

端三吡啶基聚异丙基丙烯酸酰胺的合成及其金属配合物*

孙培健^{1,2} 石旭东¹ 甘志华^{1**}

(¹中国科学院化学研究所工程塑料实验室 北京 100190) (²中国科学院研究生院 北京 100039)

摘要 合成出三吡啶官能化的二硫代酯并以其作为链转移剂进行了异丙基丙烯酸酰胺 (NIPAAm) 的可逆加成断裂链转移 (RAFT) 聚合, 得到分子量可控和窄分子量分布的端三吡啶基聚异丙基丙烯酸酰胺 (tpy-PNIPAAm), 聚合反应为对单体浓度的一级动力学关系. Tpy-PNIPAAm 在水中既保持了与聚异丙基丙烯酸酰胺类似的相转变行为, 又拥有三吡啶 (tpy) 的强络合能力. 将 tpy-PNIPAAm 与金属核素模型进行络合得到金属配合物, 所得金属配合物在水中拥有与 PNIPAAm 类似的相转变行为, 同时 tpy-PNIPAAm 的金属配合物由于其两亲性, 在水中可以形成纳米粒子, 由于纳米粒子间的静电排斥作用, 这种纳米粒子即使在高于相转变温度时, 仍能稳定于水中.

关键词 RAFT 聚合, 三吡啶, 聚异丙基丙烯酸酰胺, 温度敏感性, 核素

最近 30 年, 内用放射性核素在肿瘤诊断和治疗上取得了非常大的进展^[1]. 放射性药物是将可用于人体诊断或治疗的放射性核素标记在底物上, 利用底物的水相稳定性或与肿瘤组织细胞的亲和性, 将放射性核素输送到目标部位. 放射性药物体系主要包括放射性核素和影响其生物分布的有机/无机载体两部分. 目前研究最广泛的是具有双亲性的核素标记的螯合剂溶液和核素标记的胶体/微粒, 前者是利用螯合剂的强配位能力得到金属核素配合物, 后者利用胶体/微粒将核素包裹于胶体/微粒中得到核素复合物, 例如核素-DTPA (二乙三胺五醋酸)^[2]、核素-DOTA (1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-*N, N', N'', N'''*-四乙酸)^[3] 和核素标记的硫胶体^[4] 等. 若能将核素与对肿瘤具有特异性结合能力的高分子载体结合, 有望为肿瘤的放射性核素靶向治疗提供一种新的多功能载药体系. 核素标记的载药体系要求具有以下特点, (1) 载体与核素之间拥有较强的结合能力, (2) 载体对肿瘤细胞有高亲和力, (3) 载体在体内拥有足够的稳定性. 以保证载药体系在输送核素过程中减小对正常细胞的损伤并高效杀死肿瘤细胞.

热敏高分子是近 10 年来广泛研究的一类高分子, 其中最典型的是聚异丙基丙烯酸酰胺 (PNIPAAm). PNIPAAm 在室温下能溶解于水中, 随着温度升高, 它发生相转变, 由亲水转变为疏水, 这一相转变温度称为最低临界溶解温度

(LCST, 约 32℃)^[5]. PNIPAAm 因其独特的温度敏感性, 在控制释放、酶的固化和免疫分析等领域具有巨大应用潜能^[6~11]. 基于 PNIPAAm 的温度敏感性, 可利用 PNIPAAm 将放射性治疗核素运输到病变组织通过射线杀灭病变细胞. PNIPAAm 室温时溶解于水, 能方便地注入病灶部位 (例如关节腔或固体瘤), 注入后核素聚合物发生相转变, 形成胶状的粒子而滞留在靶点. 但放射性金属核素难以与 PNIPAAm 形成稳定的配合物, 这样会造成注入核素的流失. 为此, 在聚合物链段上引入具有螯合能力的功能基团是制备核素标记高分子的关键. 三吡啶 (tpy) 是现代配位化学中一种非常重要的三齿配体, 它可以与很多过渡金属离子形成稳定的络合物, 作为一种重要的结构基元已经广泛用于构筑分子器件和超分子组装体^[11~14], 这些超分子组装体在纳米科学等领域表现出巨大的潜力, 如用于纳米载药体系的构建^[12]、肿瘤诊断研究^[13] 和 DNA/RNA 插入剂^[14] 等.

