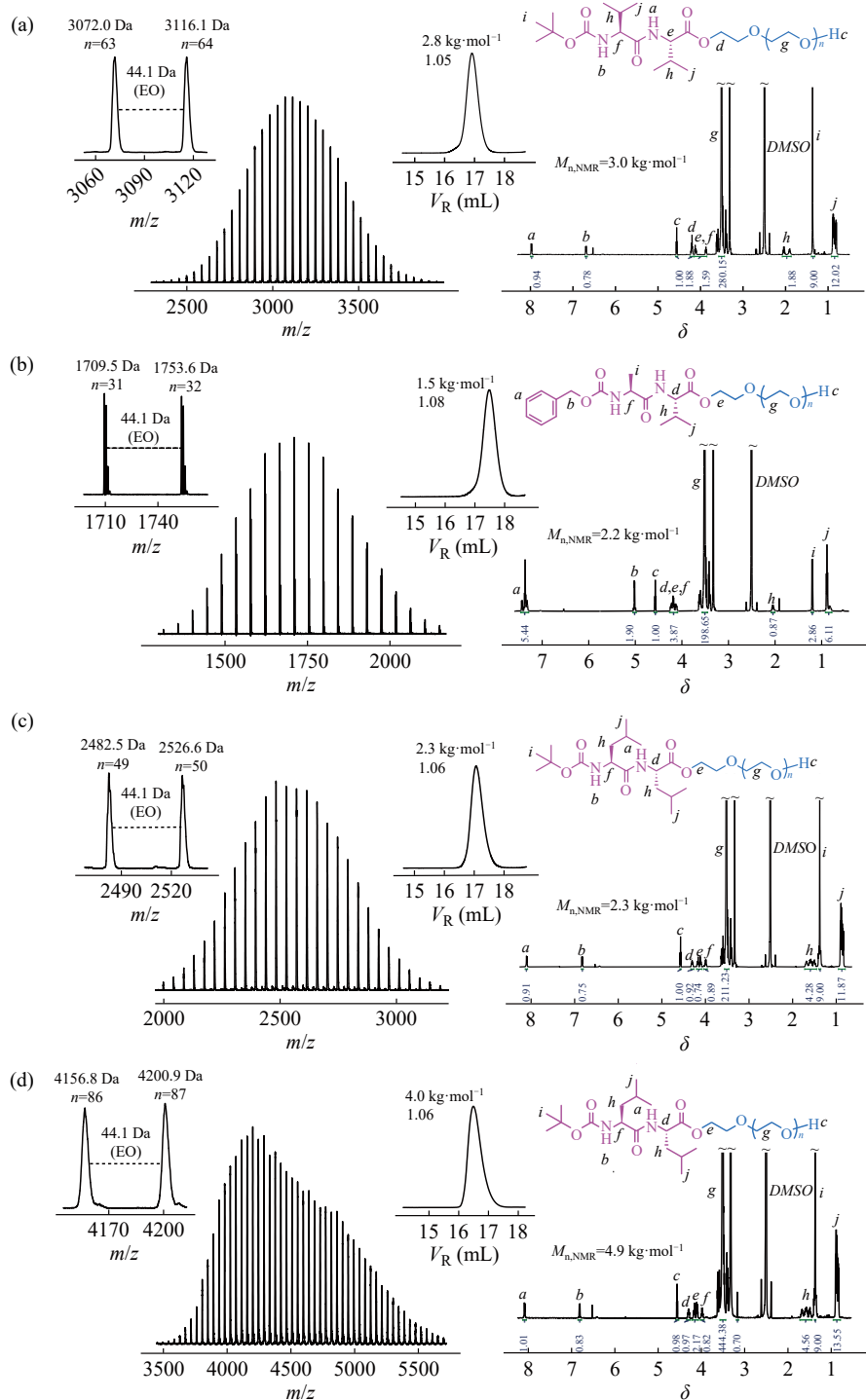


Fig. 2 SEC traces (left; in THF, 35 °C, annotated with $M_{n,SEC}$) and ¹H-NMR spectra (right; in CDCl₃) before and after methanolysis treatment of the isolated products of (a) BocGG-PPO (Table 1, entry 1), (b) BocVG-PPO (Table 1, entry 2), and (c) BocVV-PPO (Table 1, entry 3).

