

·研究简报·

扇形 PAMAM 树枝状高分子的合成与表征*

王冰冰 罗宇飞 贾欣茹** 龚泳梅 吉岩 杨岭

危岩

(北京大学化学学院 北京 100871)

(美国 Drexel 大学化学系 费城 PA19104)

关键词 PAMAM, 树枝状高分子, MALDI-TOF

树枝状化合物是聚合物合成科学上第一次不采用生物技术合成的结构精确的大分子. 它被称为是继线形、交联形、支链形聚合物后的第4种结构类型的高分子^[1]. 树枝状高分子的合成是通过多官能团基元进行逐步的有机反应而非传统的聚合方法. 近年来, 除了发散法、收敛法合成以外, 人们发明了多种新方法, 如两段法 (Double-stage convergent growth)^[2], 超支化核 (Hypercore) 或超支化单体 (Hyperbranched monomer) 法^[3,4], 双指数增长法 (Double-exponential dendrimer growth)^[5], 正交耦合法 (Orthogonal coupling strategies)^[6], 和固相合成法^[7]等. 这些合成方法上的改进使树枝状化合物的分子设计更加多样化, 同时也使其制备更加廉价、高效, 大大促进了树枝状高分子的研究进展.

PAMAM 是第一个被报道的具有三维立体球形结构的树枝状分子^[8]. 其合成是以二胺或氨为核心, 采用经典的 Micheal 加成反应和酯氨解反应经逐步发散法得到的. 在反应过程中, 不可避免的副反应或反应不完全导致分子产生缺陷. 各代数产物的提纯也是该化合物合成的难点. 特别是高代数的产物, 由于分子量很大、体系变得粘稠且分子本身具有空穴, 产物的制备和提纯繁琐耗时.

我们曾用发散法合成了以乙二胺为核的 1-5, 5代球形 PAMAM 树枝状化合物, 研究并报道了这种新型高分子水溶液的表面活性及其溶液的特性粘度行为^[9,10]; 与传统高分子的静电自组装^[11]; 经肽链修饰后的生物活性等等^[12]. 本文报告了采用端基保护、脱保护及缩合等方法合成具有 16 个端基的扇形 PAMAM 树枝状分子; 2 个扇形分子组装形成的具有 32 个末端基的树枝状分子. 所得扇形

树枝状大分子经分析表明其结构精确, 分散度单一, 不存在缺陷. 这为该类树枝状高分子的合成提供了一种好方法.

1 试剂

乙二胺 (北京益利精细化学品有限公司) 首先用 KOH 干燥 24 h, 减压蒸馏后备用. 丙烯酸甲酯 (北京益利精细化学品有限公司) 经减压蒸馏提纯, DCC (二环己基碳二亚胺) (松江茶花胶粘剂厂), Boc 酸酐 (Di-tert-butyl dicarbonate)、三氟乙酸为 Alfa Aesar 公司产品. 己二酸为分析纯试剂, 用于己二酰氯的合成. 二氯甲烷、甲醇、无水乙醚、DMF 等所用溶剂均需经过干燥、蒸馏.

2 Boc-NH-(B-COOCH₃)₄ (简称 AB₄) 的合成

将 45 g 乙二胺 (733 mmol), 400 mL 干燥、蒸馏过的二氯甲烷加入 1000 mL 三口瓶中, 保持温度在 -10℃ 至 0℃, 缓慢滴加 100 mL 溶有 20 g (92 mmol) Boc 酸酐的二氯甲烷溶液. 反应混合物在室温搅拌 12 h. 旋转蒸发除去溶剂, 经分离除去 Boc-NH-CH₂CH₂-NH-Boc, 得产物 (1), 产率 74%.

6 g (36.6 mmol) Boc-NH-CH₂CH₂-NH₂ 和 25 mL 甲醇加入 100 mL 三口烧瓶中, 冰水浴冷却下缓慢滴加 50 mL 丙烯酸甲酯. 反应混合物在氮气保护下于 37℃ 反应 24 h. 除去溶剂和未反应的丙烯酸甲酯, 得到产物 (2), 产率为 64%.

冰浴冷却下, 向含有 216 mL (3.6 mol) 乙二胺以及 50 mL 甲醇的三口瓶中, 缓慢滴加 6 g (18.1 mmol) 产物 (2) 的甲醇溶液 30 mL. 在氮气保护下反应 48 h 后, 旋转蒸发除去溶剂以及多余的乙二胺. 取上述产物 7.01 g (18.84 mmol) 溶解在 20 mL 甲醇中, 滴加到 0℃ 的 6.84 g (80 mmol) 丙烯酸甲酯甲醇溶液中. 反应混合物在氮气保护下反应

* 2003-07-28 收稿, 2003-10-09 修稿; ** 通讯联系人

24 h. 旋转蒸发除去溶剂和未反应的丙烯酸甲酯. 得产物(3) (AB_4). 产率为 60%.