本工作是将具有螯合能力的 tpy 基团引入 PNIPAAm 的末端, 通过 tpy 的强螯合来制备能螯合放射性核素的 PNIPAAm. 为此, 本文首先合成出三吡啶官能化的二硫代酯 (tpy-CTA), 然后进行 NIPAAm 的可逆加成-断裂链转移 (RAFT) 聚合得到分子量和分子量分布可控的含端三吡啶基的聚异丙基丙烯酸酰胺 (tpy-PNIPAAm), 以 Fe(II) 为金属核素模型, 考察了 tpy-PNIPAAm 与金属铁的

* 可生物降解高分子专题报道; 2009-12-14 收稿, 2010-01-13 修稿; 国家自然科学基金 (基金号 50873109, 50830103) 和中国科学院知识创新工程重要方向项目 (项目号 KJCX2-YW-H19) 资助; ** 通讯联系人, E-mail: zhgan@iccas.ac.cn

螯合能力,在此基础上进一步研究了 tpy-PNIPAAm 及其金属配合物在水中的相转变行为,为将来 PNIPAAm 作为金属核素载体的进一步研究提供了基础数据。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

N-异丙基丙烯酰胺(NIPAAm, Acros)在正己烷中重结晶两次;二硫代苯甲酸(4-氰基戊酸)酯(CPAD)的制备方法参见文献[15];二氯甲烷、1,4-二氧六环以及二甲亚砆均使用氢化钙(CaH_2)干燥后蒸馏;4'-氯-2,2':6',2''-三吡啶(Cl-tpy, Alfa Aesar)、4,4'-偶氮二氰基戊酸(V501, Fluka)、乙醇胺(北京化学试剂厂)以及硫酸亚铁(北京化学试剂厂)等未纯化直接使用。

$^1\text{H-NMR}$ 使用 AV400 核磁共振仪(400 Hz, 德国 Bruker 公司), CDCl_3 为溶剂;单体转化率由称重法求得;分子量和分子量分布使用 Waters 515 型 GPC 测定,以四氢呋喃(THF)为溶剂,流速为 1 mL/min。

1.2 三吡啶官能化的链转移剂(tpy-CTA)的制备

将研磨好的粉状氢氧化钾(0.280 g, 5 mmol)分散于 7 mL 二甲亚砆中,然后加入乙醇胺(0.132 g, 2.2 mmol),50℃ 搅拌 0.5 h 后,加入 Cl-tpy(0.268 g, 1 mmol),继续反应 15 h。冷却后加入二氯甲烷 60 mL,用二次水洗涤 4 次(15 mL $\times$ 4),收集油相,油相使用无水硫酸钠干燥过夜,旋干,得到 2-([2,2',6',2''-三吡啶]-4'-氧基)乙胺(tpy- NH_2 , 示意图 1, 化合物 2),产率 68%。将 tpy- NH_2 (0.147 g, 0.5 mmol),CPAD(0.28 g, 1 mmol),*N*-羟基琥珀酰亚胺(NHS, 0.115 g, 1 mmol)溶解于 8 mL 二氯甲烷,搅拌下,滴入 5 mL 二环己基碳二亚胺(DCC, 0.28 g, 1 mmol)的二氯甲烷溶液。室温避光反应 20 h。反应结束后,过滤除去不溶物,油相用水洗涤后旋干,柱色谱分离,展开剂为乙酸乙酯/石油醚(1:1, V/V),最后得到三吡啶官能化的二硫代苯甲酸酯(tpy-CTA, 示意图 1, 化合物 3, 产率 87%)。

1.3 端三吡啶基聚异丙基丙烯酰胺(tpy-PNIPAAm)的制备

以 tpy-CTA 为链转移剂,采用 RAFT 聚合方法得到 tpy-PNIPAAm,主要步骤为,将链转移剂 tpy-CTA (41.5 mg, 7.5×10^{-2} mmol)、引发剂

V501 (7.0 mg, 2.5×10^{-2} mmol)和单体 NIPAAm (3.393 g, 30.0 mmol)溶解于 30 mL 1,4-二氧六环中,混合均匀后,平均分装入 6 个反应瓶中,经过冷冻—抽真空—熔融—通氩气 3 个循环后将反应瓶密封,置于 65℃ 水浴中反应一定时间后,迅速冷却,滴入大量乙醚中得到粉色沉淀,过滤,真空干燥得到端三吡啶基聚异丙基丙烯酰胺(tpy-PNIPAAm)。