对于 BocGG-PPO 和 BocVG-PPO, 分子量约为主峰两倍的肩峰在醇解后大幅降低, 并以含 2 个甘氨酸单元的 BocGG 变化更为明显. 由此可知, 甘氨酸单元的 NH 键可能由于位阻较小、酸性较强等原因参与引发了 AROP, 而未完全消失的肩峰进一步说明甘氨酸单元导致二肽亲水性过高, 更难彻底除水(水引发产物也具有双倍分子量, 但不发生醇解).

由此可见, 含有甘氨酸的二肽在该体系中无法实现位点选择性 AROP, 获得结构明确的二肽-聚醚. 而 BocVV-PPO 醇解后 SEC 峰型几乎没有变化, 说明 AROP 仅由羧基引发, 酰胺 NH 键由于位阻升高、酸性降低而无法参与引发, 微小的肩峰由痕量水引发导致. 因此, 以下 EO 的 AROP 实验均以不含甘氨酸单元的双烷基或苄基取代疏水二肽为引发剂(图 3).



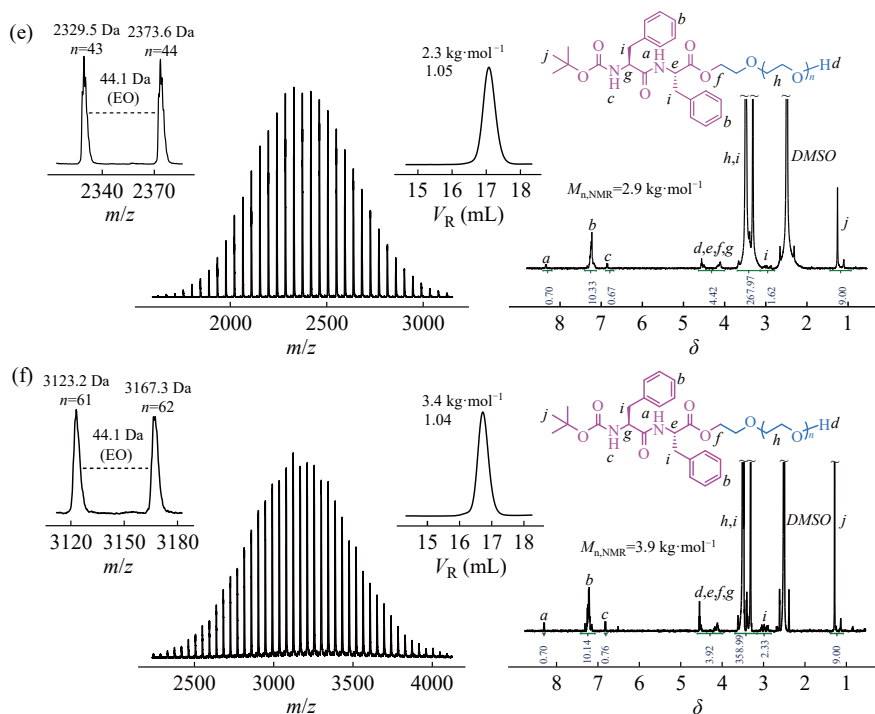


Fig. 3 MALDI-TOF MS (left), SEC traces (middle; in THF, 35 °C, annotated with $M_{n,SEC}$ and D_M), and $^1\text{H-NMR}$ spectra (right; in DMSO-d_6) of the isolated products of (a) BocVV-PEO (Table 1, entry 4), (b) CbzAV-PEO (Table 1, entry 5), (c) BocLL-PEO (Table 1, entry 6), (d) BocLL-PEO (Table 1, entry 7), (e) BocPP-PEO (Table 1, entry 8), and (f) BocPP-PEO (Table 1, entry 9). V_R : retention volume.

