

具有温敏特性的光学活性嵌段聚合物 Click 合成与表征*

刘志雷^{1,2} 孙建平¹ 胡继文^{1**}

(¹ 中国科学院广州化学研究所 广州 510650) (² 中国科学院研究生院 北京 100039)

摘 要 以末端含有炔基的 2-十二烷基三硫代碳酸酯-2-甲基-丙酸丙炔醇酯 (DMPE) 为链转移剂 (CTA), 2, 2'-偶氮二异丁腈 (AIBN) 为引发剂, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 利用可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 聚合反应制备了分子链末端带炔基的均聚物聚(*N*-丙烯酰基-L-缬氨酸甲酰胺) (PAVMA—C≡CH), 然后与叠氮基封端的聚乙二醇单甲醚 (MPEG-N₃) 进行“click”偶合反应, 制备具有温敏特性的光学活性嵌段聚合物 MPEG-*b*-PAVMA. 利用¹H-NMR 和体积排阻色谱 (SEC) 等表征了所合成的均聚物和共聚物的结构和分子量分布. ¹H-NMR 结果表明所合成的嵌段共聚物中 MPEG 和 PAVMA 链段的重复单元数分别为 115 和 55. 利用紫外分光光度计测试了均聚物及嵌段聚合物的温敏特性, 结果表明均聚物和共聚物在水中的低临界溶解温度 (LCST) 分别为 6.5℃ 和 19.5℃. 比旋光度测试结果表明, 均聚物和共聚物具有旋光性, 同时相比于单体, 其旋光能力有所降低. 圆二色谱法 (CD) 的测试结果显示, 均聚物和嵌段共聚物在 220 nm 和 197 nm 附近分别有一个较弱的正 Cotton 效应峰和一个较强的负 Cotton 效应峰, 并且在水溶液中主要以无规的二级构象结构存在.

关键词 可逆加成-断裂链转移聚合 (RAFT), “click”化学, 低临界溶解温度 (LCST), 光学活性聚合物

氨基酸是一类天然的手性源, 利用手性氨基酸合成手性聚合物始于上世纪 60 年代^[1]. 合成主链或侧链含有氨基酸单元的手性聚合物具有很好的手性识别功能和生物相容性能, 在手性聚合物膜拆分^[2]、手性识别电渗析^[3]及色谱的固定相^[4]、药物输送^[5]、生物降解材料^[6], 手性不对称合成的催化剂^[7]、金属离子的吸附剂^[8]以及化妆品^[9]等方面具有的应用价值.

点击 (click) 化学是 2001 年由 Sharpless 等提出的一种简单、可靠、高效、选择性强的合成有机化合物、进行链接反应的新方法^[10]. 它主要有 4 种类型^[11], 环加成反应, 亲核开环反应, 非醇醛的羰基化学, 碳碳多键的加成反应等. 其中, 在 Cu^I-复合物催化体系下炔基和叠氮基的 1,3-偶极环加成“click”反应的发展最快和应用最广. 自 2004 年引入作为聚合物合成的一种有效手段以来, Cu^I-复合物催化的“click”反应已被作为一种较重要的聚合物合成和材料功能化的方法, 与活性聚合等相结合合成了多种嵌段^[12]、星状^[13]、梳型^[14]、超支化^[15]、环状^[16]等聚合物.

可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 聚合与其他可控活性聚合相比较具有反应条件温和、应用范围

广泛、以及容易引入活性末端功能基团和对杂质不太敏感等优势, 更适合酰胺类聚合物的合成. 但到目前为止, 对利用 RAFT 反应制备氨基酸类光学活性聚合物报道相对较少^[17~20].

近年来, 我们研究组研究了基于氨基酸类衍生物单体的可控自由基活性聚合制备光学活性聚合物, 例如利用原子转移自由基活性聚合 (ATRP) 合成了 PMALM^[21], 二嵌段共聚物 MPEG-*b*-PMALM^[22], 三嵌段共聚物 PMALM-PSF-PMALM^[23], 同时, 还研究了基于该类聚合物光学活性胶束的制备^[24,25], 其目的是探索该类聚合物胶束的手性识别和拆分功能. 将光学活性和温敏性能同时引入到制备的嵌段共聚物, 预期得到的聚合物胶束的识别和拆分性能会具有“智能”响应特性, 是一项有意义的尝试课题. 另外, “click”偶合反应的广泛应用不仅在于其操作简单、反应条件不苛刻、使用范围广等优点, 而且, 因为“链接”反应前后两段分子链的组成并没有发生改变, 因此, 通过“click”偶合反应可以根据设计并精确合成所需含氨基酸类衍生物的嵌段共聚物. 本文中, 以 2-十二烷基三硫代碳酸酯-2-甲基-丙酸丙炔醇酯 (DMPE) 为链转移剂, AIBN 为引发

* 2009-07-07 收稿, 2009-09-03 修稿; 国家自然科学基金 (基金号 20474068)、广东省自然科学基金 (基金号 021471) 和中国科学院海外合作基金课题资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: hjw@gic.ac.cn

剂,利用 RAFT 反应合成光学活性并且具有 LCST 效应的均聚物聚(*N*-丙烯酰基-L-缬氨酰胺)(PAVMA),结合 MPEG 的良好的亲水性能和生物相容性能,利用“click”偶合反应得到 MPEG-*b*-PAVMA 嵌段聚合物,并考察了所合成聚合物的结构、温敏性能、和光学性能等。

1 实验部分

1.1 试剂及纯化

聚乙二醇单甲醚($M_n \approx 5000$, 98%), Fluka, 反应前甲苯回流分水 6 h; 2-溴丙酰溴(99%), Acros, 使用前经减压蒸馏; 三乙胺(99%), 天津永大化学试剂开发中心, 氯化钙回流后蒸馏即用; 氯仿, 分析纯, 天津市百世化工有限公司, 氯化钙回流后蒸馏; 叠氮钠(NaN_3 , 99.5%), 上海闪晶分子生物科技有限公司, 直接使用; 4-二甲氨基吡啶(DMAP, 99.9%), 江苏无锡必胜化工有限公司, 甲苯重结晶; 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC · HCl, 98%), Acros, 直接使用; 3-羟基丙炔(99.9%), 济南浩化实业有限责任公司, 蒸馏使用; 结晶硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 98%), 广州市鑫铂金属有限公司, 水重结晶后使用; 抗坏血酸钠, 99.6%, 上海瑞芳德化工有限公司, 水重结晶后使用; *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF), 分析纯, 天津市百世化工有限公司, 减压蒸馏; AIBN, 上海市海曲化工公司, 乙醇重结晶; 其它常用溶剂均为市售产品, 对于无水要求的按照标准方法除水后蒸馏。