1.4 tpy-PNIPAAm 的金属配合物的制备

以 $\text{Fe}(\text{II})$ 为核素模型,制备了 tpy-PNIPAAm 的金属配合物,步骤如下,向 tpy-PNIPAAm (Sample 2)的甲醇溶液中,滴加 FeSO_4 的甲醇溶液(摩尔比为 2:1),回流反应 5 h。反应结束后,将所得混合物放入透析袋($\text{MWCO} = 12000$)中,放置于 2 L 水中透析 3 天(期间每 12 h 换水 1 次),冷冻干燥得到紫色固体,即 tpy-PNIPAAm 的金属配合物 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 。

1.5 tpy-PNIPAAm 及 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 水溶液相转变行为

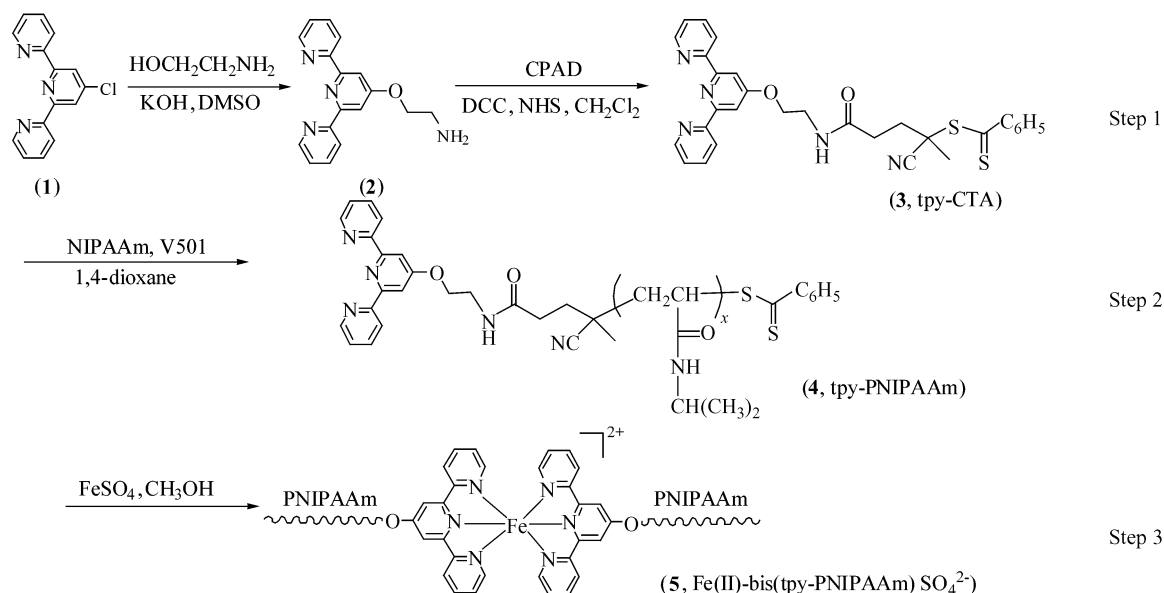
采用浊点法测定了 tpy-PNIPAAm 及其金属配合物 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 的低临界相转变温度(LCST)。使用 Cintre 10e 紫外可见分光光度计(澳大利亚 GBC 公司)测定了聚合物水溶液(浓度为 1 g/L)的透光率与温度的关系,升温速率为 0.5 K/min,温度范围为 20 ~ 40℃。将相转变前后透光率之和的一半的透光率对应的温度定义为 LCST。聚合物在水中的粒径及分布使用 Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, U. K.) 粒度仪测定,每升温 2.5℃ 测定 1 次,每个测定温度下样品平衡 3 min,测量温度范围为 20 ~ 45℃。

2 结果与讨论

2.1 三吡啶官能化的链转移剂(tpy-CTA)的合成

RAFT 聚合由于具有单体适用范围广、聚合条件温和、聚合实施方便等诸多优点,已经成为最受关注的活性自由基聚合方法之一^[16]。合适的链转移剂是能否顺利进行 RAFT 聚合的关键。在本工作中,首先通过乙醇胺与 4'-氯-2,2':6',2''-三吡啶(Cl-tpy)反应得到 $\text{NH}_2\text{-tpy}$ (参见在示意图 1 中的化合物 2)。然后将 CPAD 与 $\text{NH}_2\text{-tpy}$ 酰胺化反应得到三吡啶官能化的链转移剂 tpy-CTA。图 1 给出了 tpy-CTA 的核磁共振氢谱及各个峰的归属, $^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 8.70 (d, 2H), 8.62 (d,

2H), 8.06 (s, 2H), 7.88 (t, 4H), 7.54 (t, 1H), 7.36 (q, 4H), 4.36 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.77 (t, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 2.40 ~ 2.70 (m, 4H, $\text{CO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1.93 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). 以上结果表明, 我们已经合成了链转移剂 **tpy-CTA**.