在 $[\text{EO}]_0$: $[\text{BocVV}]_0$: $[\text{tBuP}_1]$: $[\text{Et}_3\text{B}]$ 投料比为 80:1:0.05:0.15 的条件下进行反应(表 1, entry 4), 由图 3(a)可见, 产物分子量在 SEC 曲线上呈单峰分布, 分散度低至 1.05, PEO 标准曲线标定的 $M_{n,SEC}$ 与通过 EO 和 BocVV 投料比算得的理论值 ($M_{n,th}$) 接近. $^1\text{H-NMR}$ 谱图中各种质子信号的化学位移和积分比例与预期的 BocVV-PEO 结构相符. MALDI-TOF MS 谱图仅展示一组信号, 分子量也与预期结构一致. 这些结果验证了以 *N*-Boc 保护的二肽为引发剂, 使用双组分有机催化剂可实现 EO 的位点选择性 AROP.

我们还考察了另一种常见的氨基保护基团 *N*-Cbz 的适用性. 如图 3(b)所示, 以 CbzAV 为引发剂时(表 1, entry 5), 产物在 SEC 曲线中同样呈现单峰窄分布, $M_{n,SEC}$ 与 $M_{n,th}$ 接近, $^1\text{H-NMR}$ 和 MALDI-TOF MS 结果均与预期的 CbzAV-PEO 结构相符. 因而, *N*-Boc 和 *N*-Cbz 保护在该体系中均适用. 此外, 该实验还证明在 α -位引入甲基(丙氨酸单元)已足够抑制 NH 键引发聚合, AROP 仅从羧基位点发生.

随后, 使用侧基更大、疏水性更强的 BocLL 和 BocPP 为引发剂, 并通过改变 EO 和二肽的投

料比评估分子量的可控性($[\text{EO}]_0/[\text{二肽}]_0=45/1$ 或 $90/1$; 表 1, entries 6~9). 如图 3(c)-(f)所示, 所有产物的分子量在 SEC 曲线中均呈单峰窄分布, 分散度低于 1.10. $^1\text{H-NMR}$ 和 MALDI-TOF MS 结果共同证实了目标二肽-PEO 的成功合成及其分子量的准确控制, 说明增大二肽侧基的位阻并不影响 AROP 的选择性和可控性.

为阐明关键反应机理, 我们以 EO 和 BocVV (IN1) 分别为代表性单体和引发剂进行了 DFT 计算. 结果表明, 羧基被催化剂(tBuP_1 和 Et_3B)协同活化的 $\Delta G = -4.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明较强的酸性和 COO-B 相互作用赋予了羧基在链引发阶段相比酰胺和氨基甲酸酯基团的绝对竞争优势(优先活化、优先反应)^[18]. 反应由 IN1 经图 4 左侧路径进行至 IN4, 使羧基发生乙氧基化, 形成包含 1 个羟基和 2 个酸性相近的 NH 基团(酰胺和氨基甲酸酯)的 IN4.

此前的研究证实, 在醇羟基和氨基甲酸酯(氨基保护基)构成的双质子体系中, $\text{tBuP}_{1/2}$ - Et_3B 双组分有机催化剂可确保 EO 的 AROP 仅从羟基位点发生, 氨基甲酸酯的 NH 键保持惰性^[28]. 因而, 对于多质子型化合物 IN4, 仅需分析羟基与酰胺基团之间的活化竞争性. 图 4 (右侧)显示, 在没有

