

· 研究论文 ·

基于 Ugi 多组分聚合的偶氮苯聚类肽合成与自组装

李妙川 金圣 冯伟胜 陶鑫峰* 林绍梁*

(上海市先进聚合物材料重点实验室 华东理工大学材料科学与工程学院 上海 200237)

摘要 设计合成了4-异氰基偶氮苯(Azo-NC)单体和4-((2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氧基)苯甲醛(EG₄-CHO)单体,并以4-氨基丁酸(AA₄)、5-氨基戊酸(AA₅)、6-氨基己酸(AA₆)为氨基酸单体,通过Ugi多组分聚合成功制备了新型主链结构的偶氮苯功能化聚(γ -类肽)、聚(δ -类肽)和聚(ϵ -类肽),即P(AA_x-Azo/EG₄)($x=4, 5$ 和 6)。通过核磁共振氢谱(¹H-NMR)、红外光谱(FTIR)和体积排除色谱(SEC)表征了偶氮苯聚类肽的化学结构、分子量和分子量分布。系统研究了P(AA_x-Azo/EG₄)的自组装行为,利用透射电子显微镜(TEM)对组装体的形貌进行了详细表征,获得了“松针”状和“竹叶”状等形貌的组装体。紫外-可见光谱(UV-Vis)测试表明,随着氨基酸重复单元长度的增加,组装体中偶氮苯基团从H-型排列向J-型排列转变,且光致异构化速率加快。P(AA_x-Azo/EG₄)组装体具有良好的光响应性和温度响应性,“竹叶”形片状组装体在365 nm紫外光照后转变为纺锤形聚集体,在45 °C热处理后转变为球形大复合胶束。

关键词 聚类肽, Ugi 反应, 偶氮苯, 自组装, 光响应

引用: 李妙川, 金圣, 冯伟胜, 陶鑫峰, 林绍梁. 基于Ugi多组分聚合的偶氮苯聚类肽合成与自组装. 高分子学报, 2025, 56(10), 1716–1726

Citation: Li, M. C.; Jin, S.; Feng, W. S.; Tao, X. F.; Lin, S. L. Synthesis and self-assembly of azobenzene-functionalized polypeptoids based on Ugi multicomponent polymerization. *Acta Polymerica Sinica*, 2025, 56(10), 1716–1726

聚类肽是一类仿蛋白质结构的新型生物高分子,以脂肪族聚酰胺为主链,取代基位于酰胺氮原子上,常见的类型包括聚(α -类肽)、聚(β -类肽)、聚(γ -类肽)、聚(δ -类肽)和聚(ϵ -类肽)^[1~3]。聚类肽不存在主链手性和氢键相互作用,表现出良好的分子链柔顺性、溶解性和可加工性^[4~6]。聚类肽的性能主要由其侧链结构和性质所决定,如分子链构象、亲疏水性和结晶性等^[7~10]。得益于其侧链功能的可调性,聚类肽在药物控释^[11]、基因载体^[12]、生物分离膜^[13]、抗菌剂^[14,15]和表面防污^[16]等领域得到了深入广泛的研究。

刺激响应性聚类肽作为一种智能材料,在环

境条件如温度、pH、氧化/还原、光等的刺激下会发生物理或化学性质的变化,其自组装形成的仿生纳米材料被广泛应用于药物运送与释放、生物诊断、传感和催化等领域^[17~20]。在众多的刺激源中,光刺激源具有非接触、清洁、远程、操控简便、灵敏度高等优点^[21],这使得光响应型聚类肽在智能仿生和生物医药领域展现出了巨大的应用前景^[22~24]。

偶氮苯及其衍生物是一类经典的光响应材料,已得到了国内外研究者的广泛关注^[25]。在特定波长的光照射下,偶氮苯基团能在棒状的反式构型和弯曲的顺式构型之间发生可逆的转变,进而调控

2025-04-14收稿, 2025-05-17录用, 2025-07-24网络出版; 国家自然科学基金(基金号 52325308)和上海市自然科学基金(基金号 24ZR1416500)资助。

* 通信联系人, E-mail: taoxinfeng@ecust.edu.cn; slin@ecust.edu.cn

本文附有电子支持信息,与正文一并刊登在本刊网站(www.gfzxb.org)。

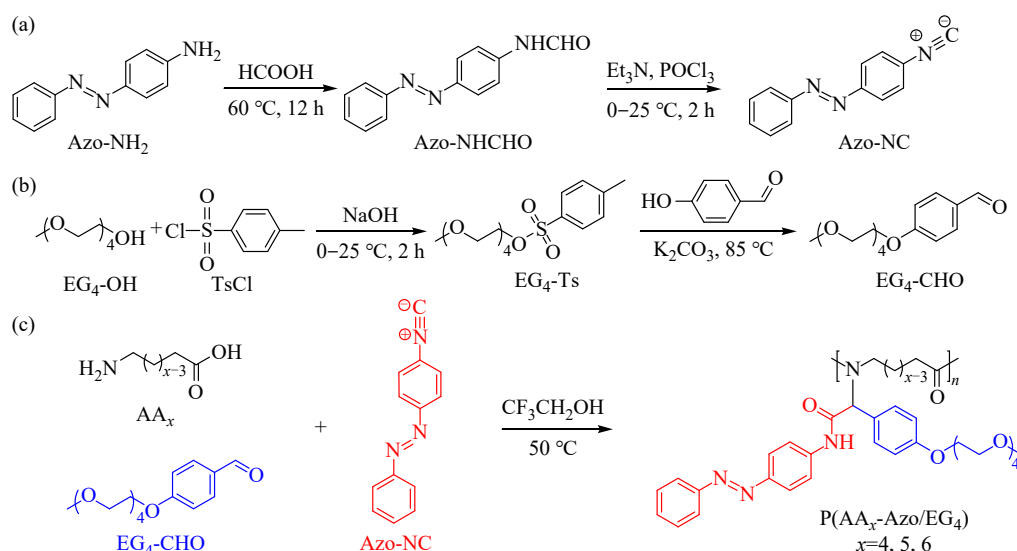
doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2025.25100; CSTR: 32057.14.GFZXB.2025.7420

其组装体的结构和尺寸^[26-28]. 因此, 将偶氮苯基团引入聚类肽侧链中进而构筑光响应性组装体受到了研究者的广泛关注. 我们课题组通过固相合成法制备了光响应交替偶氮苯聚类肽, 自组装得到了薄壁囊泡, 在紫外光和蓝光的交替照射下, 囊泡的尺寸可以发生可逆的变化^[29]. Zhu 等通过 *N*-取代甘氨酸-*N*-羧酸酐(NNCA)的开环聚合制备了含偶氮苯侧链的光响应聚类肽, 其组装体在光照下也可发生形貌可逆的收缩与回复, 且具有聚集诱导发光效应和优异的生物相容性^[30,31]. 我们课题组也基于 *N*-取代甘氨酸-*N*-硫代羧酸酐(NNTA)开环聚合方法, 制备了环形和线形结构的偶氮苯聚类肽, 并比较了它们的自组装和光响应特性^[32,33].

目前已报道的偶氮苯聚类肽均为聚(α -类肽), 关于其他主链结构的偶氮苯聚类肽鲜有报道. Ugi 多组分反应因其简便、高效、无需催化、条件温和、原子经济性高等优点, 被广泛应用于高分子化学领域^[34,35]. 近年来, 国内外学者利用氨基酸单体的 Ugi 多组分聚合, 开发了合成新型主链结构聚类肽的普适新方法^[36]. 例如, 陶月等以谷氨酸、鸟氨酸、赖氨酸作为单体, 配合不同的醛和异脒单体, 通过 Ugi 反应成功制备了高分子

量的聚(γ -类肽)、聚(δ -类肽)和聚(ϵ -类肽)^[37,38]. Debuigne 等以多种 γ -氨基酸为单体, 通过 Ugi 反应制备得到了一系列聚(γ -类肽)^[39].