3 $Boc-NH-(B-COOH)_4$ 、 $NH_2-(B-COOCH_3)_4$ 的缩合

将上述所得产物(3)分别进行酯基水解反应和氮端脱保护, 得到产物(4)、(5). 将 0.18 g (0.261 mmol) 产物(4), 0.66 g (1.044 mmol) 产物(5), 溶解在适量的 DMF 中. 冰盐浴冷却下, 加入 0.14 g HOSU (*N*-Hydroxysuccinimide). 保持反应温度在 -15°C , 滴加 0.22 g 的 DCC 氯仿溶液, 反应 12 h 以上. 将反应混合物进行过滤、浓缩. 滴入乙醚中使其沉淀. 得到产物(6), 为具有 16 个端基的扇形树枝状分子(以下简称 AB_{16}). 收集产物, 将其溶解在水中, 用分子量为 1000 的透析膜透析 24 h. 产率为 20% ~ 30%.

4 具有 32 个末端基及柔性烷基链核的 PAMAM 树枝状分子的合成(以下简称 AB_{32})

化合物(6)溶解在适量的 CH_2Cl_2 中, 滴加 CF_3COOH , 室温反应 24 h, 脱去 Boc 保护基团. 在 25 mL 的圆底烧瓶中加入 0.207 g (0.0682 mmol) 上述产物的氯仿溶液, 向其中缓慢滴加 0.0063 g (0.0344 mmol) 新鲜制备的己二酰氯. 常温反应 24 h. 得到化合物(7). 产物经除去溶剂、提纯后, 溶于水, 用分子量为 5000 的透析膜透析 24 h. 产率为 20% ~ 30%.

5 测试与表征

VECTOR22 (Bruker 公司) 型付立叶红外光谱仪, 用 KBr 压片法进行红外光谱测定. Varian Mercury 200 MHz 核磁共振波谱仪, 以四甲基硅为内标, 在室温下进行核磁氢谱及碳谱测定. ZAB-HS (Micromass 公司) 双聚焦高分辨有机质谱仪, 以 EI 离子源进行质谱测定. Bruker BIFLEX III time-of-flight (TOF) mass spectrometer (Bruker Daltonics, Billerica, MA, USA) 进行 MALDI-TOF 测定. 用 Gaussian 98 软件, MM2 方法进行分子模拟.

6 目标分子的 FTIR、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 分析

目标化合物的合成路线如反应式 1 所示.

产物(3)、(6)、(7)的 FTIR 图谱显示为 $1733 \sim 1739\text{ cm}^{-1}$ 为末端酯羰基吸收; $1675 \sim 1661\text{ cm}^{-1}$, $1583 \sim 1574\text{ cm}^{-1}$ 分别为该化合物结构中酰胺羰基的 I、II 吸收谱带; $3388 \sim 3393\text{ cm}^{-1}$ 为酰胺 N—H 的伸缩振动吸收. 这个结果符合所合成化合物中存在的官能团.