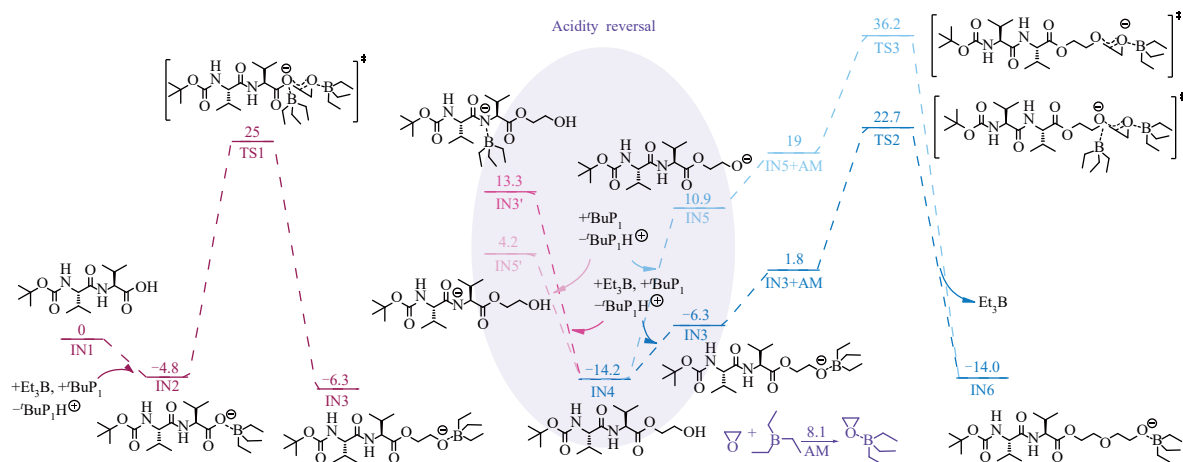


Fig. 4 DFT-calculated energy profiles for the key steps of BocVV-initiated AROP of EO. Left: initiation at the carboxyl site. Right: comparison between propagation at the hydroxyl site and the undesired initiation at the amide site, with or without Et_3B involved in deprotonation. ΔG values ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) are given on the solid lines.

Lewis 酸 Et_3B 参与的情况下, IN_4 的羟基被 $^t\text{BuP}_1$ 去质子化的 ΔG 为 $25.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{IN}_4 \rightarrow \text{IN}_5$), 显著高于酰胺 NH 去质子化的 ΔG ($18.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\text{IN}_4 \rightarrow \text{IN}_5'$), 这与醇羟基相对较低的本征酸性相符. 然而, 在 Et_3B 存在的情况下, 两种质子型基团的酸性发生明显反转, 羟基去质子化的 ΔG 降低至 $7.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{IN}_4 \rightarrow \text{IN}_3$), 而酰胺 NH 去质子化的 ΔG 提高至 $27.5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{IN}_4 \rightarrow \text{IN}_3'$), 使得羟基几乎压倒性地优先被活化. 这一结果说明烷氧阴离子与 Et_3B 的强 $\text{O}-\text{B}$ 作用极大降低了羟基去质子化所需能量, 而酰胺阴离子很难与 Et_3B 发生有效的 $\text{N}-\text{B}$ 作用, 无法促进酰胺的去质子化, 与氨基甲酸酯的情况非常类似.

随后, 被额外 Et_3B 活化的 EO 单体与 IN_3 反应, 形成第二次的开环(链增长)产物 IN_6 , 该过程中能垒继续提升 $29.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{IN}_3 \rightarrow \text{TS}_2$), 因而 EO 在羟基位点开环的总能垒为 $36.9 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{IN}_4 \rightarrow \text{TS}_2$). 若从未与 Et_3B 络合的烷氧阴离子出发, 则 EO 开环的能垒提升幅度相对较小 ($25.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, $\text{IN}_5 \rightarrow \text{TS}_3$), 但由于第一

步(羟基去质子化)使能垒提升过高, 总能垒达到 $50.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($\text{IN}_4 \rightarrow \text{TS}_3$). 可见, Et_3B 通过强 $\text{O}-\text{B}$ 作用促进羟基去质子化, 大大降低了羟基与 EO 反应的总能垒, 使羟基位点上的链增长具有明确的动力学优势.