Ugi 多组分聚合可以通过一步聚合法直接快速地将偶氮苯基团引入到聚类肽中, 还可通过氨基酸单体调节重复单元的长度和侧链偶氮苯基团的紧密程度, 进而调节其自组装行为和光响应性能. 因此, 本研究以 4-氨基丁酸(AA₄)、5-氨基戊酸(AA₅)、6-氨基己酸(AA₆)为氨基酸单体, 配合 4-异氰基偶氮苯(Azo-NC)和 4-((2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基)氧基)苯甲醛(EG₄-CHO), 通过 Ugi 多组分聚合合成了偶氮苯功能化的聚(γ -类肽)、聚(δ -类肽)和聚(ϵ -类肽), 简称为 P(AA_x-Azo/EG₄) ($x=4, 5$ 和 6) (示意图 1). 研究了氨基酸重复单元长度对 P(AA_x-Azo/EG₄) 光致异构化速率、偶氮苯堆积方式和自组装行为的影响. 结果表明, P(AA_x-Azo/EG₄) 可以在 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)/水体系中自组装形成长片状组装体, 氨基酸重复单元长度的减小会使得偶氮苯基团堆积更为紧密, 异构速率减慢. P(AA_x-Azo/EG₄) 组装体具有良好的光响应性和温度响应性, 可以通过 365 nm 紫外光照和热处理实现组装体形貌的二次调节.



Scheme 1 Synthesis of (a) Azo-NC, (b) EG₄-CHO and (c) P(AA_x-Azo/EG₄).

1 实验部分

1.1 主要原料

对甲苯磺酰氯(TsCl, 99%)、4-羟基苯甲醛(99%)和甲酸(98%)购自上海阿达玛斯试剂有限公司; 四氢呋喃(THF, 99.9%)、NMP (99.5%)、无

水碳酸钾(99.5%)、三乙胺(99.5%)和三氟乙醇(99.5%)购自上海麦克林生化科技股份有限公司; 4-氨基偶氮苯(Azo-NH₂, 98%)购自梯希爱化成工业发展有限公司; 二氯甲烷(99.9%)、氢氧化钠(98%)和无水碳酸钠(99.8%)购自上海泰坦科技股份有限公司; 无水硫酸镁(98%)购自上海迈瑞尔生

化科技有限公司; 乙醚(98.5%)购自上海沪试实验室器材股份有限公司; 三氯氧磷(99.5%)购自九鼎化学(上海)科技有限公司; 乙腈(99.9%)和四乙二醇单甲醚(EG₄-OH, 98%)购自上海玻尔化学试剂有限公司; 4-氨基丁酸(98%)、5-氨基戊酸(95%)和6-氨基己酸(98%)购自上海毕得医药科技有限公司. 所有化学品均直接使用, 没有进一步纯化.

1.2 测试方法

核磁共振氢谱(¹H-NMR)和碳谱(¹³C-NMR)采用 AVANCE III 400 型核磁共振仪进行测定, 溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-d₆)和氘代氯仿(CDCl₃), 内标为四甲基硅烷(TMS), 测试温度为 20 °C. 采用 Xevo G2 TOF 型高分辨飞行时间质谱仪(ESI-MS)测定化合物分子量. 采用 Waters e2659 型体积排除色谱仪(SEC)对聚合物的分子量和分子量分布进行测定, 包括 2414 示差检测器和 Styragel HR3、HR4 和 HR5 色谱柱. 以单分散的聚苯乙烯(PS)作为标样, 含 0.05 mol/L 溴化锂的 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作为流动相, 在柱温为 85 °C, 流动速率为 1.0 mL/min 的条件下进行测试. 采用 Nicolet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪(FTIR)对聚合物结构进行分析. 取 2 mg 聚合物样品, 与溴化钾混合研磨, 压片制成样品进行测试. 采用 UV2600i 型紫外可见分光光度计(UV-Vis)测定聚合物在紫外和可见光照下的紫外可见光谱. 采用 JEM-1400 型透射电子显微镜(TEM)表征组装体的形貌, 用移液枪吸取 8 μL 组装体溶液, 滴在纯碳铜网上, 溶剂挥发后用 TEM 观察.

1.3 Azo-NC 的合成

Azo-NC 参照文献合成^[40]. 在圆底烧瓶中加入 Azo-NH₂ (1.38 g, 7.0 mmol), 用 10 mL 甲酸溶解, 60 °C 下搅拌反应 12 h. 反应结束后冷却至室温, 通过旋蒸除去溶剂. 将得到的粗产物溶于 20 mL 二氯甲烷中, 用饱和碳酸钠溶液洗涤两次, 每次用量 20 mL. 有机相用无水硫酸镁干燥 30 min, 过滤除去固体, 旋蒸浓缩, 得到 4-甲酰胺基偶氮苯(Azo-NHCHO)粗产物 1.42 g, 产率 89.9%.

在氮气气氛下, 在圆底烧瓶中加入 Azo-NHCHO 粗产物 (1.42 g, 6.3 mmol) 和三乙胺 (5 mL, 36.0 mmol), 用 20 mL 干燥的二氯甲烷溶解. 将反应瓶放入冰水浴中, 逐滴加入三氯氧磷 (1.2 mL, 13.1 mmol). 滴加完后撤去冰水浴, 室

温下搅拌反应 2 h. 将反应溶液缓慢倒入 50 mL 饱和碳酸钠溶液中, 搅拌 30 min. 用二氯甲烷萃取三次, 每次用量 50 mL. 用盐水洗涤收集到的有机相, 无水硫酸镁干燥 30 min, 过滤除去固体, 旋蒸浓缩, 得到 Azo-NC 粗产物. 粗产物用柱色谱纯化(*V*(正己烷):*V*(乙酸乙酯)=10:1), 得到黄色粉末 0.89 g, 即为 Azo-NC, 产率 68.1%. ¹H-NMR (DMSO-d₆/TMS, 400 HMz, δ): 7.60~7.67 (m, 3H), 7.78~7.84 (d, 2H), 7.89~7.95 (m, 2H), 7.96~8.02 (d, 2H). ESI-MS: 207.0798 *m/z*.

1.4 EG₄-CHO 的合成

EG₄-CHO 参照文献方法合成^[41]. 称取 EG₄-OH (4.37 g, 21.0 mmol) 用 12 mL THF 溶解, 称取氢氧化钠 (2.40 g, 60.0 mmol) 用 12 mL 水溶解, 加入圆底烧瓶中进行混合, 置于冰水浴中冷却. 称取 TsCl (7.2 g, 37.8 mmol) 用 12 mL THF 溶解, 逐滴加入烧瓶中, 滴加完后撤去冰水浴, 继续搅拌反应 2 h. 用二氯甲烷萃取 2 次, 水洗 2 次, 每次用量 50 mL. 收集的有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 旋蒸, 得到 2,5,8,11-四氧杂十三烷-13-基 4-甲基苯磺酸酯(EG₄-Ts)粗产物 5.49 g, 产率 72.1%.

在氮气气氛中向 500 mL 的圆底烧瓶中加入 EG₄-Ts 粗产物 (5.49 g, 15.1 mmol)、4-羟基苯甲醛 (2.70 g, 22.1 mmol) 和无水碳酸钾 (18.30 g, 132.4 mmol), 用 350 mL 干燥的乙腈溶解, 85 °C 下回流反应 48 h. 旋蒸除去乙腈, 加入 30 mL 水, 再用二氯甲烷萃取 2 次, 每次用量 50 mL. 萃取得到的有机相用无水硫酸镁干燥, 抽滤, 旋蒸, 得到 EG₄-CHO 粗产物. 粗产物用柱色谱纯化(*V*(正己烷):*V*(乙酸乙酯)=1:1), 得到油状液体 4.60 g, 即为 EG₄-CHO, 产率 97.2%. ¹H-NMR (CDCl₃/TMS, 400 HMz, δ): 3.38 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.62~3.72 (m, 8H), 3.74 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 9.90 (s, 1H).