1.2 测试仪器及条件

$^1\text{H-NMR}$ 测定采用 Bruker DMX-400 核磁共振仪, 常温 25℃, 样品浓度为 1 wt% ~ 3 wt%; 聚合物分子量及其分布的测定采用 Waters 150C 凝胶渗透色谱仪(附有 Styragel HR6、HR4、HR3 3 根分离柱串联及示差折光检测器), 以 DMF 为流动相, 流动速率 1.0 mL/min, 单分散聚苯乙烯(分子量范围 $1.31 \times 10^3 \sim 3.64 \times 10^6$) 作内标校对分离柱, 样品浓度 3 mg/mL, 进样前经 0.45 μm 膜过滤, 柱温 25℃; 圆二色谱测定采用 JASCO-810 圆二色谱仪(带自动调温仪), 扫描波长 400 ~ 180 nm, 速率 50 nm/min, 扫描 4 次, 样品池光路长度 1 cm, 样品浓度 0.02 mg/mL; 比旋光度的测定采用上海精密科学仪器有限公司 WZZ-1 自动指示旋光仪, 光源钠灯(约 583.9 nm), 样品池长 1 dm, 溶剂为甲醇, 浓度 $c = 1.00 \text{ g/dL}$, 温度 25℃;

LCST 测定采用带有水循环控温的紫外可见分光光度计(UV-7504)测量透光度的变化, 设定波长 500 nm, 样品浓度 1 mg/mL, 开始温度 1℃, 以 0.5 K/min 升温直到 25 K/min, 样品测试间隔恒温 10 min。

1.3 MPEG- N_3 的合成

将 10.0 g (2.0 mmol) 聚乙二醇单甲醚(MPEG, M_n 约 5000)溶于 100 mL 无水甲苯中, 回流并用分水器的除水 6 h 后蒸馏掉约 40 mL 甲苯, 冷却至室温后加入 0.30 g (3.0 mmol) 三乙胺, 然后缓慢滴加 0.22 g (2.6 mmol) 2-溴丙酰溴, 室温反应 8 h 后过滤, 浓缩, 沉淀于 200 mL 乙醚中, 室温真空干燥过夜(测试用样品进一步纯化需要先用氯仿溶解, 然后用水洗涤、干燥)。取上述产物 MPEG-Br 5.0 g (1.0 mmol) 溶于 15 mL DMF 中, 加入 0.33 g (5.0 mmol) NaN_3 , 室温搅拌 24 h, 过滤, 减压浓缩后沉淀于乙醚中, 离心后室温真空干燥过夜, 用除水的氯仿 80 mL 在加热 40℃ 的条件下溶解, 过滤去掉大部分的盐, 然后用每次 10 mL 水洗涤、分液 3 次后, 无水 MgSO_4 干燥, 旋转蒸发浓缩, 沉淀于乙醚中得到白色粉末 4.51 g, 产率 90.0%。 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz, δ): 1.40 (d, $-\text{CHN}_3-\text{CH}_3$, 3H), 3.32 (s, CH_3-O , 3H), 3.64 (m, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{n-1}-$, 4n-4H), 4.21 (m, $-\text{CHN}_3-\text{CH}_3$, 1H), 4.31 (t, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$, 2H)。 $M_{n, \text{GPC}} = 6000$, $\text{PDI}_{\text{GPC}} = 1.10$ 。

1.4 链转移剂 DMPE 的合成

参考 Lai^[26]的合成路线, 合成 2-十二烷基三硫代碳酸酯-2-甲基-丙酸(DMP), 然后与丙炔醇酯化反应制备 2-十二烷基三硫代碳酸酯-2-甲基-丙酸丙炔醇酯(DMPE)。DMP 5.00 g (13.7 mmol)、EDC · HCl 3.92 g (20.5 mmol) 和 DMAP 2.50 g (20.5 mmol) 溶解到 80 mL 二氯甲烷中, 通氮气 10 min 后, 滴加 2.50 mL (44.5 mmol) 3-羟基丙炔, 室温搅拌过夜。依次用 3 mol/L HCl、1 mol/L NaHCO_3 水溶液各 6 mL 洗涤 2 次, 再用 0.5 mol/L NaCl 水溶液 6 mL 洗涤 3 次后, 二氯甲烷相用无水硫酸镁干燥过夜, 过滤, 旋转蒸干后得到深黄色油状物 5.15 g, 产率 93.2%。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, δ): 0.87 (t, CH_3CH_2- , $J = 0.68$, 3H), 1.23 ~ 1.36 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 20H), 1.68 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, 6H), 2.44 (s, $-\text{CH}_2\text{C}$, 1H), 3.26 (t, $-\text{CH}_2\text{S}$, $J = 6.4$,

2H), 4.67 (s, —CH₂C, J=4.8, 2H).

1.5 聚合物 PAVMA-C≡CH 的 RAFT 合成

单体 *N*-丙烯酰基-L-缬氨酰甲胺 (AVMA) 参考 Poirier^[27] 和 Dobashi^[28] 的合成路线制备. 将单体 AVMA 5.00 g (27.2 mmol)、DMPE 0.168 g (0.417 mmol) 和 DMF 150 mL 混合, 氩气鼓泡 20 min 后, 液氮冷冻抽真空, 解冻后充氩气, 反复操作 2 次, 加入已脱氧处理的含 AIBN 0.0136 g (0.083 mmol) 的 DMF 溶液 2 mL, 氩气鼓泡 20 min 后, 于 70℃ 油浴中反应 20 h, 冰水冷却终止反应. 浓缩至约 50 mL 后沉淀于 500 mL 乙醚中, 离心, 常温真空干燥后用甲醇溶解, 置于截留分子量为 3500 的透析袋中用甲醇渗析, 隔 8 h 更换 1 次甲醇, 换 4 次后, 旋转蒸干甲醇得到浅黄色固体聚

合物 4.10 g, 产率 81.7%. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz, δ): 0.81 ~ 0.94 ((CH₃)_{2n}— and (CH₃)₂COO— and CH₃CH₂CH₂—, 6n + 9H), 1.07 (—(CH₂)₁₀—, 20H), 1.16 ~ 1.73 (—(CH₂—CH)_n—, 2n), 1.95 (br, —(CH₃CH₃CH)_n and —(CH₂CH)_n—, 2nH), 2.59 (br, CH₃NH—, 3nH), 3.99 (br, —CHCO—, nH), 4.64 (s, —C₂H, 2H), 8.02 (br, —CONHCH—, nH), 8.52 (br, CH₃NH—, nH). *M_n*, GPC = 11400, PDI_{GPC} = 1.17.