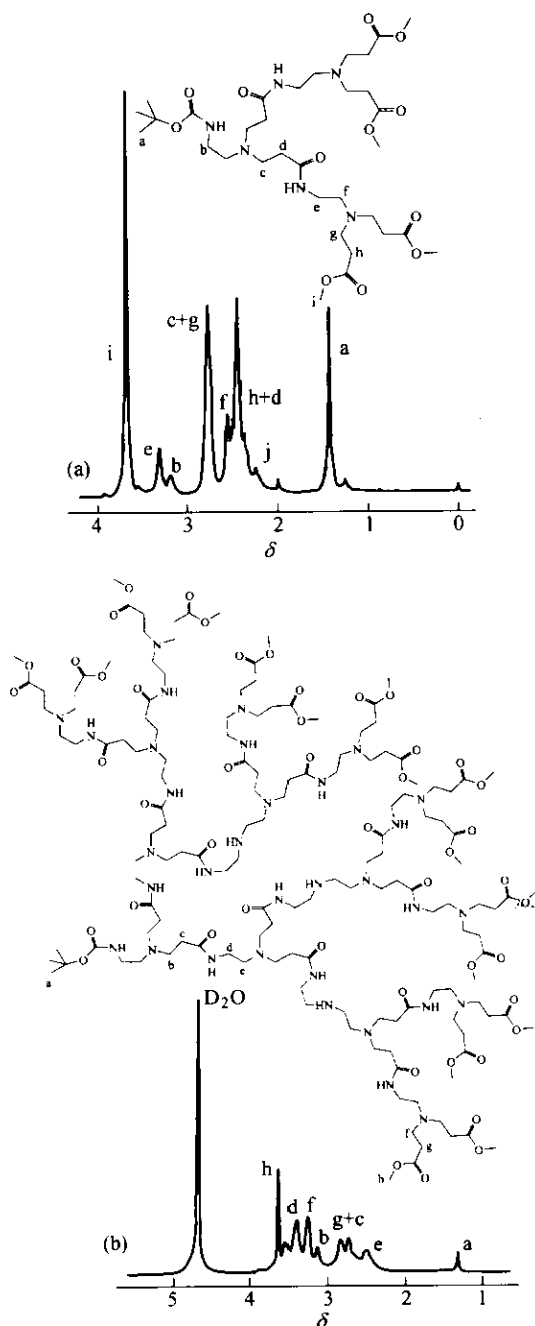
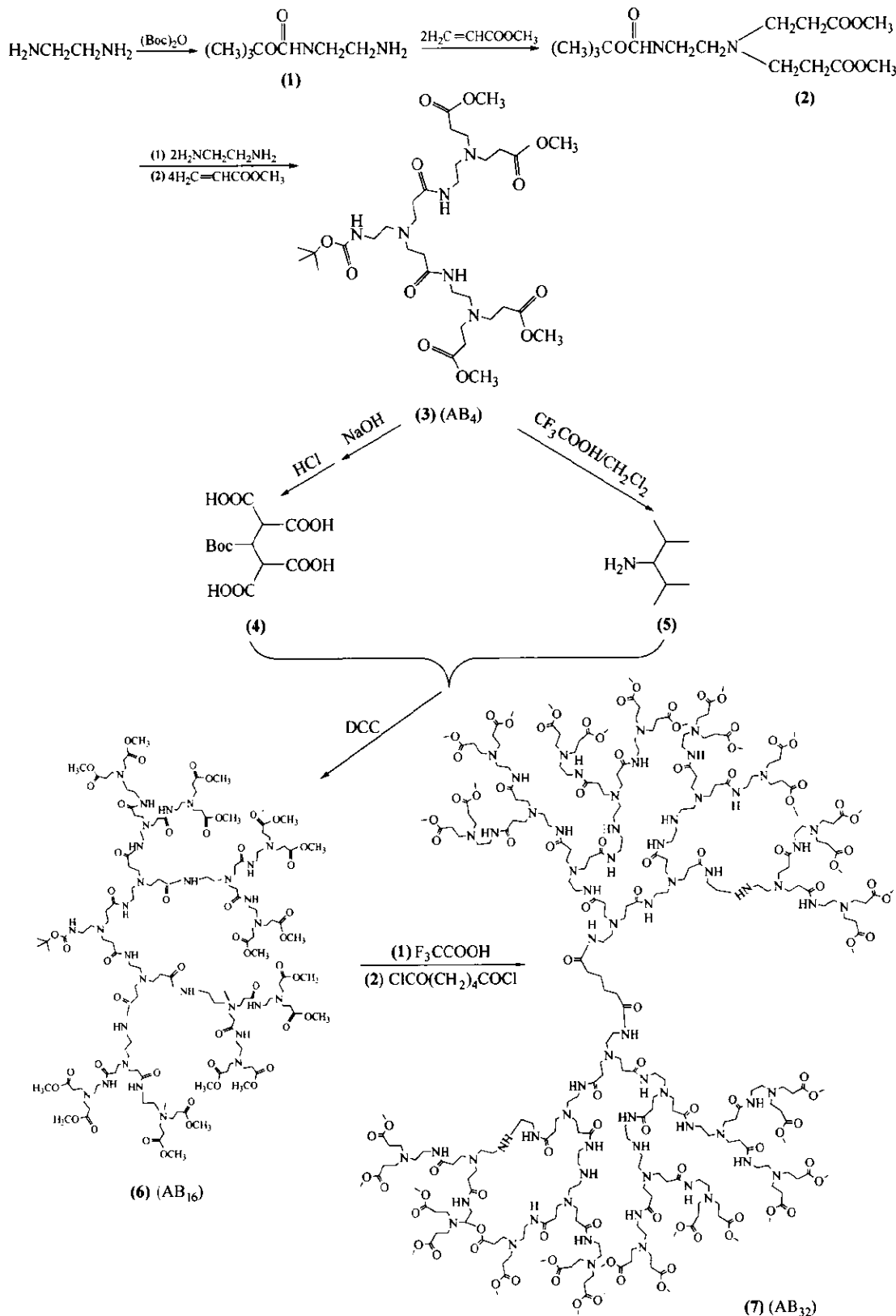


Fig. 1 $^1\text{H-NMR}$ spectra of the compounds (3, a) and (6, b)

图 1(a)、1(b) 分别为化合物(3)、(6)的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图. 其中各组氢质子的归属已在图中标明. 化合物 a 的 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) 1.43 (9H, CCH_3), 2.36 (1H, NH), 2.44 (13H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.55 (5H, CH_2N), 2.77 (12H, NCH_2), 3.18 (2H, NHCH_2), 3.68 (12H, OCH_3). 化合物 b 的 $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , δ): 1.31 (9H, CCH_3), 2.39 (28H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.74 (62H, CH_2N), 3.12 (28H, NCH_2), 3.25 (32H, NCH_2), 3.41 (30H, NHCH_2), 3.64 (48H, OCH_3).