Scheme 1 Synthesis of tpy-PNIPAAm and $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$

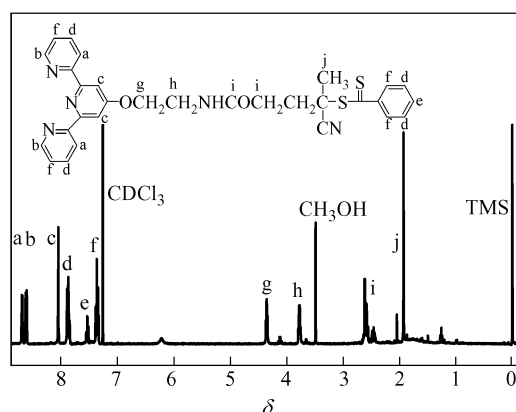


Fig. 1 ^1H -NMR spectrum of the terpyridine-functionalized chain transfer agent (compound **3**, tpy-CTA)

2.2 端三吡啶基聚异丙基丙烯酸酰胺 (tpy-PNIPAAm) 的合成

以 tpy-CTA 为链转移剂进行 NIPAAm 的 RAFT 聚合, 得到 tpy-PNIPAAm, 聚合条件及聚合过程中的产物分析结果总结于表 1 中. 图 2 是不同聚合时间后所得产物的 GPC 曲线, 从图中可以看出, 随着聚合时间的延长, 聚合物的流出时间减小, 表明分子量随着聚合时间的延长而增大; 同时聚合物的 GPC 曲线均为单峰, 分子量分布较窄 (见表 1). 图 3(a) 为聚合动力学的半对数曲线, 可以看出聚合初期存在一个大约为 1.5 h 的诱导

Table 1 Characterization of RAFT polymerization of NIPAAm with terpyridine-functionalized dithioester (tpy-CTA) as chain transfer agent

Sample No.	^a Time (h)	^b Conv. (%)	^c $M_n(\text{th})$	^d $M_n(\text{ex})$	M_w/M_n
1	3	14.7	7200	4700	1.14
2	6	33.2	15600	12500	1.16
3	9	45.3	21000	16500	1.19
4	12	58.7	27100	22000	1.21
5	18	74.7	34300	24900	1.28
6	24	88.8	40700	26800	1.32

^a RAFT polymerization of NIPAAm was carried out in 1,4-dioxane at 65°C with $[\text{NIPAAm}]:[\text{tpy-CTA}]:[\text{V501}] = 400:1:0.33$, and $[\text{NIPAAm}] = 1 \text{ mol/L}$; ^b The conversion was calculated by gravimetric method; ^c Theoretical molecular weight calculated from $M_n(\text{th}) = ([\text{NIPAAm}]_0/[\text{tpy-CTA}]) \times \text{Conv.} \times M_{\text{NIPAAm}} + M_{\text{tpy-CTA}}$, where $[\text{NIPAAm}]_0$ and $[\text{tpy-CTA}]$ are the initial concentrations of NIPAAm and chain transfer agent (tpy-CTA), respectively, Conv. is the fractional conversion, and M_{NIPAAm} , $M_{\text{tpy-CTA}}$ are the molecular weights of NIPAAm and the used chain transfer agent (tpy-CTA); ^d Determined by GPC

期, 诱导期过后, $\ln([M]_0/[M_t])$ 随着聚合时间的增加而线性增加, 表明聚合反应为 (准) 一级动力学反应, 即反应体系中自由基浓度恒定, 这是可控聚合的重要特征. 图 3(b) 为聚合物分子量及其分布与转化率的关系图, 结果表明, 聚合物分子量随着转化率的增大而线性增大, 分子量分布较窄 (约 1.2). 综上结果, 可以得出结论, 以 tpy-CTA

为链转移剂, 可以进行 NIPAAm 的 RAFT 活性聚合反应, 得到分子量可控及分子量分布窄的三吡啶封端的 *tpy*-PNIPAAm.