1.6 嵌段聚合物 MPEG-PAVMA 的合成

聚合物 MPEG-PAVMA 的“click”合成是在 CuSO₄/抗坏血酸钠催化体系下进行, 如图 1 所示.

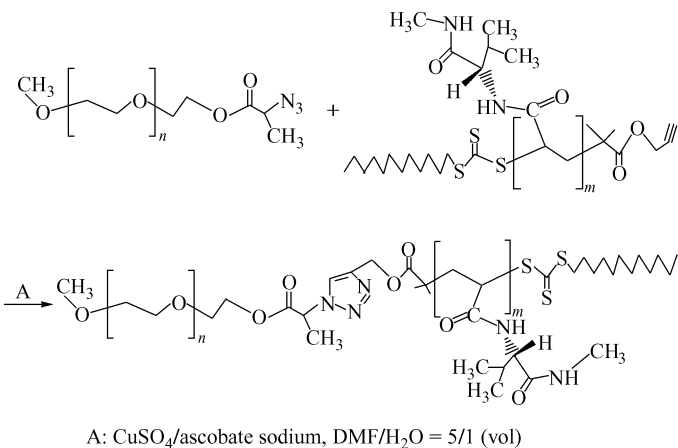


Fig. 1 Synthesis routes for MPEG-*b*-PAVMA by “click” reaction

典型的合成路线是将 PAVMA-C≡CH 1.00 g (0.10 mmol)、MPEG-N₃ 0.60 g (0.12 mmol) 溶解于装有 30 mL DMF 带有磁子的反应瓶中, 用 Ar 鼓泡 30 min; 将 CuSO₄ · 5H₂O 2.5 mg (0.010 mmol) 和抗坏血酸钠 4.32 mg (0.020 mmol) 分别溶解到 3 mL 水中, 用 Ar 鼓泡 10 min 后, 用一次性注射器吸取 CuSO₄ 的水溶液滴加到转速为 1100 r/min 搅拌的反应瓶中, 然后滴加抗坏血酸钠的水溶液, 密封后, 置于 80℃ 油浴中反应 24 h. 过滤, 减压蒸馏去掉大部分的 DMF 后, 沉淀于乙醚中, 真空干燥后得 1.62 g. 将聚合物溶解到 8 mL 甲醇中, 搅拌下滴加 30℃ 的水 30 mL, 3500 r/min 转速下离心 20 min 去掉没有反应的 PAVMA-C≡CH 后, 于截留分子量为 50000 的透析袋中用蒸馏水 (30℃) 渗析, 每 8 h 更换一次水, 渗析 3 天后去掉未反应的 MPEG, 浓缩后真空干燥得到 1.3 g, 产率 86.7%. ¹H-NMR (DMSO, 400

MHz, δ): 0.81 ~ 0.93 ((CH₃)_{2m}—, 6mH), 1.22 (—(CH₂)₁₀—, 20H), 1.34 ~ 1.65 (—(CH₂—CH)_m—, 2mH), 1.75 (—CH₂—O—CO—CH—(CH₃)—, 3H), 1.95 (br, —(CH₃CH₃CH)_m— and —(CH₂CH)_m—, 2mH), 2.59 (br, CH₃NH—, 3mH), 3.23 (CH₃—(CH₂—CH₂—O)_n—, 3H), 3.49 ~ 3.68 (—(CH₂—CH₂—O)_n—, 4n), 3.99 (br, —CHCO—, mH), 4.23 (—CH₂—O—CO—CH—(CH₃)—, 2H), 4.57 (—CH₂—O—CO—CH—(CH₃)—, 1H), 5.06 (—CH₂C, 2H), 8.06 (br, —CONHCH—, mH), 8.55 (br, CH₃NH—, mH). *M_n*, GPC = 19200, PDI_{GPC} = 1.16.

2 结果与讨论

2.1 均聚物合成

含有功能基—N₃ 和 —C≡CH 的均聚物的制

备是进行“click”偶合反应合成嵌段聚合物的先决条件,为此我们首先分别合成了 MPEG- N_3 和 PAVMA-C $\equiv$ CH.

对于 MPEG- N_3 的合成,首先通过甲苯的回流脱除 MPEG 中的水,而后用三乙胺作酸捕捉剂, MPEG 可与二溴丙酰溴充分反应,产率 90% 以上. 产物 MPEG-Br 与 NaN_3 在 DMF 中常温下即可高效的制备出 MPEG- N_3 , 产率高达 93%. 比较 MPEG、MPEG-Br 以及 MPEG- N_3 的 ^1H -NMR 图,可以监控反应的进行程度(图 2). 例如,当 MPEG 与 BPB 反应引入 2-溴丙酰基以后,在 $\delta = 1.73$ 和 $\delta = 4.54$ 处出现了 2-溴丙酰基上的 $-CH_3$ 和 $-CHBr-$ 的特征吸收峰,并且由于生成酯键的吸电子能力的增强,导致与其相连的 MPEG 主链上的 $-CH_2-$ 的化学位移由 $\delta = 3.78$ 移动到了 $\delta = 4.29$ 处. 当 MPEG-Br 的溴进一步与叠氮钠反应后,由于 $-N_3$ 吸电子能力的减弱,2-叠氮丙酰基上的 $-CH_3$ 和 $-CHN_3-$ 的特征吸收峰则出现在了 $\delta = 1.40$ 和 $\delta = 4.21$ 处,而与其相连的主链上的 $-CH_2-$ 的特征吸收变化到了 $\delta = 4.31$ 处. 另外,根据 MPEG 的 ^1H -NMR 中甲基或分离出来的一个亚甲基的峰面积与中间的亚甲基的峰面积比 $3/4n-4 = I_{\delta 3.35}/I_{\delta 3.61}$, (其中 n 、 I 分别代表重复单元数和积分值)可以得到 MPEG 的重复单元数为 115,分子量 5060. 也可以对比引入的 2-溴丙酰基或 2-叠氮丙酰基后的 MPEG-Br 或 MPEG- N_3 上 $-CH_3$ 的特征峰面积与主链上的 $-CH_2-$ 的吸收峰面积,得到的聚合物链重复单元数与通过 MPEG 的 ^1H -NMR 计算的结果基本一致.