1.5 P(AA_x-Azo/EG₄)的合成

以 P(AA₆-Azo/EG₄) 的合成例, 在 10 mL 玻璃瓶中加入 6-氨基己酸 (0.13 g, 1.0 mmol) 和 EG₄-CHO (0.34 g, 1.1 mmol), 用 1 mL 三氟乙醇溶解, 在 50 °C 下搅拌反应 20 min. 随后加入 Azo-NC (0.23 g, 1.1 mmol), 继续反应 4 天. 在冰乙醚中沉降出聚合物, 并用真空除去溶剂, 得到黄色粉末状聚合物 0.61 g, 产率 96.5%.

1.6 P(AA_x-Azo/EG₄)组装体的制备

在干净的玻璃瓶中称取5 mg 聚合物, 加入5 mL NMP, 超声5 min使聚合物充分溶解. 将聚合物溶液稀释到0.1 mg/mL, 然后边搅拌边向其中逐滴加入超纯水, 直到含水量体积分数达到目标值(33%、50%或66%). 随后将混合溶液放在超纯水中透析3天, 以除去有机溶剂.

2 结果与讨论

2.1 Ugi多组分聚合合成P(AA_x-Azo/EG₄)

为了赋予聚类肽两亲性和刺激响应性, 在聚类肽侧链中引入了偶氮苯基团和低聚乙二醇基团. 如示意图1(a)所示, 将偶氮苯基团设计为适用于Ugi多组分聚合的Azo-NC, 可以赋予聚类

肽疏水性和光响应性. Azo-NH₂的氨基与甲酸在60 °C下反应形成甲酰胺基团, 然后在三乙胺和三氯氧磷的作用下, 甲酰胺基团转变为异氰基团, 得到产物Azo-NC^[40]. 如示意图1(b)所示, 将低聚乙二醇基团设计为适用于Ugi多组分聚合的EG₄-CHO, 可以赋予聚类肽亲水性和温敏性. 首先, EG₄-OH与TsCl发生缩合得到苯磺酸酯修饰的寡聚乙二醇EG₄-Ts, 然后在碳酸钾的作用下与4-羟基苯甲醛反应, 得到产物EG₄-CHO^[41]. 利用¹H-NMR和¹³C-NMR对Azo-NC和EG₄-CHO的结构进行了详细表征(图1和电子支持信息图S1).

如示意图1(c)所示, 为了研究侧链紧密程度对偶氮苯聚类肽光致异构化和自组装行为的影响, 选用AA₄、AA₅、和AA₆作为构建主链的单体, Azo-NC和EG₄-CHO作为侧链功能单元, 分别合成了新型的偶氮苯功能化的聚(γ-类肽)(P(AA₄-Azo/EG₄))、聚(δ-类肽)(P(AA₅-Azo/EG₄))和聚(ε-类肽)(P(AA₆-Azo/EG₄)).

Ugi反应通常选用极性质子溶剂, 如甲醇、乙醇、三氟乙醇和水等, 以促进反应速率^[42]. 考虑到对偶氮苯单体和相应聚类肽产物的溶解性, 选用三氟乙醇作为聚合溶剂. 因此, 氨基酸与Azo-NC和EG₄-CHO之间的Ugi多组分聚合在三氟乙醇中50 °C下进行, 聚合结果如表1所示. 在聚合96 h后, 所有聚合都有较高的产率(>86%). 所得产物P(AA_x-Azo/EG₄)的结构通过¹H-NMR和FTIR谱图进行表征. 以P(AA₅-Azo/EG₄)的¹H-NMR谱图为例(图2(a)), 在δ=5.61~6.31处观察到了与酰胺基相邻次甲基质子(H^g)的特征信号, 以及δ=1.09~2.93处主链亚甲基质子(H^{w-z})的特征信号, 表明成功通过Ugi多组分聚合生成了聚类肽产物^[37]; 在δ=7.32~8.11处观察到了苯环质子(H^{a-c})的特征信号, 表明成功在聚类肽侧链中引入了偶氮苯基团; 在δ=3.37处出现了甲氧基质子(H^m)的特征信号, 以及δ=3.42~4.30处出现了醚键亚甲基质子(Hⁱ)的特征信号, 表明成功在聚类肽侧链中引入了低聚乙二醇基团. 在P(AA₄-Azo/

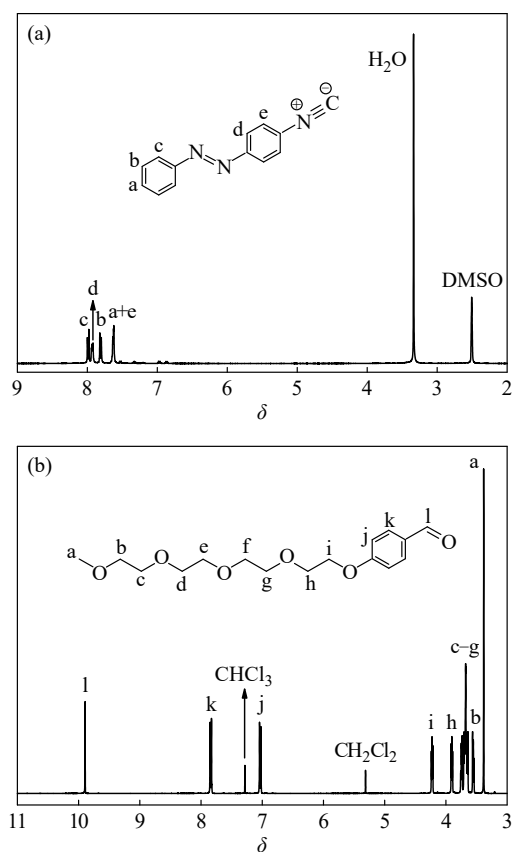


Fig. 1 (a) ¹H-NMR spectrum of Azo-NC in DMSO-d₆; (b) ¹H-NMR spectrum of EG₄-CHO in CDCl₃.

Table 1 Synthesis of P(AA_x-Azo/EG₄) (x=4, 5, 6) through Ugi multicomponent polymerization^a.

Sample	Amino acid	[AA] ₀ /[CHO] ₀ /[NC] ₀	Yield (%)	<i>M</i> _{n,SEC} ^b (kg/mol)	<i>D</i> ^b
P(AA ₄ -Azo/EG ₄)	AA ₄	1/1.1/1.1	86.7	10.6	1.45
P(AA ₅ -Azo/EG ₄)	AA ₅	1/1.1/1.1	96.8	12.0	1.58
P(AA ₆ -Azo/EG ₄)	AA ₆	1/1.1/1.1	96.5	11.3	1.98

^a Polymerization conditions: [AA]₀=1.0 mol/L, 96 h at 50 °C in trifluoroethanol; ^b Determined by SEC.

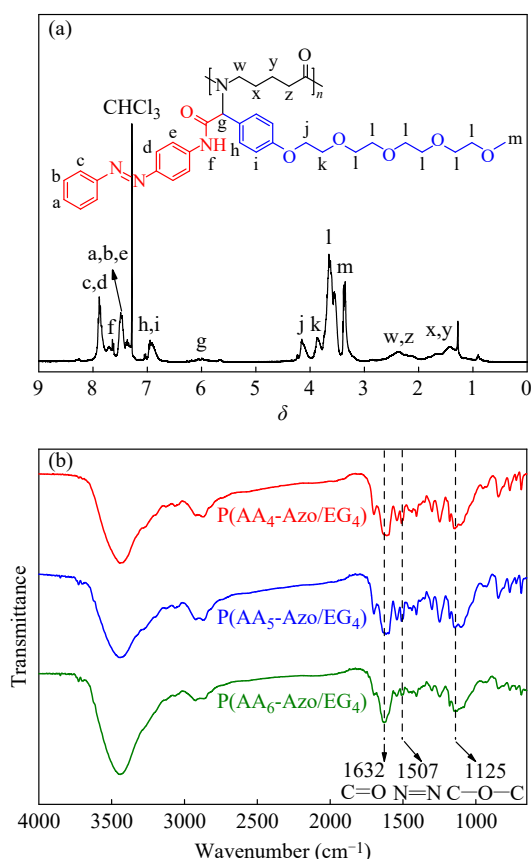


Fig. 2 (a) ^1H -NMR spectrum of $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$ in CDCl_3 ; (b) FTIR spectra of $\text{P}(\text{AA}_4\text{-Azo/EG}_4)$, $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$, and $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$.