3 结论

以氨基被保护的疏水二肽为多质子型引发剂, 使用双组分有机催化剂实现了 EO 和 PO 的位点选择性 AROP, 一步法合成了结构明确、分子量可控的二肽功能化聚醚. 实验结合 DFT 计算阐明了位点选择性 AROP 的关键反应机理, 验证了“酸性反转”机理从双质子体系到复杂多质子体系的可扩展性. 目前, 二肽功能化聚醚的多项性能研究正在进行中. 基于本工作, 未来可将引发剂进一步扩展至更复杂的多质子型生物分子(如亲水性和两亲性二肽或多肽、寡糖或多糖等), 发展并利用新的位点选择性聚合反应, 合成结构明确且最大程度保留生物物理化学性质的生物-合成杂化高分子材料.

REFERENCES

- 1 Sugihara, S.; Endo, A.; Raje, K.; Matsumoto, A.; Fujita, S.; Maeda, Y. Design and synthesis of thermoresponsive degradable copolymers: integrating hydroxy-functional vinyl ethers with cyclic ketene acetals. *Polym. Chem.*, **2025**, 16(26), 3059–3069.
- 2 Borrelli, M. A.; Warunek, J. J. P.; Ravikumar, T.; Balmert, S. C.; Little, S. R. End group chemistry modulates physical properties and biomolecule release from biodegradable polyesters. *J. Mater. Chem. B*, **2025**, 13(34), 10621–10634.
- 3 Matyjaszewski, K. Atom transfer radical polymerization (ATRP): current status and future perspectives. *Macromolecules*, **2012**, 45(10), 4015–4039.