对于 PAVMA-C $\equiv$ CH 的合成,炔烃基的引入是通过在 RAFT 反应合成均聚物 PAVMA 时,采用末端带有一 C $\equiv$ CH 的 DMPE 作为链转移剂(CTA),在 DMF 中,以 AIBN 为引发剂,固定链转移剂与引发剂的投料摩尔比 DMPE: AIBN 为 5:1 的条件下制备而成.

我们设计合成 PAVMA-C $\equiv$ CH 分子量约 1×10^4 左右的聚合物,预期转化率约 80%, 聚合物 PAVMA-C $\equiv$ CH 的分子量($M_{n,th}$)设计根据公式得到:

$$M_{n,th} = W_{monomer} \times conv\% / n_{CTA} + M_{CTA}$$

式中 $W_{monomer}$ 是单体质量, n_{CTA} 为链转移剂的摩尔量, $conv\%$ 为转化率, M_{CTA} 为链转移剂的分子量. 因此,单体的投料质量为 5 g 左右时,链转移剂的投料量应为 0.168 g (0.417 mmol). 冰水冷却终

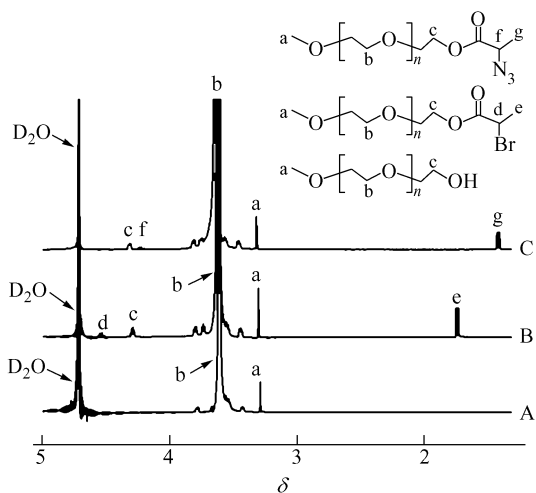


Fig. 2 ^1H -NMR spectra of (A) MPEG, (B) MPEG-Br, and (C) MPEG- N_3 recorded in D_2O

止反应后于乙醚中沉淀分离,再在截留分子量为 3500 的透析袋中用甲醇透析纯化聚合物,得到浅黄色固体聚合物 PAVMV-CCH,产率为 81.7%, 因此,根据上面公式,估算所合成的聚合物的分子量为 10222. 根据 ^1H -NMR 结果(见实验部分),确认所合成的聚合物的结构以及 $\delta = 4.64$ 出现的与炔基相连的 $-CH_2-$ 的吸收峰证实了 $-CCH$ 的成功引入. 另外,在 $\delta = 1.07$ 处出现了 DMPE 上的除了末端甲基和与硫代酯键相连的亚甲基以外的 $-(CH_2)_{10}-$ 的特征吸收,在 $\delta = 1.95$ 处出现主链叔碳氢和缬氨酸上的异丙基叔碳氢的吸收重合峰,根据二者的峰面积比 $20/2n = I_{\delta 1.07}/I_{\delta 1.95}$, (其中 n 、 I 分别代表重复单元数和积分值)可以计算出均聚物的链节数 55,分子量为 10460. 尽管受聚合物纯化方法的影响,但根据实际产率得出的所合成聚合物的分子量与 ^1H -NMR 计算出来的分子量结果基本相符.

2.2 嵌段聚合物的“click”合成

目前,报道的最常用的末端炔基与叠氮基的“click”反应有两种催化体系, $CuBr/PMDETA$ 体系和 $CuSO_4$ /抗坏血酸钠体系^[29]. 结合 MPEG 水溶性的特点,以及 Parrish 等^[30]提出的水对于炔基和叠氮基之间的偶合反应有积极作用的原理,我们选择操作过程相对简单且条件不苛刻的 $CuSO_4$ /抗坏血酸钠作为催化剂,探索了溶剂组成、反应温度、均聚物浓度等对合成嵌段共聚物 MPEG-*b*-PAVMA 效率的影响(表 1). 在固定混合溶剂的体积比 $V_{DMF}:V_{H_2O}$ 或 $V_{MeOH}:V_{H_2O}$ 为 5:1 的条件下反应 24 h,冰水冷却终止反应,产物沉淀于乙

醚中,再将聚合物溶解于甲醇中,搅拌下滴加 30℃的去离子水,并在 3500 r/min 转速下离心去掉没有反应的 PAVMA-C≡CH,此条件下,所合成的嵌段共聚物形成了以 MPEG 嵌段为壳而 PAVMA 为核的胶束溶液,从而可利用截留分子量

为 50000 的透析袋在水中渗析去掉未反应的 MPEG-N₃ 得到纯化的嵌段共聚物.从表中可以看出,在室温下偶合反应产率较低,在加热 80℃ 条件下产率都在 80% 以上,而改变均聚物的浓度对于偶合反应效率的影响不大.