EG_4)和 $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ 的 ^1H -NMR谱图中也观察到了类似的结果(电子支持信息图S2和图S3). 在FTIR谱图中(图2(b)), 1632 cm^{-1} 处出现了 $\text{C}=\text{O}$ 的特征伸缩振动峰, 1507 cm^{-1} 处出现了 $\text{N}=\text{N}$ 的特征伸缩振动峰, 1125 cm^{-1} 处出现了 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 的特征伸缩振动峰, 表明Ugi多组分聚合的成功进行, 并在聚类肽中引入了偶氮苯基团和低聚乙二醇基团. 3种氨基酸聚合所得的产物具有接近的分子量($10.6\sim 12.0\text{ kg/mol}$), SEC曲线均为单峰(电子支持信息图S4), 具有较宽的分子量分布($1.48\sim 1.98$). 上述结果表明, 成功利用Ugi多组分聚合制备得到了新型主链结构的偶氮苯聚类肽.

2.2 $\text{P}(\text{AA}_x\text{-Azo/EG}_4)$ 的光致顺反异构特性研究

研究了 $\text{P}(\text{AA}_x\text{-Azo/EG}_4)$ 在NMP溶液中的光致异构化行为. 以 $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ 为例(图3), 其UV-Vis吸收光谱在361和445 nm处分别有1个较强的吸收峰和1个较弱的吸收峰, 对应于反式(*trans*)偶氮苯基团和顺式(*cis*)偶氮苯基团. 在365 nm紫外光的照射下, 361 nm处的吸收峰逐

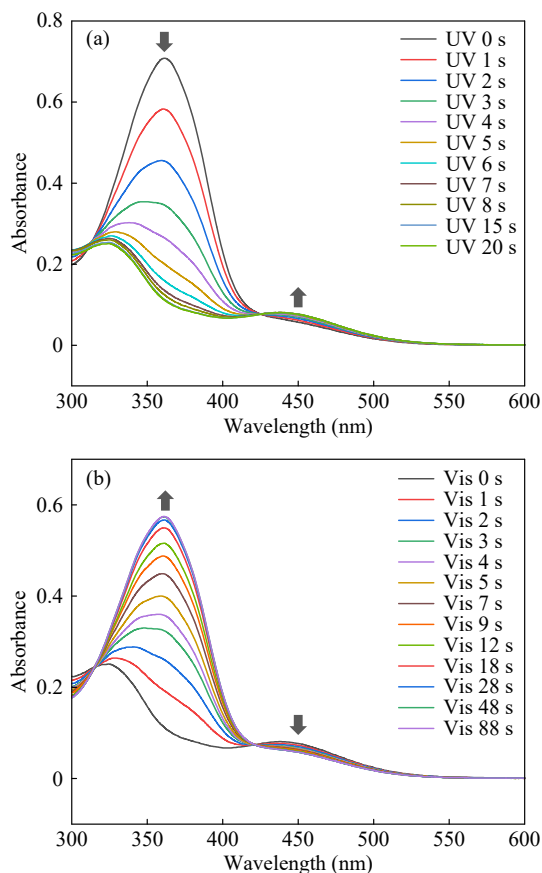


Fig. 3 UV-Vis absorption spectra of $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ in NMP solution with the irradiation of (a) 365 nm light and (b) 450 nm light.

渐减弱, 而445 nm处的吸收峰逐渐增强, 表明偶氮苯基团从*trans*向*cis*构型转变(图3(a)), 最终有89%的偶氮苯基团转变为了*cis*构型; 随后在450 nm蓝光的照射下, 361 nm处的吸收峰逐渐回复增强, 而445 nm处的吸收峰逐渐减弱, 表明偶氮苯基团从*cis*向*trans*构型转变(图3(b)), 但峰的高度无法恢复到原始的高度, 仍有20%左右的*cis*构型偶氮苯存在. 这是因为偶氮苯基团的两端含有供电子的氮原子, 使得 $\pi-\pi^*$ 跃迁吸收峰发生一定红移, 与 $n-\pi^*$ 跃迁所产生的吸收带发生部分重叠. 因此, $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ 中的*trans*偶氮苯在450 nm蓝光的照射下, 也会发生部分的*trans*向*cis*构型转变, 最终有22%的偶氮苯基团转变为了*cis*构型(电子支持信息图S5), 这与图3(b)中*cis*向*trans*构型转变过程无法回复的那一部分基本一致. 在 $\text{P}(\text{AA}_4\text{-Azo/EG}_4)$ 和 $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$ 的UV-Vis吸收光谱中(电子支持信息图S6和图S7), 也观察到了相似的结果. 为了进一步研究氨基酸重复单元长度对于侧链偶氮苯基团光致异构化速

率的影响, 利用一级动力学方程 $\ln[(A_{\text{eq}} - A_t)/(A_{\text{eq}} - A_0)] = -kt$, 定量计算偶氮苯基团的光致异构化速率, 其中, A_0 为初始吸光度、 A_{eq} 为平衡态的吸光度、 A_t 为光照 t 时刻的吸光度、 k 为异构化速率、 t 为光照时间. 如图 4 和表 2 所示, 在 NMP 溶液中, $\text{P}(\text{AA}_4\text{-Azo/EG}_4)$ 具有最慢的顺反异构化转变速率 ($k=0.414 \text{ s}^{-1}$), 而 $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$ ($k=0.494 \text{ s}^{-1}$) 和 $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ ($k=0.478 \text{ s}^{-1}$) 具有较快的异构化转变速率, 且彼此接近. 上述结果表明, 氨基酸重复单元的长度越小, 侧链偶氮苯基团堆积越紧密, 导致其光致异构化速率减慢.

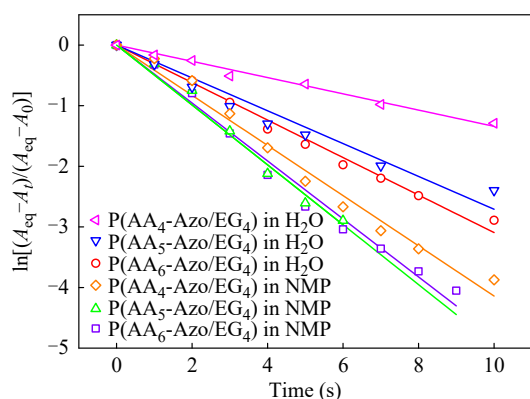


Fig. 4 Plots of first-order *trans*-to-*cis* photoisomerization of $\text{P}(\text{AA}_4\text{-Azo/EG}_4)$, $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$, and $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ in NMP solution and the corresponding assemblies in aqueous solution.

Table 2 k of $\text{P}(\text{AA}_x\text{-Azo/EG}_4)$ in NMP solution and their assemblies in aqueous solution.