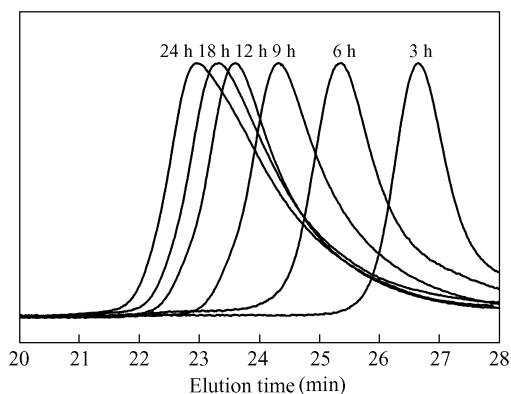


Fig. 2 GPC traces of PNIPAAm during RAFT polymerization process

Reaction conditions: 65°C , terpyridine-functionalized dithioester (compound **3**, *tpy*-CTA) as chain transfer agent, V501 as initiator, 1,4-dioxane as reaction media; $[\text{NIPAAm}] = 1 \text{ mol/L}$, $[\text{NIPAAm}] : [\text{tpy-CTA}] : [\text{V501}] = 400 : 1 : 0.33$

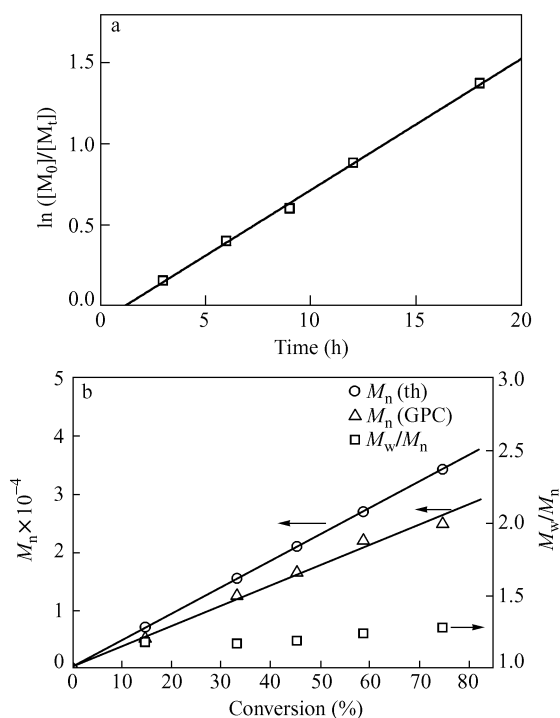


Fig. 3 (a) First-order kinetic plot of $\ln([M_0]/[M_t])$ versus polymerization time and (b) number average molecular weight (M_n) and polydispersity (M_w/M_n) as function of conversion for RAFT polymerization

$[M_0]$ and $[M_t]$ are the concentration of monomer at time of 0 and t , respectively.

2.3 *tpy*-PNIPAAm 与金属离子的螯合

三吡啶可以与许多过渡金属离子形成络合物, 我们通过 RAFT 聚合的方法将三吡啶半族引入 PNIPAAm 链段的末端后, 为验证 *tpy*-PNIPAAm 对金属离子的螯合能力及其作为金属核素载体的潜在应用, 我们以 $\text{Fe}(\text{II})$ 为核素模型, 将 *tpy*-PNIPAAm 与金属离子进行配位化学反应, 得到了 *tpy*-PNIPAAm 的金属配合物 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$. 图 4 是 *tpy*-PNIPAAm 和螯合了金属铁离子之后的 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{-SO}_4^{2-}$ 的紫外可见光谱, 从图中可以发现, 与 *tpy*-PNIPAAm 相比, $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 的紫外可见谱图中, *tpy*-PNIPAAm 配体中心的吸收带从 280 nm 红移到 310 nm, 同时谱图中出现了 555 nm 的吸收峰, 这是金属-配体电荷转移态 (metal-to-ligand charge transfer transition) 的特征吸收^[12], 这一结果表明, *tpy*-PNIPAAm 可以有效地螯合金属离子得到金属配合物, 为其作为金属核素的高分子载体的进一步研究奠定了基础.

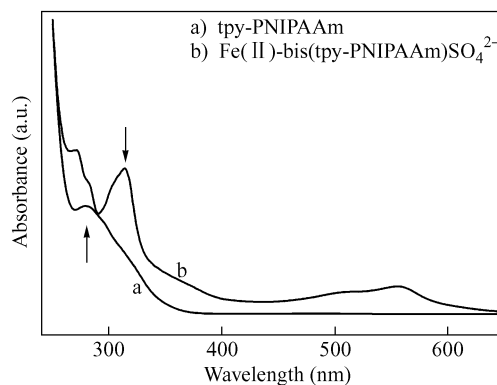


Fig. 4 UV-Vis spectra of (a) *tpy*-PNIPAAm and (b) $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$