Table 1 “Click” coupling reaction between MPEG-N₃ and PAVMA-C≡CH under various conditions

Reaction entry no.	Solvent composition	Temperature (℃)	W/V (mg/mL)	Yield (%)
1	MeOH/H ₂ O	25	30	5.3
2	DMF/H ₂ O	25	30	7.6
3	DMF/H ₂ O	80	30	86.7
4	DMF/H ₂ O	80	10	83.5
5	DMF/H ₂ O	80	50	85.2

图 3 给出了纯化后的嵌段共聚物在 DMSO-d₆ 溶剂中的¹H-NMR 各峰的相应归属图.可以看出,在 δ = 3.45 ~ 3.68 处出现了 MPEG 的特征吸收,同时在 δ = 0.82、1.95、2.59 等多处出现了 PAVMA 的相应特征吸收.根据 MPEG 上 δ = 3.50 处的亚甲基氢的吸收面积和与在 δ = 1.95 处出现的 PAVMA 主链叔碳氢和缬氨酸上的异丙基叔碳氢的吸收重合峰的面积比 $4n/2m = I_{\delta 3.50}/I_{\delta 1.95}$ 得出两链段的重复单元个数比 $n/m = 1.8$,这与两均聚物 MPEG-N₃ 及 PAVMA-C≡CH 主链的重复单元数比值 $115:55 = 2.1$ 基本一致,表明两均聚物已成功“click”偶合反应.

进一步比较均聚物 MPEG-N₃、

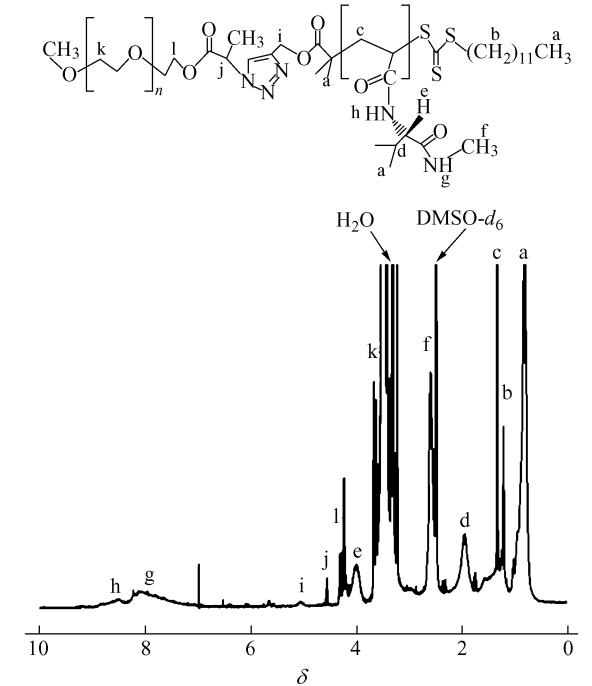


Fig. 3 ¹H-NMR spectrum of MPEG-*b*-PAVMA recorded in DMSO-*d*₆

PAVMA-C≡CH、“click”偶合反应后未纯化的共聚物 MPEG-*b*-PAVMA 以及经渗析纯化后共聚物 MPEG-*b*-PAVMA 的 GPC 测定结果,图 4 是 MPEG-N₃、PAVMA-C≡CH、以及 MPEG-*b*-PAVMA 纯化前后的 MPEG-*b*-PAVMA GPC 曲线 (DMF 流动相,PS 内标).

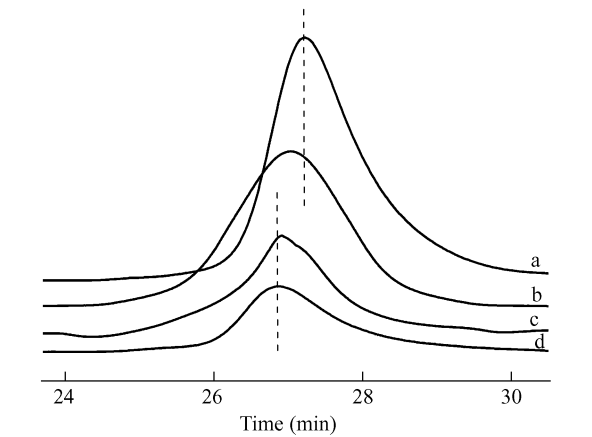


Fig. 4 GPC traces of (a) MPEG-N₃, (b) PAVMA-C≡CH, (c) MPEG-*b*-PAVMA before purification, and (d) MPEG-*b*-PAVMA after purification with dialysis recorded at 25℃ using DMF (containing 0.3 wt% tetra-*n*-butylammonium bromide) as eluant and polystyrene as standard

结果表明,均聚物 MPEG-N₃、PAVMA-C≡CH 的分子量分布分别为 1.10 和 1.17,“click”偶合反应后,产物未提纯前,分子量分布为 1.20,其相应的 GPC 曲线在高、低分子量段均有稍微凸起的肩峰.在这里,低分子量段凸起的肩峰主要来源于稍过量未反应完全的 MPEG-N₃,而高分子量段凸起的肩峰主要来源于少量高分子量的均聚物 PAVMA-C≡CH.而提纯以后的嵌段聚合物的 GPC 峰形则保持了很好的对称性,其 PDI 为 1.16,说明在此条件下,

利用“click”偶合反应合成 MPEG-*b*-PAVMA 具有较高效率以及较好的可控性。

2.3 聚合物的温敏性能

由于分子链中的双酰胺键的结构赋予了聚合物 PAVMA 分子链之间以及分子链与水分子之间强烈的氢键作用,从而使得分子链在不同温度下表现出不同的亲、疏水性,因此聚合物表现出最低临界溶解温度(LCST)的性能^[28]。很明显,聚合物的分子量及其分布、端基的亲疏水性和亲疏水链段的引入等都会影响其 LCST。为了表征均聚物 PAVMA-C≡CH 以及嵌段共聚物 MPEG-*b*-PAVMA 的温敏性能,我们先将聚合物溶于少量的甲醇至 40 mg/mL,于冰水中冷却后,滴入冷却的二次蒸馏水稀释聚合物浓度至 1 mg/mL,每次增温之间恒温 10 min 后,利用紫外分光光度计检测聚合物水溶液在升温过程中 500 nm 处透光度的变化。图 5 是均聚物 PAVMA-C≡CH 及嵌段共聚物 MPEG-*b*-PAVMA 水溶液在 500 nm 处透光度随温度的变化曲线。从图 5 可以看出,均聚物和共聚物均表现出典型的温敏特征,对于均聚物 PAVMA-C≡CH,其温敏变化区间为 4~8℃,以透光度为 55% 时候的温度为聚合物的 LCST,从图中可以看出均聚物的 LCST 在 6.5℃。Dobashi 等^[28]报道的利用常规自由基聚合制备的 PAVMA ($M_w = 6800$, $PDI = 2.02$) 温敏变化区间为 17~20℃,其相应的 LCST 为 18℃。两者相差的原因是我们制备的均聚物末端含十二烷基,它的引入很大程度增强了聚合物的疏水性,从而导致了 LCST 的下降^[31, 32]。对于嵌段共聚物 MPEG-*b*-PAVMA,其温敏变化区间为 17~21℃,其 LCST 点从均聚物的 6.5℃ 升高到了 19.5℃,有许多研究者观察到了这一现象,如均聚物聚(甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯)(PDMAEMA)的 LCST 为 31℃,而形成嵌段聚合物后的 MPEG-PNIPAM 的相应温度升高到 38℃^[33],引入的 MPEG 链段有效的增加了整个聚合物的亲水性能,从而使得 LCST 值有较大幅度的提高。