Sample	Initial mass concentration (mg/mL)	k (s^{-1})	
		NMP	Water
$\text{P}(\text{AA}_4\text{-Azo/EG}_4)$	0.1	0.414	0.134
$\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$	0.1	0.494	0.271
$\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$	0.1	0.478	0.309

2.3 $\text{P}(\text{AA}_x\text{-Azo/EG}_4)$ 的自组装研究

通过纳米沉淀法^[43,44], 对 $\text{P}(\text{AA}_x\text{-Azo/EG}_4)$ 在 NMP/ H_2O 体系中的自组装行为进行了研究. 首先研究了氨基酸重复单元长度对自组装行为的影响. 如图 5 的 TEM 图像所示, 当初始水含量体积分数为 33% 时, $\text{P}(\text{AA}_4\text{-Azo/EG}_4)$ 自组装形成了“松针”状的组装体(图 5(a)), 平均长度为 $1.32 \mu\text{m}$, 平均宽度为 93 nm , 长宽比为 14.2; $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$ 自组装形成了“竹叶”状的组装体(图 5(b)), 平均长度为 $1.60 \mu\text{m}$, 平均宽度为 147 nm , 长宽比为 10.9; $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ 也自组装形成了“竹叶”状的组装体(图 5(c)), 平均长度为 $1.27 \mu\text{m}$, 平均宽度为 245 nm , 长宽比为 5.2. 上述结果表明, 随着重复单元长度的增加, 组装体的长度变化较小, 宽度逐渐增加, 长宽比明显减小. 3 种聚合物均自组装形成了片状的组装体, 这是由于偶氮苯基团和主链烷基在疏溶剂作用力驱动下聚集排列, 形成中间为疏水基团聚集层, 两侧为亲水的 EG 层的片层状结构.

接着研究了初始水含量对于自组装行为的影响(图 6). 当初始水含量体积分数为 50% 时, $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$ 自组装形成了更为细长的“松针”状的组装体(图 6(a)), 平均长度为 $1.30 \mu\text{m}$, 平均宽度为 76 nm , 长宽比为 17.1, 同时也组装形成了许多直径为约为 200 nm 的球形胶束(图 6(a)). 同样地, 在初始含水量为 50% 的情况下, $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ 也同时自组装形成了“竹叶”状的组装体和不规则球形胶束(图 6(c)), 其中“竹叶”状组装体的尺寸与初始水含量体积分数为 33% 时基本一致, 球形胶束的直径约为 100 nm . 当水含量升高, 聚合物链的溶解性进一步降低, 多数分子链发生聚集堆积, 自由分子链变少, 且分子链的运动能力变

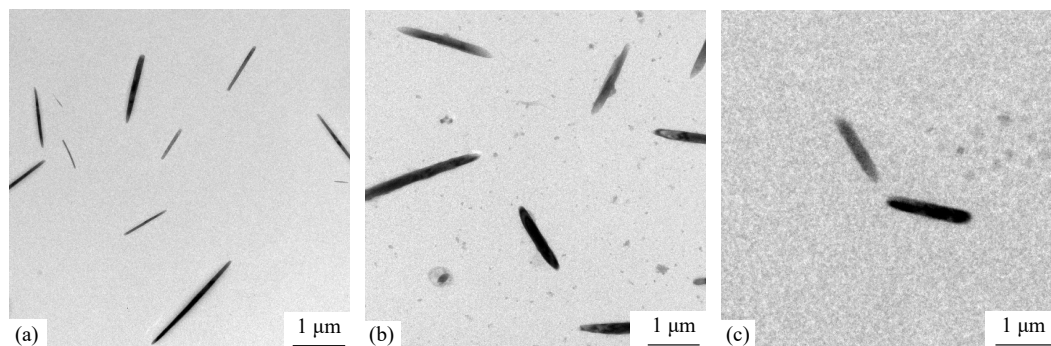


Fig. 5 TEM images of (a) $\text{P}(\text{AA}_4\text{-Azo/EG}_4)$, (b) $\text{P}(\text{AA}_5\text{-Azo/EG}_4)$, and (c) $\text{P}(\text{AA}_6\text{-Azo/EG}_4)$ assemblies in aqueous solution with an initial polymer mass concentration of 0.1 mg/mL and initial water volume fraction of 33%.

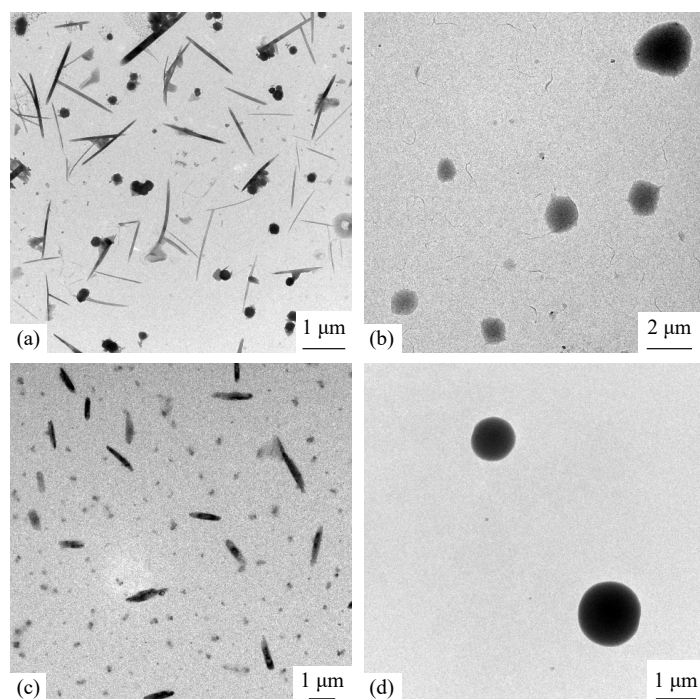


Fig. 6 TEM images of (a, b) P(AA₅-Azo/EG₄), and (c, d) P(AA₆-Azo/EG₄) assemblies in aqueous solution with an initial polymer mass concentration of 0.1 mg/mL and initial water volume fraction of (a, c) 50% and (b, d) 66%.

差, 不利于分子链的重排和有序堆积, 因此形成了尺寸更小的片状组装体和球形胶束. 当初始水含量体积分数继续升高至 66%, P(AA₅-Azo/EG₄) 和 P(AA₆-Azo/EG₄) 都组装形成了球形大复合胶束 (图 6(b) 和 6(d)), 直径分别为 1.32 和 1.25 μm. 高水含量下, 聚合物链中的疏水基团快速聚集并发生冻结, 因此只能形成球形胶束.

2.4 P(AA_x-Azo/EG₄) 组装体的光响应性研究

首先利用 UV-Vis 吸收光谱研究了 P(AA_x-Azo/EG₄) 组装体的光响应性. 如图 7(a) 和 7(b)、电子支持信息图 S8 和 S9 所示, P(AA₄-Azo/EG₄)、P(AA₅-Azo/EG₄) 和 P(AA₆-Azo/EG₄) 组装形成的长片状组装体均具有良好的光致顺反异构特性, 其反式吸收峰分别位于 352、375 和 384 nm. 相较于 NMP 溶液中的反式吸收峰, P(AA₄-Azo/EG₄) 发生了一定的蓝移, 表明偶氮苯基团在组装体中以 H-型排列, 而 P(AA₅-Azo/EG₄) 和 P(AA₆-Azo/EG₄) 发生了明显的红移, 表明偶氮苯基团在组装体中以 J-型排列. 上述结果表明氨基酸重复单元的长度对聚集体中偶氮苯的堆积方式有很大的影响. 在 365 nm 紫外光的照射下, 组装体中偶氮苯基团能发生 *trans* 向 *cis* 构型的异构转变, 但是其转变程度和速度均弱于 NMP 溶液中的情况 (图 4 和表 2), 这是由于组装体中偶氮苯基团的紧密堆积阻碍了

其 *trans* 向 *cis* 构型的转变. 如图 4 和表 2 所示, 在组装体溶液中, P(AA₄-Azo/EG₄)、P(AA₅-Azo/EG₄) 和 P(AA₆-Azo/EG₄) 的顺反异构化转变速率 k 分别为 0.134、0.271 和 0.309 s⁻¹, 表明氨基酸重复单元的长度越小, 侧链偶氮苯基团堆积越紧密, 导致其光致异构化速率越小.