2.4 *tpy*-PNIPAAm 和 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 的温度敏感性

PNIPAAm 的水溶液随着温度的升高, 在 32°C 附近发生相转变, PNIPAAm 链段由亲水转变为疏水. 一般可以通过共聚单体的亲疏水性调节低临界溶液温度 LCST, 亲水链段的引入往往使 LCST 变大, 而疏水链段的引入使 LCST 变小^[17]. 在本研究中, 通过浊点法测定了引入端三吡啶基 *tpy*-PNIPAAm (Sample 2 在表 1, $M_n(\text{GPC}) = 12500$, $M_w/M_n = 1.16$)、含铁的 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 和 PNIPAAm ($M_n(\text{GPC}) = 13500$, $M_w/M_n = 1.09$) 的 LCST. 图 5 是它们的水

溶液在升温过程中透光率的变化,可以发现,随着温度逐渐升高到某一个温度时,溶液的透光率迅速下降,溶液由原来的透明溶液变成浑浊的溶液/悬浮液.将透光率为转变前后透光率之和的一半时的温度定义为 LCST.从图 5 可以看出 tpy-PNIPAAm 的 LCST 为 32.3℃,较 PNIPAAm 的 32.9℃ 低,这是因为引入的 tpy 为疏水基团,从而使得 LCST 变小;tpy-PNIPAAm 与 Fe(II) 络合后的金属配合物的 LCST 增大为 34.0℃,这是因为 tpy 与 FeSO₄ 发生配位后,由于中心金属离子的亲水性,所以 LCST 增大.

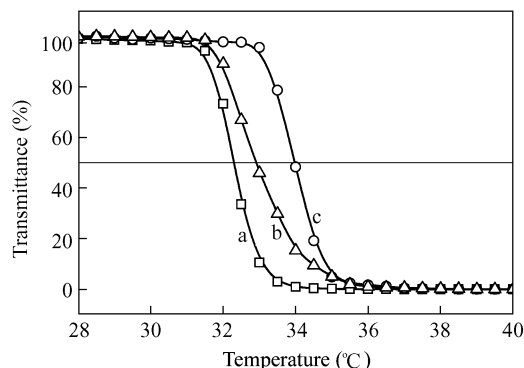


Fig. 5 Normalized optical transmittance of aqueous solutions upon heating process

a) tpy-PNIPAAm; b) PNIPAAm; c) Fe(II)-bis(tpy-PNIPAAm)SO₄²⁻; The concentrations of all samples were 1 g/L and the heating rate was 0.5 K/min; The measurement wavelength was 450 nm

我们采用动态光散射进一步研究了 tpy-PNIPAAm 和 Fe(II)-bis(tpy-PNIPAAm)SO₄²⁻ 在

水中的相转变行为.图 6 显示了 tpy-PNIPAAm 和 Fe(II)-bis(tpy-PNIPAAm)SO₄²⁻ 的流体力学直径随温度的变化,两者变化趋势一致,随着温度的升高并达到某一值时候,粒径迅速增大,整条曲线呈现一个“S”型,可以看出 Fe(II)-bis(tpy-PNIPAAm)SO₄²⁻ 的相转变温度较 tpy-PNIPAAm 的相转变温度高,这与浊点法测量结果一致.

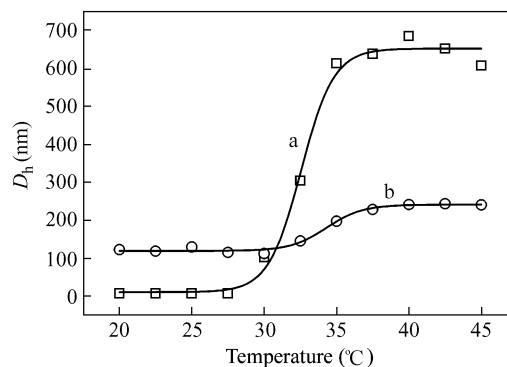


Fig. 6 Changes of D_h of (a) tpy-PNIPAAm and (b) Fe(II)-bis(tpy-PNIPAAm)SO₄²⁻ upon heating process
The D_h was determined by DLS using a Zetasizer Nano ZS system