从图中还可以看出,PAVMA-C≡CH 溶液随温度升高其最终的透光度可以降低到 20% 以下,而相应的嵌段聚合物的透光度只降低到 45% 左右,这与聚合物的结构有关。对于均聚物,在 LCST 以下,聚合物在水中的主要作用力是分子链中的酰胺基团与水之间的氢键作用,大分子链周围的水分子将形成一种由氢键连接的、有序化程度较高的溶剂化层,并使高分子表现出一种松散的线

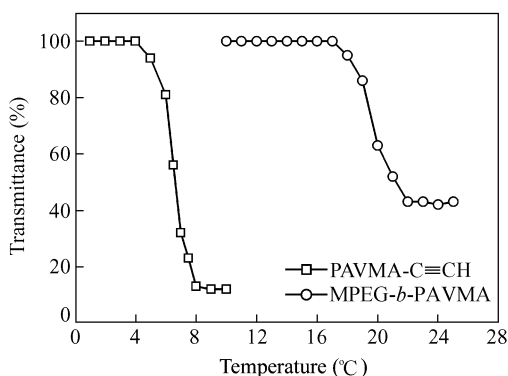


Fig. 5 Temperature dependence on the transmittance at 500 nm for aqueous solutions of PAVMA-C≡CH, and MPEG-*b*-PAVMA

团结构^[28]。在连续升温过程中,分子链活性性增强,溶剂化作用减弱,分子内的酰胺键相互形成氢键的机会增大,使得聚合物链发生收缩形成紧密的线团结构(compact coil)直至球状(globule)、团聚以至于沉淀,因此,随着温度的升高到一定程度,其最终的透光度可以降低到 20% 以下。而对于嵌段聚合物,随着温度升高到一定程度,尽管 PAVMA 嵌段链收缩,由于亲水嵌段的稳定作用,嵌段共聚物只能以类似于蝌蚪形单聚体(unimer),或 PAVMA 为核而 MPEG 为壳层的胶束形式存在,因而,表现出透光度为 45% 的结果。

2.4 聚合物的旋光性能

为了分析单体 AVMA、均聚物 PAVMA 以及其相应的共聚物的旋光性能,我们测试了相应纯化样品在 MeOH 中的旋光度($c = 1.00$ g/dL),由此得到的比旋光度($[\alpha]_D^{25}$)、摩尔旋光度($[\phi]_D^{25}$)结果见表 2。

可以看出,AVMA、PAVMA-C≡CH 和 MPEG-*b*-PAVMA 在甲醇中的比旋光度分别为 -77.5 、 -41.7 和 -24.8 $\text{deg} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$,这表明所合成的均聚物和共聚物具有旋光性而且没有发生旋光反转现象^[21]。在这里,手性碳原子离主链碳的位置较远,同时在聚合物合成中,没有采用特殊的性质的引发剂、配基或溶剂等构成诱导生成新的手性结构的环境,因此,均聚物或嵌段共聚物的旋光性主要来源于与手性碳相关构象结构的改变。一般来说,对于主链具有完全无规构型结构的聚合物而言,聚合物中旋光结构单元摩尔旋光度的线性加和值与单体的摩尔旋光度基本相近^[34]。而单体的摩尔旋光度为 -142.6 $\text{deg} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{dL}$,明显高于聚合物中旋光结构单元摩尔旋光度

的线性加和值,这说明相对于单体,均聚物和嵌段共聚物的旋光能力明显下降. 我们测试了单体在反应条件下(仅无 AIBN)加热 24 h 处理前后的比旋光度,结果表明并未发生变化,另外,我们还测试均聚物在甲醇中 60℃ 加热 24 h 前后的比旋光度,结果也并未发生变化,从而基本排除聚合过程中由于消旋而引起的旋光能力下降原因. 为了分析旋光能力下降的原因,利用¹H-NMR 计算主链亚甲基在 $\delta = 1.16 \sim 1.73$ 处的三重峰的面积比例,得到均聚物、嵌段共聚物结构中三单元组全同立构(*mm*)、间同立构(*rr*)以及无规立构(*mr*)的含量(表 2),结果显示,对于 PAVMA-C≡CH,其相应含量为 36、16、48,而 MPEG-*b*-PAVMA 其相应含量为 37、15、48. 一般而言,(甲基)丙烯酸酰胺^[35]或(甲基)丙烯酸酯单体^[36]普通自由基聚合或可控活性自由基聚合^[37]得到的聚合物的立体结构主要以间同或无规立构为主,而本工作结果表明,RAFT 聚合得到均聚物 PAVMA-C≡CH 倾向于形成部分全同立体构型,这可能主要由于单体的双酰胺结构,使得聚合过程中单体与增长链

之间特别是聚合物链内具有较强的氢键相互作用而引起. 另一方面也表明,“click”偶合反应合成二嵌段共聚物时,并不改变 PAVMA 嵌段的立体构型结构. 基于前面分析,正是由于聚合物形成的部分全同立体构型结构,尽管并未改变手性碳相连的构型结构,即均聚物或嵌段共聚物的旋光性主要来源于与手性碳的构型结构以及相关构象结构的改变,但由于聚合物链的部分全同立体构型以及聚合分子链内结构单元之间的氢键作用,降低了与手性碳相连的基团所形成的稳定构象结构的互换能,从而引起聚合物的旋光能力下降. 尽管目前关于聚合物立体结构与旋光性的关系报道不多,江黎明最近也观察到了随着聚合物全同立构含量增加光学活性 *N*-邻噁唑啉苯基甲基丙烯酸酰胺聚合物比旋光度下降的现象^[38]. 另外,嵌段共聚物的摩尔旋光度 $-75.2 \text{ deg} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{dL}$,与均聚物的摩尔旋光度 $-76.7 \text{ deg} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{dL}$ 相比并未发生明显变化,也佐证了聚合物旋光能力下降来源于聚合物结构中主链碳的构型结构所引起的相应构象结构改变的结果.