- 4 Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E. New polymer synthesis by nitroxide mediated living radical polymerizations. *Chem. Rev.*, **2001**, 101(12), 3661–3688.
- 5 Yamago, S.; Iida, K.; Yoshida, J. I. Organotellurium compounds as novel initiators for controlled/living radical polymerizations. Synthesis of functionalized polystyrenes and end-group modifications. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124(12), 2874–2875.
- 6 Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. Functional polymers by atom transfer radical polymerization. *Prog. Polym. Sci.*, **2001**, 26(3), 337–377.
- 7 Chiefari, J.; Chong, Y. K. B.; Ercole, F.; Krstina, J.; Jeffery, J.; Le, T. P. T.; Mayadunne, R. T. A.; Meijs, G. F.; Moad, C. L.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H. Living free-radical polymerization by reversible addition-fragmentation chain transfer: the RAFT process. *Macromolecules*, **1998**, 31(16), 5559–5562.
- 8 Herzberger, J.; Niederer, K.; Pohlit, H.; Seiwert, J.; Worm, M.; Wurm, F. R.; Frey, H. Polymerization of ethylene oxide, propylene oxide, and other alkylene oxides: synthesis, novel polymer architectures, and bioconjugation. *Chem. Rev.*, **2016**, 116(4), 2170–2243.
- 9 Klein, R.; Wurm, F. R. Aliphatic polyethers: classical polymers for the 21st century. *Macromol. Rapid Commun.*, **2015**, 36(12), 1147–1165.
- 10 Hadjichristidis, N.; Pitsikalis, M.; Pispas, S.; Iatrou, H. Polymers with complex architecture by living anionic polymerization. *Chem. Rev.*, **2001**, 101(12), 3747–3792.
- 11 Brocas, A. L.; Mantzaridis, C.; Tunc, D.; Carlotti, S. Polyether synthesis: from activated or metal-free anionic ring-opening polymerization of epoxides to functionalization. *Prog. Polym. Sci.*, **2013**, 38(6), 845–873.
- 12 Raynaud, J.; Ottou, W. N.; Gnanou, Y.; Taton, D. Metal-free and solvent-free access to α,ω -heterodifunctionalized poly(propylene oxide)s by N-heterocyclic carbene-induced ring opening polymerization. *Chem. Commun.*, **2010**, 46(18), 3203–3205.
- 13 Raynaud, J.; Absalon, C.; Gnanou, Y.; Taton, D. N-heterocyclic carbene-organocatalyzed ring-opening polymerization of ethylene oxide in the presence of alcohols or trimethylsilyl nucleophiles as chain moderators for the synthesis of α,ω -heterodifunctionalized poly(ethylene oxide)s. *Macromolecules*, **2010**, 43(6), 2814–2823.
- 14 Cammas, S.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K. Heterobifunctional poly(ethylene oxide): synthesis of α -methoxy- ω -amino and α -hydroxy- ω -amino PEOs with the same molecular weights. *Bioconjugate Chem.*, **1995**, 6(2), 226–230.
- 15 Schlaad, H.; Kukula, H.; Rudloff, J.; Below, I. Synthesis of α,ω -Heterobifunctional poly(ethylene glycol)s by metal-free Anionic Ring-Opening Polymerization. *Macromolecules*, **2001**, 34(13), 4302–4304.
- 16 Nagasaki, Y.; Iijima, M.; Kato, M.; Kataoka, K. Primary amino-terminal heterobifunctional poly(ethylene oxide). facile synthesis of poly(ethylene oxide) with a primary amino group at one end and a hydroxyl group at the other end. *Bioconjugate Chem.*, **1995**, 6(6), 702–704.
- 17 Chen, Y.; Zhang, P. F.; Liu, S.; Pahovnik, D.; Žagar, E.; Zhao, J. P.; Zhang, G. Z. Noncovalent protection for direct synthesis of α -amino- ω -hydroxyl poly(ethylene oxide). *ACS Macro Lett.*, **2021**, 10(6), 737–743.
- 18 Chen, Y.; Liu, S.; Zhao, J. P.; Pahovnik, D.; Žagar, E.; Zhang, G. Z. Chemoselective polymerization of epoxides from carboxylic acids: direct access to esterified polyethers and biodegradable polyurethanes. *ACS Macro Lett.*, **2019**, 8(12), 1582–1587.
- 19 Zhao, J. P.; Schlaad, H.; Weidner, S.; Antonietti, M. Synthesis of terpene-poly(ethylene oxide)s by *t*-BuP₄-promoted anionic ring-opening polymerization. *Polym. Chem.*, **2012**, 3(7), 1763–1768.
- 20 Amdursky, N.; Beker, P.; Koren, I.; Bank-Srouer, B.; Mishina, E.; Semin, S.; Rasing, T.; Rosenberg, Y.; Barkay, Z.; Gazit, E.; Rosenman, G. Structural transition in peptide nanotubes. *Biomacromolecules*, **2011**, 12(4), 1349–1354.
- 21 Handelman, A.; Natan, A.; Rosenman, G. Structural and optical properties of short peptides: nanotubes-to-nanofibers phase transformation. *J. Pept. Sci.*, **2014**, 20(7), 487–493.
- 22 Gan, Z. X.; Wu, X. L.; Zhu, X. B.; Shen, J. C. Light-induced ferroelectricity in bioinspired self-assembled diphenylalanine nanotubes/microtubes. *Angew. Chim.*, **2013**, 125(7), 2109–2113.
- 23 Kol, N.; Adler-Abramovich, L.; Barlam, D.; Shneck, R. Z.; Gazit, E.; Rousso, I. Self-assembled peptide nanotubes are uniquely rigid bioinspired supramolecular structures. *Nano Lett.*, **2005**, 5(7), 1343–1346.
- 24 Niu, L. J.; Chen, X. Y.; Allen, S.; Tandler, S. J. B. Using the bending beam model to estimate the elasticity of diphenylalanine nanotubes. *Langmuir*, **2007**, 23(14), 7443–7446.
- 25 Ohashi, E.; Karanjit, S.; Nakayama, A.; Takeuchi, K.; Emam, S. E.; Ando, H.; Ishida, T.; Namba, K. Efficient construction of the hexacyclic ring core of palau'amine: the pK_a concept for proceeding with unfavorable equilibrium reactions. *Chem. Sci.*, **2021**, 12(36), 12201–12210.