在较低温度 ($T < \text{LCST}$) 下, tpy-PNIPAAm 粒径小于 10 nm, 随着温度升高, NIPAAm 链段由亲水转变为疏水, 分子链发生聚集, 形成聚集体, 当温度超过 LCST 时, tpy-PNIPAAm 大量聚集, 粒径增大至 620 nm 左右; 而对于 Fe(II)-bis(tpy-PNIPAAm)SO₄²⁻, 其在较低温度 ($T < \text{LCST}$) 下粒径为 120 nm 左右, 随着温度的升高, 粒径增大, 当温度高于 LCST 时, 与 tpy-PNIPAAm 不同, 该金属

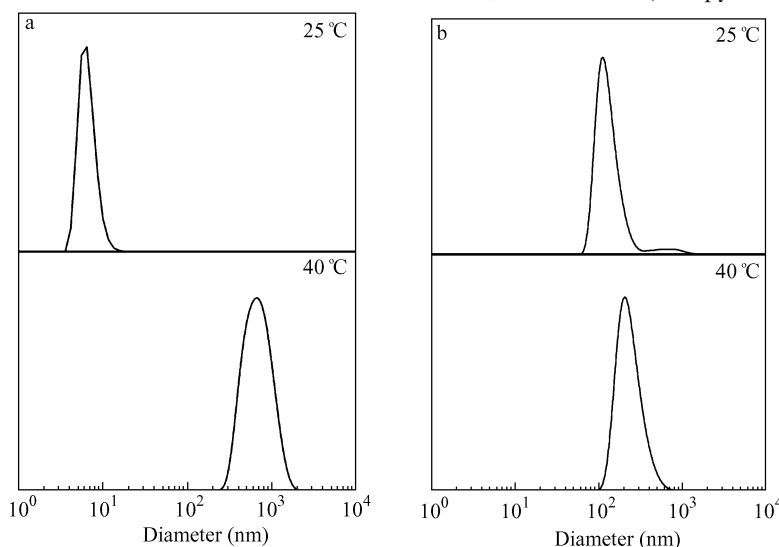


Fig. 7 Size distribution of (a) tpy-PNIPAAm and (b) Fe(II)-bis(tpy-PNIPAAm)SO₄²⁻ in distilled water at 25°C and 40°C

配合物形成的纳米粒子仍能稳定于水中,粒径保持在 240 nm 左右.图 7 给出了 tpy-PNIPAAm 和金属配合物 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 水溶液中典型的粒径分布,在温度低于 LCST(例如 25℃)时候, tpy-PNIPAAm 粒径小于 10 nm, 在温度高于 LCST(例如 40℃)时, tpy-PNIPAAm 粒径增大至 620 nm 左右.而金属配合物 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 在温度低于 LCST 时,其粒径在 120 nm 左右,在温度高于 LCST 时,粒径仅增大到 240 nm 左右,远低于 tpy-PNIPAAm 在 LCST 之上的 620 nm 粒径,这些结果表明, PNIPAAm 的金属配合物在其相转变温度之上和之下均能形成纳米聚集体,这种纳米聚集体的形成可能与金属配合物的特殊结构有关.金属配合物 $\text{Fe}(\text{II})\text{-bis}(\text{tpy-PNIPAAm})\text{SO}_4^{2-}$ 可以看作 ABA 型共聚物,其中 A 为亲水的 PNIPAAm 链段, B 为疏水的 $\text{Fe}(\text{II})(\text{tpy})_2$ 单元,由于其两亲特性,它在水中自组装形成纳米粒子.当温度超过 LCST 时,PNIPAAm 链段发生相转变,由亲水转变

为疏水,粒子间发生一定的聚集,粒径增大,但由于 $\text{Fe}(\text{II})(\text{tpy})_2$ 单元的正电荷特性,纳米粒子之间由于静电排斥作用,所以仍能稳定分散于水中.

3 结论

本文首先合成出三吡啶官能化的二硫代酯,然后通过可逆加成断裂链转移(RAFT)聚合合成出分子量可控和分子量分布窄的端联三吡啶基聚异丙基丙烯酸酰胺(tpy-PNIPAAm),进一步将 tpy-PNIPAAm 与金属铁离子进行络合得到金属配合物,所得 tpy-PNIPAAm 及其金属配合物具有与 PNIPAAm 类似的在水中的相转变行为, tpy-PNIPAAm 的金属配合物由于具有两亲性,在水中能够形成纳米粒子,随着温度的升高,纳米粒子尺寸增大,由于纳米粒子之间静电排斥的稳定效应,在高于其 LCST 时,金属配合物形成的纳米粒子仍能稳定存在于水溶液中.本文所合成的端联三吡啶基温敏高分子可用作金属核素的载体进行进一步的研究.