Table 2 Specific optical rotation and molar optical rotation of MPEG, PAVMA, and MPEG-*b*-PAVMA in MeOH and corresponding CD spectra data in water at 5℃

Sample	$[\alpha]_{\text{D}}^{25\text{a}}$	$[\phi]_{\text{D}}^{25\text{b}}$	Tacticity (mm/rr/mr) (%)	1 st Absorption band		λ_0^{c} (nm)	2 nd Absorption band	
				$\lambda_{\text{max}}^{\text{c}}$ (nm)	$\Delta\epsilon_{\text{max}}^{\text{d}}$		$\lambda_{\text{max}}^{\text{c}}$ (nm)	$\Delta\epsilon_{\text{max}}^{\text{d}}$
AVMA	-77.5	-142.6	—/—/—	—	—	—	—	—
PAVMA	-41.7	-76.7	36/16/48	197.3	-738	206.4	218.6	+118
MPEG-PAVMA	-24.8	-75.2	37/15/48	196.2	-770	205.2	221.8	+87

^a Specific optical rotation, expressed in unit as $\text{deg} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{cm}^3$; ^b Molar optical rotation, expressed in unit as $\text{deg} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{dL}$, and calculated with $[\phi]_{\text{D}}^{25} \cdot M/100$, here, *M* represents the molecular weight of the repeating unit of PAVMA in the homopolymer and block copolymer. ^c λ_{max} represent wavelength (in nm) of maximum dichroic absorption in CD spectrum; ^d Expressed in $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ and calculated for one repeating unit in the polymer based on equation $\Delta\epsilon = [\theta]/3300$, where the molar ellipticity $[\theta]$ in $\text{deg} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{dmol}^{-1}$ refers to one carbonyl chromophore; ^e Wavelength (in nm) of the cross-over of dichroic bands

为了进一步研究聚合物链在水溶液中的宏观构象结构^[39],图 6 是均聚物和嵌段共聚物在水中恒温 5℃ 下的圆二色谱图,可以看出,均聚物、嵌段共聚物在 220 nm 和 197 nm 附近均分别有一个较弱的正 Cotton 效应峰和一个强的负 Cotton 效应,分别对应于聚合物链中酰胺基团的 *n*- π^* 电子跃迁和 π - π^* 电子跃迁吸收峰. 这表明无论均聚物还是嵌段共聚物在水溶液中均以无规卷曲(random coil)的构象结构存在,而没有形成高级的构象结构如螺旋或 β -结构等^[40]. 这也表明聚合物旋光能力下降只是来源于与手性碳相连的微构象结构的变化.

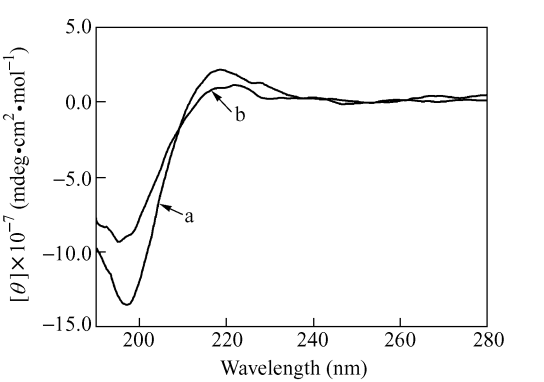


Fig. 6 CD spectra of (a) PAVMA-C≡CH, and (b) MPEG-*b*-PAVMA recorded in water with concentration of 0.02 mg/mL at 5℃

3 结论

以炔基功能化的 DMPE 为链转移剂,手性双酰胺键的氨基酸衍生物为单体,利用 RAFT 反应制备了 PAVMA 均聚物,然后利用“click”偶合反应与叠氮化的 MPEG 反应,制备具有温敏特性的

光学活性嵌段聚合物 MPEG-*b*-PAVMA. 双酰胺键的特殊结构,赋予了聚合物具有 LCST 效应,圆二色谱证实了所合成的聚合物在水溶液中以无规卷曲的构象结构存在. 预期嵌段共聚物在水中会形成胶束,并可望在手性识别、胶束拆分等方面具有潜在应用价值.