将 P(AA₆-Azo/EG₄) 的组装溶液 (初始水含量体积分数为 33%) 在 365 nm 紫外光下照射 6 h, 利用 TEM 观察组装体形貌的变化. 由图 7(c) 和 7(d) 可知, P(AA₆-Azo/EG₄) 的组装体形貌从长片状转变为纺锤形聚集体, 平均长度为 880 nm, 平均宽度为 415 nm. 从图 7(d) 放大图可知, 纺锤形聚集体由许多纤维状聚集体堆积而成. 在 365 nm 紫外光的照射下, P(AA₆-Azo/EG₄) 分子链中的偶氮苯基团由 *trans* 构型转变为 *cis* 构型, 极性和亲水性增强, 片状组装体因为中心的疏水层被溶胀破坏, 转变为纤维状组装体. 纳米纤维聚集并融合在一起, 形成高密度堆积的纺锤形聚集体.

2.5 P(AA_x-Azo/EG₄) 组装体的温度响应性研究

进一步利用低聚乙二醇侧链的温敏性, 研究了 P(AA_x-Azo/EG₄) 组装体的温度响应性. 将 P(AA₅-Azo/EG₄) 的组装溶液 (初始水含量体积分数为 33%) 在 45 °C 下加热 4 h, 利用 TEM 观察组装体形貌的变化. 由图 8 可知, P(AA₅-Azo/EG₄)

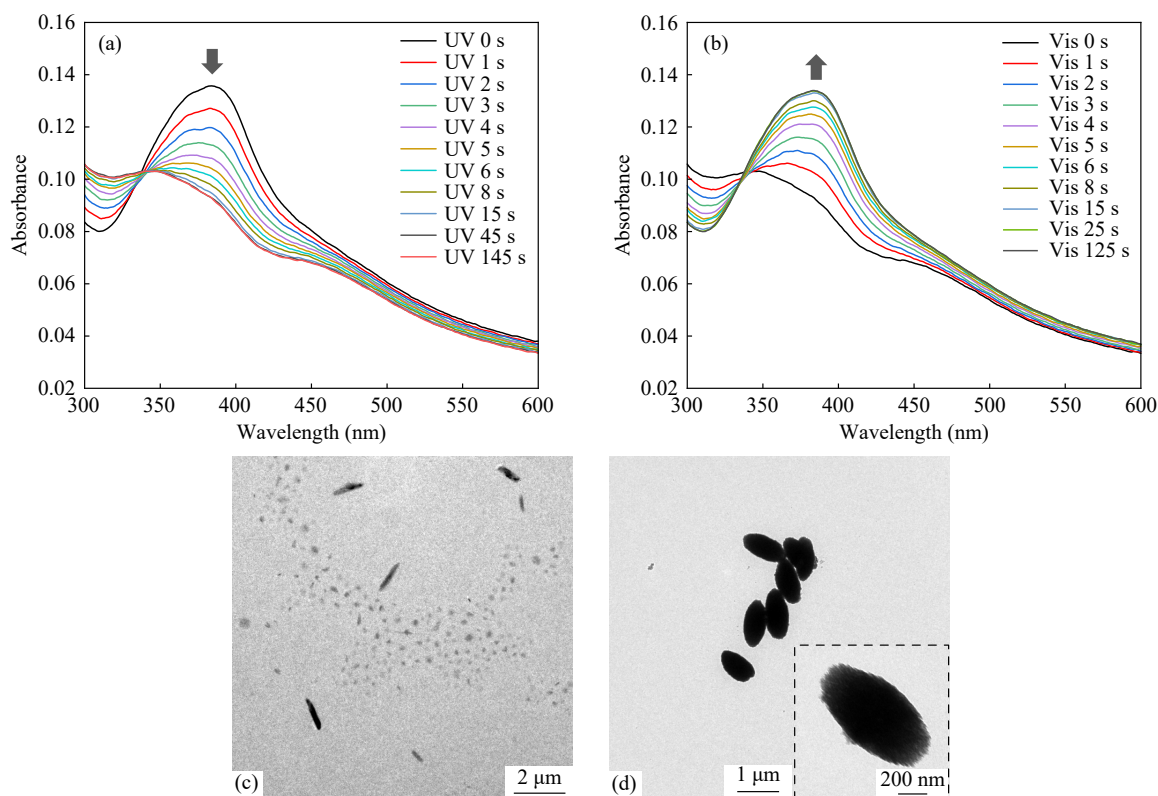


Fig. 7 UV-Vis absorption spectra of $P(AA_6\text{-Azo}/EG_4)$ assemblies in aqueous solution with the irradiation of (a) 365 nm light and (b) 450 nm light. TEM images of $P(AA_6\text{-Azo}/EG_4)$ assemblies (c) before irradiation and (d) irradiated with 365 nm light for 6 h (initial polymer concentration of 0.1 mg/mL and initial water volume fraction of 33%).

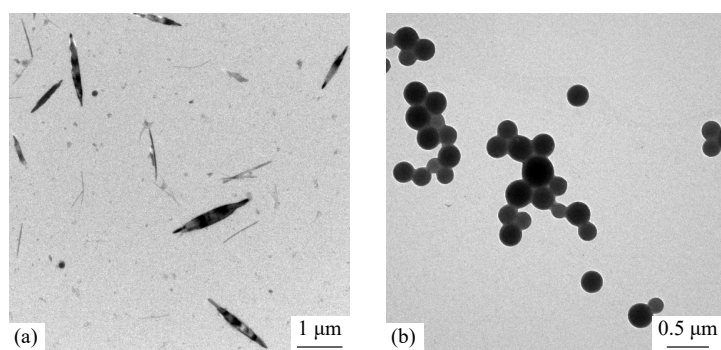


Fig. 8 TEM images of $P(AA_5\text{-Azo}/EG_4)$ assemblies (a) before heat treatment and (b) after heated at 45 °C for 4 h (initial polymer concentration of 0.1 mg/mL and initial water volume fraction of 33%).

的组装体形貌从“竹叶”形转变为平均直径为 250 nm 的球形大复合胶束. 这是由于温度升高, EG_4 链段的亲水性变差, 对片状组装体疏水核心的屏蔽和稳定能力变差. 为了降低表面能, 片层状组装体瓦解, 重新组装聚集形成球形大复合胶束.

3 结论

成功合成了 Azo-NC 和 EG_4 -CHO 单体, 并通过 Ugi 多组分聚合制备了新型主链结构的偶氮苯功能化聚(γ -类肽)、聚(δ -类肽)和聚(ϵ -类肽), 聚

合反应具有较高的产率(>86%), 产物具有较高的分子量(10.6~12.0 kg/mol). $P(AA_x\text{-Azo}/EG_4)$ 在 NMP/ H_2O 体系中可以自组装形成“松针”状和“竹叶”状的组装体, 片状组装体的长宽比随着重复单元长度的增加而减小. UV-Vis 吸收光谱表明, $P(AA_4\text{-Azo}/EG_4)$ 组装体中偶氮苯基团以 H-型排列, 而 $P(AA_5\text{-Azo}/EG_4)$ 和 $P(AA_6\text{-Azo}/EG_4)$ 组装体中偶氮苯基团以 J-型排列, 且随着氨基酸重复单元长度的增加, 偶氮苯基团的异构化速率加快. $P(AA_x\text{-Azo}/EG_4)$ 组装体具有良好的光响应性