REFERENCES

- 1 Barbet J, Kraeber-Bodere F, Chatal J F. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2008, 23(4): 483 ~ 504
- 2 Liu S, Edwards D S. *Bioconjugate Chem*, 2001, 12(4): 630 ~ 634
- 3 Martin S, O'Donnell R, Kukis D, Abbey C, McKnight H, Sutcliffe J, Tuscano J. *Molecular Imaging and Biology*, 2009, 11(2): 79 ~ 87
- 4 Youssef I M, Milardovic R, Perone R W, Heiba S I, Abdel-Dayem H M. *Clinical Nuclear Medicine*, 2005, 30(2): 87 ~ 90
- 5 Heller M, Schubert U S. *Eur J of Org Chem*, 2003(6): 947 ~ 961
- 6 Heskins M, Guillet J E. *J Macromole Sci, Part A*, 1968, 2: 1441 ~ 1455
- 7 Wang H, An Y L, Huang N, Ma R J, Li J B, Shi L Q. *Macromol Rapid Commun*, 2008, 29: 1410 ~ 1414
- 8 Liu F, Tao G L, Zhuo R X. *Polym J*, 1993, 25(6): 561 ~ 567
- 9 Asoh T, Kaneko T, Matsusaki M, Akashi M. *Macromol Biosci*, 2006, 6: 959 ~ 965
- 10 Zhao Changwen(赵长稳), Zhuang Xiuli(庄秀丽), Chen Xuesi(陈学思), Jing Xiabin(景遐斌). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2008, (11): 1096 ~ 1101
- 11 Chipier M, Fournier D, Hoogenboom R, Schubert U S. *Macromol Rapid Commun*, 2008, 29(20): 1640 ~ 1647
- 12 Ievins A D, Moughton A O, O'Reilly R K. *Macromolecules*, 2008, 41: 3571 ~ 3578
- 13 Zhang Y, Murphy C B, Jones W E Jr, *Macromolecules*, 2002, 35: 630 ~ 636
- 14 Daniher A T, Bashkin J K. *Chem Commun*, 1998: 1077 ~ 1078
- 15 Mitsukami Y, Donovan M S, Lowe A B, McCormick C L. *Macromolecules*, 2001, 34: 2248 ~ 2256
- 16 Lowe A B, McCormick C L. *Prog in Polym Sci*, 2007, 32: 283 ~ 351
- 17 Feil H, Bae Y H, Feijen J, Kim S W. *Macromolecules*, 1993, 26: 2496 ~ 2550

SYNTHESIS OF TERPYRIDINE-FUNCTIONALIZED POLY(*N*-ISOPROPYLACRYLAMIDE)S AND THEIR METAL COMPLEXES

SUN Peijian^{1,2}, SHI Xudong¹, GAN Zhihua¹

(¹ CAS Key Laboratory of Engineering Plastics, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

(² Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039)

Abstract A new terpyridine-functionalized dithioester was synthesized as a chain transfer agent in the reversible addition fragmentation chain transfer polymerization (RAFT) of *N*-isopropylacrylamide (NIPAAm). The polymerization showed a first-order kinetics and the molecular weight increased linearly with conversion, indicating that the terpyridine-functionalized dithioester is an efficient chain transfer agent for the RAFT polymerization of NIPAAm. The terpyridine-functionalized poly(*N*-isopropylacrylamide) (tpy-PNIPAAm) not only displays similar phase transition as PNIPAAm, but also have the coordination ability via terpyridine, which were further used to construct macromolecular-metal complex with ferrous ions as model metal ions. The appearance of a strong absorption at 555 nm in UV-Vis spectrum revealed the formation of macromolecular-metal complex, indicating the strong coordination ability of tpy-PNIPAAm to metal. Cloud point method and dynamic light scattering (DLS) were used to characterize the thermosensitivity of tpy-PNIPAAm and macromolecular-metal complex. The results showed that the macromolecular-metal complex could self-assemble into nanoparticles in aqueous solution due to the amphiphilic property. The macromolecular-metal complex solution showed a similar phase transition as PNIPAAm. In addition, the nanoparticles of the macromolecular-metal complex in aqueous solution were stable even at temperature above the lower critical solution temperature (LCST) due to electrostatic repulsion. This work indicated the great potentials of tpy-PNIPAAm as carriers for the delivery of therapeutic radioisotopes.

Keywords RAFT, Poly(*N*-isopropylacrylamide), Terpyridine, Thermo-sensitive, Therapeutic isotopes