REFERENCES

- 1 Pino P. *Adv Polym Sci*, 1965, 4: 393 ~ 456
- 2 Hestekin J A L, Bachas G, Bhattacharyya D. *Ind Eng Chem Res*, 2001, 40: 2668 ~ 2678
- 3 Bluhm L, Huang J M, Li T Y. *Anal Bioanal Chem*, 2005, 382: 592 ~ 598
- 4 Pieroni P, Ciardelli F, Bottegh C, Pino P. *J Polym Sci Part C Polym Symp*, 1969, 22: 993
- 5 Derming T J. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 1145 ~ 1155
- 6 Xie D, Chung I D, Wu W, Lemons J, Puckett A, Mays J. *Biomaterials*, 2004, 25: 1825 ~ 1830
- 7 Cecilia B, Stefano B, Federica L. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 13354 ~ 13362
- 8 Hopkins T E, Wagener K B. *Adv Mater*, 2002, 14: 1703 ~ 1715
- 9 Sanda F, Endo T. *Macromol Chem Phys*, 1999, 200: 2651 ~ 2661
- 10 Kolb H C, Finn M G, Sharpless K B. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 2004 ~ 2021
- 11 Kolb H C, Sharpless K B. *Drug Discov Today*, 2003, 8: 1128 ~ 1137
- 12 Hu Z G, Huang C H. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 2009, 47: 3640 ~ 3650
- 13 Sugiyama K, Inoue K, Higashihara T, Hayashi H, Hirao A. *React Funct Polym*, 2009, 69: 480 ~ 492
- 14 Jiang X W, Vogel E B, Smith M R, Baker G L. *J Polym Sci Part A Polym Chem*, 2007, 45: 5227 ~ 5236
- 15 Rosen B M, Lligadas G, Hahn C, Percec V. *Polym Sci Part A Polym Chem*, 2009, 47: 3940 ~ 3948
- 16 Liu Y Q, Zhang L H, Wan J P, Li Y S, Xu Y H, Pan Y J. *Tetrahedron*, 2008, 64: 10728 ~ 10734
- 17 Mori H, Sutoh K, Endo T. *Macromolecules*, 2005, 38: 9055 ~ 9065
- 18 Mori H, Iwaya H, Endo T. *React Funct Polym*, 2007, 67: 916 ~ 927
- 19 Mori H, Matsuyama M, Sutoh K, Endo T. *Macromolecules*, 2006, 39: 4351 ~ 4360
- 20 Mori H, Kato I, Matsuyama M, Endo T. *Macromolecules*, 2008, 41: 5604 ~ 5615
- 21 Feng L, Hu J W, Liu Z L, Zhao F B. *Polymer*, 2007, 48: 3616 ~ 3623
- 22 Zhao Fabao(赵发宝), Liu Zhilei(刘志雷), Feng Liang(冯良), Sun Jianping(孙建平), Hu Jiwen(胡继文). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2009, (2): 139 ~ 142
- 23 Feng Liang(冯良), Hu Jiwen(胡继文), Xiao Dingshu(肖定书), Zhao Fabao(赵发宝), Liu Zhilei(刘志雷). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2007, (5): 413 ~ 421
- 24 Zhao F B, Liu Z L, Feng L, Sun J P, Hu J W. *J Polym Sci Part B Polym Phys*, 2009, 47: 1345 ~ 1355
- 25 Feng L, Zhao F B, Liu Z L, Sun J P, Hu J W. *Chin Chem Lett*, 2007, 18: 875 ~ 878
- 26 Lai J T, Filla D, Shea R. *Macromolecules*, 2002, 35: 6754 ~ 6756
- 27 Poirier V, Calleman C J. *Acta Chem Scand B*, 1983, 37: 817 ~ 822
- 28 Dobashi A, Kurata K, Senoo M. *Anal Sci*, 2000, 16: 829 ~ 835
- 29 Golas P L, Tsarevsky N V, Sumerlin B S, Matyjaszewski K. *Macromolecules*, 2006, 39: 6451 ~ 6457
- 30 Parrish B, Breitenkamp R B, Emrick T. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 7404 ~ 7410
- 31 Otake K, Inomata H, Konno M, Saito S. *Macromolecules*, 1990, 23: 283 ~ 289
- 32 Xia Y, Yin X, Burke N A D, Stover H D H. *Macromolecules*, 2005, 38: 5937 ~ 5943
- 33 Lee S B, Russell A J, Matyjaszewski K. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 1386 ~ 1393
- 34 Yamaguchi H, Fuiiware Y, Minoura Y. *Makromol Chem*, 1974, 175: 7 ~ 16
- 35 Moad G, Solomon D H, Spurling T H, Johns S R, Willing R I. *Aust J Chem*, 1986, 39: 43 ~ 50
- 36 Hatada K, Kitayama T, Ute K. *Polym Bull*, 1983, 9: 241 ~ 244
- 37 Lutz J F, Neugebauer D, Matyjaszewski K. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 6986 ~ 6993
- 38 Liu Guanghui(刘光烜), Lu Wei(路伟), Jiang Liming(江黎明), Sun Weilin(孙维林), Shen Zhiqian(沈之荃), Wang Yukang(王玉康). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2009, (8): 775 ~ 780

39 Yin Jinghua(殷敬华), Mo Zhishen(莫志深). Modern Polymer Physics(现代高分子物理学), Vol 1(上册). Beijing(北京): Science Press (科学出版社), 2001. 21 ~ 23

40 Lee J, Hwang H, Kim T D. Protein Pept Lett, 2007, 14: 1021 ~ 1026

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF OPTICALLY ACTIVE BLOCK
COPOLYMER WITH THERMO-RESPONSIVE CHARACTERISTIC
VIA “CLICK” REACTION

LIU Zhilei^{1, 2}, SUN Jianping¹, HU Jiwen¹

(¹ Guangzhou Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510650)
(² Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039)

Abstract Thermoresponsive and optically active polymer poly(*N*-acryloyl-L-valine *N'*-methylethylamide) (PAVMA-C≡CH) bearing amino acidamide moieties in the side chain was synthesized *via* reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization using 2-dodecylsulfanylnthiocarbonylsulfanyl-2-methylpropionic acid propargyl alcohol ester (DMPE) with alkyne group in the end as the chain transfer agent (CTA). Diblock copolymer MPEG-*b*-PAVMA was then prepared from “click” coupling reaction between PAVMA-C≡CH and polyethylene glycol monomethylether capped by azide group (MPEG₁₁₅-N₃) in conjunction with CuSO₄/ascorbate sodium as catalytic system. The chemical structures and molecular characters were evaluated by ¹H-NMR and size exclusion chromatography (SEC), respectively. The number of repeating unit for MPEG and PAVMA was 115 and 55, respectively, which was calculated from ¹H-NMR analysis. The lower critical solution temperatures (LCSTs) for PAVMA and MPEG-*b*-PAVMA in water were 6.5°C and 19.5°C, respectively, which were measured by transmittance tests on a UV-Vis spectrophotometer equipped with a temperature controller system. Specific optical rotation results showed that optical activity of the prepared PAVMA-C≡CH homopolymer and corresponding MPEG-*b*-PAVMA copolymer decreased comparing with that of monomer (AVMA) due to the variation of micro-conformation during polymerization. Circular dichroism (CD) spectra for the aqueous solution of resulted polymers at 5°C exhibit a weak Cotton effect peak at about 220 nm and a strong negative Cotton effect peak at around 197 nm, indicating random coil conformation for polymer chains in solution.

Keywords Reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization, “Click” chemistry, Lower critical solution temperature (LCST), Optically active polymer