和温度响应性,“竹叶”形片状组装体在 365 nm 紫外光照后转变为纺锤形聚集体,在 45 °C 热处

理后转变为球形大复合胶束,这种变化有望应用于智能仿生和生物医用领域。

REFERENCES

- 1 Zhang, D. H.; Lahasky, S. H.; Guo, L.; Lee, C. U.; Lavan, M. Polypeptoid materials: current status and future perspectives. *Macromolecules*, **2012**, 45(15), 5833–5841.
- 2 Gangloff, N.; Ulbricht, J.; Lorson, T.; Schlaad, H.; Luxenhofer, R. Peptoids and polypeptoids at the frontier of supra- and macromolecular engineering. *Chem. Rev.*, **2016**, 116(4), 1753–1802.
- 3 Tao, Y.; Tao, Y. H. Ugi reaction of amino acids: from facile synthesis of polypeptoids to sequence-defined macromolecules. *Macromol. Rapid Commun.*, **2021**, 42(6), e2000515.
- 4 Fetsch, C.; Grossmann, A.; Holz, L.; Nawroth, J. F.; Luxenhofer, R. Polypeptoids from *N*-substituted glycine *N*-carboxyanhydrides: hydrophilic, hydrophobic, and amphiphilic polymers with Poisson distribution. *Macromolecules*, **2011**, 44(17), 6746–6758.
- 5 Fetsch, C.; Luxenhofer, R. Thermal properties of aliphatic polypeptoids. *Polymers*, **2013**, 5(1), 112–127.
- 6 Lee, C. U.; Li, A.; Ghale, K.; Zhang, D. H. Crystallization and melting behaviors of cyclic and linear polypeptoids with alkyl side chains. *Macromolecules*, **2013**, 46(20), 8213–8223.
- 7 Chan, B. A.; Xuan, S. T.; Li, A.; Simpson, J. M.; Sternhagen, G. L.; Yu, T. Y.; Darvish, O. A.; Jiang, N. S.; Zhang, D. H. Polypeptoid polymers: synthesis, characterization, and properties. *Biopolymers*, **2018**, 109(1), e23070.
- 8 孙静, 李志波. 聚类肽高分子材料及其结构与性能的研究. *高分子学报*, **2018**, (1), 1–8.
- 9 Ma, A. Y.; Yu, X. Y.; Liao, M. Z.; Liu, W. X.; Xuan, S. T.; Zhang, Z. B. Research progress in polypeptoids prepared by controlled ring-opening polymerizations. *Macromol. Rapid Commun.*, **2023**, 44(1), 2200301.
- 10 戚家乐, 姚远, 陶鑫峰, 林绍梁. 含芳香侧链聚类肽的合成与自组装. *高分子学报*, **2022**, 53(12), 1475–1483.
- 11 Liu, D. D.; Lin, M.; Shu, L. L.; Sun, J.; Chen, X. S. A versatile supramolecular assembly platform for tumor microenvironment motivated drug release and ferroptosis synergistic therapy. *Nano Lett.*, **2023**, 23(12), 5713–5721.
- 12 Heller, P.; Mohr, N.; Birke, A.; Weber, B.; Reske-Kunz, A.; Bros, M.; Barz, M. Directed interactions of block copolypept(o)ides with mannose-binding receptors: peptoMicelles targeted to cells of the innate immune system. *Macromol. Biosci.*, **2015**, 15(1), 63–73.
- 13 Hao, K.; Cui, R. L.; Fang, L. F.; Ling, J.; Zhu, B. K. Lysine-sarcosine PiPo functionalized surface with excellent hemocompatibility. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2023**, 15(25), 29700–29712.
- 14 Sun, J.; Li, M.; Lin, M.; Zhang, B.; Chen, X. S. High antibacterial activity and selectivity of the versatile polysulfoniums that combat drug resistance. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(41), e2104402.
- 15 颜舒婷, 姚远, 陶鑫峰, 林绍梁. 含硫正离子聚类肽水凝胶的合成与性能. *高等学校化学学报*, **2022**, 43(11), 222–230.
- 16 Ma, X. T.; Lin, M.; Sun, J.; Chen, X. S. Fabrication of antifouling/antimicrobial polysulfonium-coated surface against biofilms and water bacterial contamination. *Adv. NanoBiomed Res.*, **2023**, 3(7), 2200150.
- 17 Fang, R.; Pi, J. W.; Wei, T. T.; Ali, A.; Guo, L. Stimulus-responsive polymers based on polypeptoid skeletons. *Polymers*, **2021**, 13(13), 2089.
- 18 Okuno, Y.; Iwasaki, Y. Well-defined anisotropic self-assembly from peptoids and their biomedical applications. *ChemMedChem*, **2023**, 18(15), e202300217.
- 19 Xuan, S. T.; Zuckermann, R. N. Diblock copolypeptoids: a review of phase separation, crystallization, self-assembly and biological applications. *J. Mater. Chem. B*, **2020**, 8(25), 5380–5394.
- 20 Zhao, M. F. Hierarchical assemblies of polypeptoids for rational design of advanced functional nanomaterials. *Biopolymers*, **2021**, 112(9), e23469.
- 21 Gohy, J. F.; Zhao, Y. Photo-responsive block copolymer micelles: design and behavior. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42(17), 7117–7129.
- 22 Li, Y.; Tom, J. C.; Biehl, P.; Ling, J.; Schacher, F. H. Block polypeptoids: synthesis, characterization, and response toward irradiation with UV light and temperature. *Macromolecules*, **2020**, 53(13), 5218–5226.
- 23 Lin, M.; Ding, J.; Sun, J. Photo-triggered polymeric antimicrobial peptide mimics with excellent selectivity and antifouling and antimicrobial hydrogels. *Giant*, **2022**, 10, 100097.
- 24 Yang, X.; Lin, M. S.; Wei, J. R.; Sun, J. A self-crosslinking nanogel scaffold for enhanced catalytic efficiency and stability. *Polym. Chem.*, **2023**, 14(3), 284–294.

- 25 Jerca, F. A.; Jerca, V. V.; Hoogenboom, R. Advances and opportunities in the exciting world of azobenzenes. *Nat. Rev. Chem.*, **2022**, 6(1), 51–69.
- 26 Xu, B. B.; Qian, H. Y.; Zhang, L.; Lin, S. L. Branched aggregates with tunable morphology via hierarchical self-assembly of azobenzene-derived molecular double brushes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60(32), 17707–17713.
- 27 Zhao, Y. L.; Tao, X. F.; Lin, J. P.; Lin, S. L. Azobenzene functionalized organic covalent frameworks: controlled morphologies and photo-regulated adsorption. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(38), 2302225.
- 28 Zhao, Y. L.; Tao, X. F.; Xu, B. B.; Liu, W. B.; Lin, S. L. Robust thiazole-linked covalent organic frameworks with post-modified azobenzene groups: photo-regulated dye adsorption and separation. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34(34), 2401895.
- 29 Peng, G. P.; Jin, H. B.; Liu, F.; Yang, X. Y.; Sui, P. L.; Lin, S. L. Biomimetic ultrathin pepsomes for photo-controllable catalysis. *Sci. China Chem.*, **2022**, 65(12), 2444–2449.
- 30 Zhang, Y. X.; Huang, J.; Zhang, J.; Zhu, X. Y.; Tong, G. S. Synthesis and self-assembly of photo-responsive polypeptoid-based copolymers containing azobenzene side chains. *Polym. Chem.*, **2021**, 12(12), 1823–1829.
- 31 Zhang, Y. X.; Huang, J.; Zhang, J.; Ren, N.; Tong, G. S.; Zhu, X. Y. Dual photo/thermo-responsive polypeptoids. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2023**, 41(1), 24–31.
- 32 胡祖佳, 颜舒婷, 戚家乐, 陶鑫峰, 林绍梁. 基于 NNTA 可控聚合的环形聚类肽合成与表征. *高分子学报*, **2021**, 52(7), 708–716.
- 33 王永秀, 赵崇浩, 陶鑫峰, 林绍梁. 环形偶氮苯功能化聚类肽的合成与自组装. *功能高分子学报*, **2024**, 37(1), 5–14.
- 34 Yang, B.; Zhao, Y.; Wei, Y.; Fu, C. K.; Tao, L. The Ugi reaction in polymer chemistry: syntheses, applications and perspectives. *Polym. Chem.*, **2015**, 6(48), 8233–8239.
- 35 陶磊, 赵原, 杨斌, 危岩, 吴海波. 以多组分点击化学为基础的高分子合成: 高分子合成的新机遇. *高分子学报*, **2016**, (11), 1482–1494.
- 36 Tao, Y.; Wang, Z.; Tao, Y. H. Polypeptoids synthesis based on Ugi reaction: advances and perspectives. *Biopolymers*, **2019**, 110(6), e23288.
- 37 Zhang, X. J.; Wang, S. X.; Liu, J.; Xie, Z. G.; Luan, S. F.; Xiao, C. S.; Tao, Y. H.; Wang, X. H. Ugi reaction of natural amino acids: a general route toward facile synthesis of polypeptoids for bioapplications. *ACS Macro Lett.*, **2016**, 5(9), 1049–1054.
- 38 陶月, 陈金龙, 王士学, 陶友华. 基于 Ugi 多组分反应的赖氨酸与糠醛的直接聚合. *高分子学报*, **2020**, 51(7), 738–743.
- 39 Stiernet, P.; Couturaud, B.; Bertrand, V.; Eppe, G.; De Winter, J.; Debuigne, A. Ugi four-component polymerization of amino acid derivatives: a combinatorial tool for the design of polypeptoids. *Polym. Chem.*, **2021**, 12(14), 2141–2151.
- 40 Liu, H.; Zhang, S. W.; Yan, X. Q.; Song, C.; Chen, J. P.; Dong, Y. P.; Li, X. F. Silylium cation initiated sergeants-and-soldiers type chiral amplification of helical aryl isocyanide copolymers. *Polym. Chem.*, **2020**, 11(37), 6017–6028.
- 41 Tao, X. F.; Shen, C. Y.; Hua, Q. X.; Jin, S.; Yao, Y.; Lin, S. L. Poly(acetylene azobenzene oligoethylene glycol) with concurrently reversible photomechanical and photoelectric responsiveness upon ultraviolet irradiation. *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2025**, 7(8), 5212–5220.
- 42 Rocha, R. O.; Rodrigues, M. O.; Neto, B. A. D. Review on the ugi multicomponent reaction mechanism and the use of fluorescent derivatives as functional chromophores. *ACS Omega*, **2020**, 5(2), 972–979.
- 43 王寅超, 郑家豪, 张伟安, 蔡春华, 林嘉平. 含卟啉聚肽的合成及其自组装行为研究. *高分子学报*, **2024**, 55(2), 172–181.
- 44 任许乐, 蔡春华, 林嘉平. 聚肽三嵌段共聚物棒状胶束的超分子环化行为研究. *高分子学报*, **2024**, 55(12), 1668–1679.