- 26 Hassouna, L.; Illy, N.; Guégan, P. Phosphazene/triisobutylaluminum-promoted anionic ring-opening polymerization of 1,2-epoxybutane initiated by secondary carbamates. *Polym. Chem.*, **2017**, 8(27), 4005–4013.
- 27 Dentzer, L.; Bray, C.; Noinville, S.; Illy, N.; Guégan, P. Phosphazene-promoted metal-free ring-opening polymerization of 1,2-epoxybutane initiated by secondary amides. *Macromolecules*, **2015**, 48(21), 7755–7764.
- 28 Češarek, U.; Liu, L. J.; Chen, Q. Y.; Wen, T. Y.; Žagar, E.; Zhao, J. P.; Pahovnik, D. Acidity reversal enables site-specific ring-opening polymerization of epoxides from biprotonic compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147(6), 5189–5196.
- 29 Capasso, S.; Vergara, A.; Mazzarella, L. Mechanism of 2,5-dioxopiperazine formation. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120(9), 1990–1995.

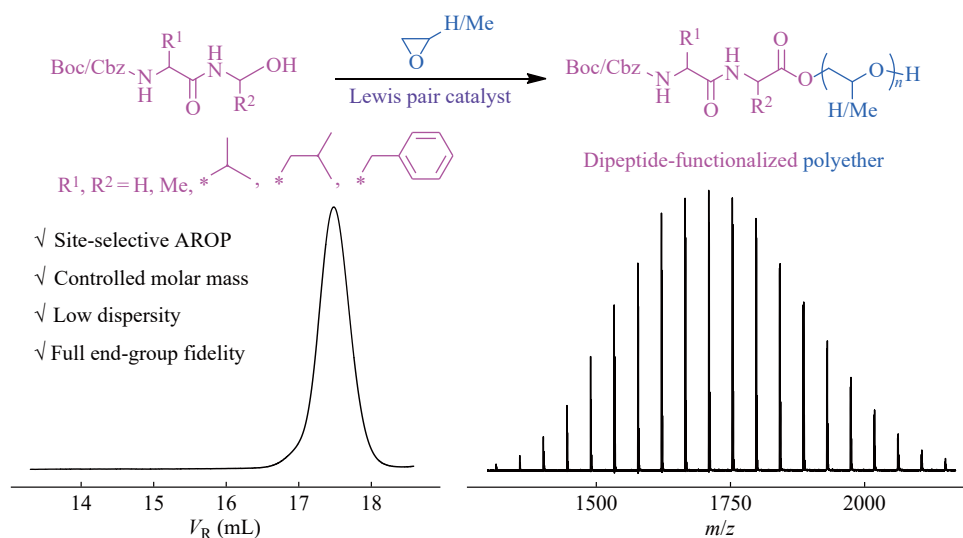
Research Article

One-step Synthesis of Dipeptide-functionalized Polyethers through Site-selective Anionic Ring-opening Polymerization

Qi-yi Chen, Xing-pei Hong, Li-jun Liu, Jun-peng Zhao*

(Faculty of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640)

Abstract Employing functionalized initiators is a key strategy for the efficient synthesis of end-functionalized polymers. Initiators containing protonic functional groups are often incompatible with the harsh conditions of anionic polymerization, leading to uncontrollable product structures. In this work, amino-protected dipeptides were used as biomass initiators to achieve one-step controlled synthesis of end-functionalized poly(ethylene/propylene oxide) in multiprotonic systems. Experimental results and theoretical calculations jointly demonstrated that polymerization occurred exclusively from the carboxyl site of the dipeptide. The two-component Lewis pair organocatalyst exerted an acidity reversal effect between the alcohol hydroxyl group at the growing polyether chain end and the peptide amide on the initiator moiety, ensuring that the polyethers had controllable molar mass, low dispersity, and fully retained end-group dipeptide structures. This work broadens the applicability of the acidity reversal mechanism and site-selective anionic ring-opening polymerization method, laying the foundation for further expansion of biomass initiators and the construction of diverse biomass-polyether functional materials.



Keywords Biobased polymer; Polymer functionalization; Ring-opening polymerization; Organocatalytic polymerization

* Corresponding author: Jun-peng Zhao, E-mail: msjzha@scut.edu.cn