Research Article

Synthesis and Self-assembly of Azobenzene-Functionalized Polypeptoids Based on Ugi Multicomponent Polymerization

Miao-chuan Li, Sheng Jin, Wei-sheng Feng, Xin-feng Tao*, Shao-liang Lin*

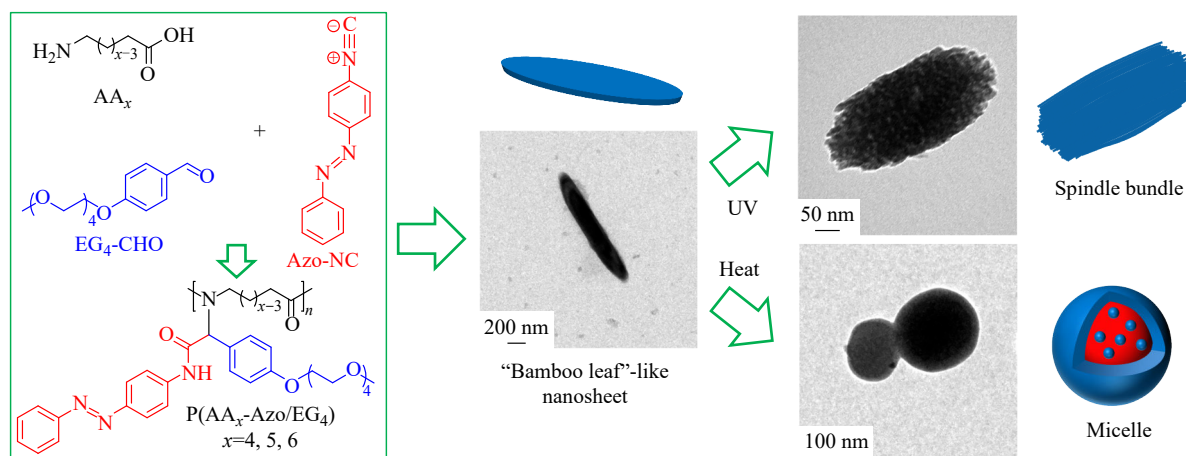
(Shanghai Key Laboratory of Advanced Polymeric Materials, School of Materials Science and Engineering,
East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract Azobenzene-functionalized polypeptoids represent a significant class of photo-responsive smart materials,

Corresponding authors: Xin-feng Tao, E-mail: taoxinfeng@ecust.edu.cn

Shao-liang Lin, E-mail: slin@ecust.edu.cn

exhibiting remarkable application potential in biomimetics, medicine, and other fields because of their excellent biocompatibility, remotely controllable structure, and non-contact variable performance. However, reported azobenzene-functionalized polypeptoids are mainly poly(α -peptoid) synthesized by solid-phase synthesis and ring-opening polymerization of *N*-substituted glycine *N*-carboxyanhydride (NNCA) or *N*-substituted glycine *N*-thiocarboxyanhydride (NNTA). Azobenzene-functionalized polypeptoids with alternative main-chain structures have rarely been explored. In this study, novel azobenzene-functionalized polypeptoids were synthesized through Ugi multicomponent polymerization. First, 4-isocyanoazobenzene (Azo-NC) and 4-((2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-yl)oxy)benzaldehyde (EG₄-CHO) were designed and synthesized, which could endow polypeptoids with photo-responsiveness and thermo-responsiveness. Azo-NC and EG₄-CHO were polymerized with 4-aminobutyric acid (AA₄), 5-aminovaleric acid (AA₅), and 6-aminocaproic acid (AA₆) respectively in trifluoroethanol at 50 °C for 96 h, yielding azobenzene-functionalized poly(γ -peptoid) (P(AA₄-Azo/EG₄)), poly(δ -peptoid) (P(AA₅-Azo/EG₄)), and poly(ϵ -peptoid) (P(AA₆-Azo/EG₄)) with high yields (>86%). The chemical structures, molecular weights (MWs), and MW distributions of P(AA_x-Azo/EG₄) were confirmed using proton nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) spectroscopy, Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, and size-exclusion chromatography (SEC). The self-assembly behavior of P(AA_x-Azo/EG₄) in an aqueous solution was systematically investigated, and the resulting morphologies were characterized by TEM. At an initial water content of 33% in volume, P(AA₄-Azo/EG₄) formed “pine leaf”-like assemblies, whereas P(AA₅-Azo/EG₄) and P(AA₆-Azo/EG₄) formed “bamboo leaf”-like assemblies, which indicated that aspect ratio of the assemblies decreased with increasing lengths of the amino acid repeat unit. As the initial water content was increased, spherical composite micelles gradually appeared. UV-Vis spectroscopy measurements revealed that P(AA_x-Azo/EG₄) and its assemblies showed excellent photo-isomerization properties. Notably, with longer amino acid repeat units, the azobenzene groups within the assemblies changed from an H-type to a J-type arrangement, accompanied by an accelerated rate of photo-induced *trans*-to-*cis* isomerization. The P(AA_x-Azo/EG₄) assemblies exhibited excellent photo-responsiveness and thermo-responsiveness. Specifically, the “bamboo leaf”-like assemblies of P(AA₆-Azo/EG₄) transformed into spindle-shaped aggregates after 6 h irradiation of 365 nm ultraviolet light. The “bamboo leaf”-like assemblies of P(AA₅-Azo/EG₄) reorganized into spherical composite micelles after 4 h heat treatment at 45 °C.



Keywords Polypeptoids, Ugi reaction, Azobenzene, Self-assembly, Photo-responsiveness