为了考察扇形树状分子被 Boc 保护的胺端基的反应活性,将其保护基脱去,用己二酰氯连接两个扇形分子,得到具有 32 个末端基的树枝状高分

子(7).对(3)和(7)两个化合物分别作了 ^{13}C -NMR 分析,化合物 a 的 ^{13}C -NMR (CDCl_3 , δ) 28.4 (CCH_3), 32.5 (CH_2), 37.0 (CCH_3), 49.1 (NHCH_2),



Scheme 1 The synthesis of fan-shape dendron and spherical dendrimer

52.5 (OCH₃), 52.9 (CH₂N), 172.2 (C=O), 173.0 (NHC=O). 化合物 b 的 ¹³C-NMR(D₂O + 石油醚, δ): 24.4 (CH₂), 25.2 (CH₂), 26.0 (CH₂), 30.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 45.5 (OCH₃), 48.6 (CH₂), 168.5 (C=O). 化合物(7)的 ¹³C-NMR 谱图中, 未发现 Boc 酸酐或与一级氨基相连的碳的信号. 表明经这条路线合成得到了具有 16 个、32 个酯端基的扇形及球形树枝状目标产物.

7 目标分子的质谱、Maldi-Tof 分析

图 2(a)、(b) 分别为化合物(2)、(3)的质谱图. 由图可见(2)、(3)的分子离子峰分别为 332、732. 其数值与化合物(2)、(3)的结构十分吻合.

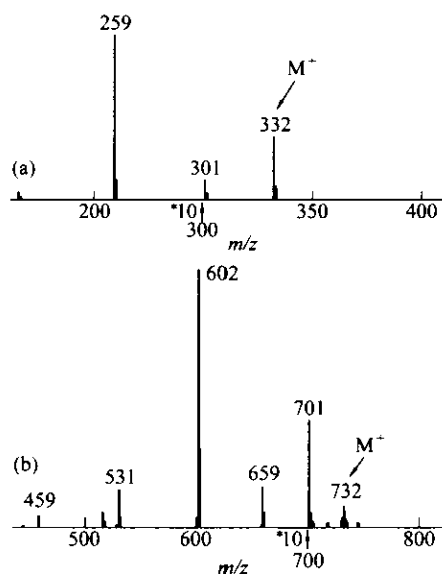


Fig. 2 Fragment of MS spectra of compound (2, a) and (3, b)

图 3 是化合物(6)的 MALDI-TOF 图谱.

由理论计算得到扇形化合物(6)的分子量为 3118.82. 分子式为 C₁₄₁H₂₅₉N₃₀O₄₇. MALDI-TOF 图谱显示在 m/z: 3153, 3124, 3014, 2997 和 2791 有信号出现. 这些信号经分析可能为:

- m/z
- 3153 Na⁺ + 3134 (molecular weight of Compound 6)
 - 3124 Na⁺ + 3134 -(OCH₃)
 - 3014 K⁺ + 3134 -N(CH₂)₂COOCH₃-(COOCH₃)
 - 2997 Na⁺ + 3134 -N(CH₂)₂COOCH₃-(COOCH₃)
 - 2791 K⁺ + 3134 -N[(CH₂)₂COOCH₃]₂-N(CH₂)₂COOCH₃-(COOCH₃)-(OCH₃)

由此可以推断, 所合成产物的结构与目标化合物相符.

8 目标化合物的分子模拟

对所合成的化合物进行了分子模拟. 得到的

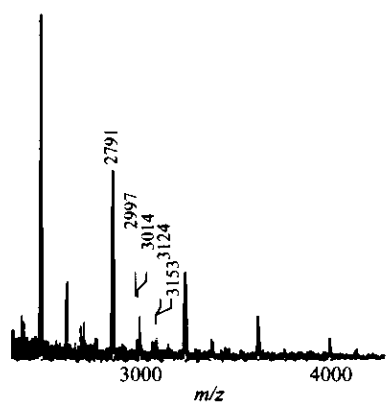


Fig. 3 Fragment of MALDI-TOF spectrum of compound (6)

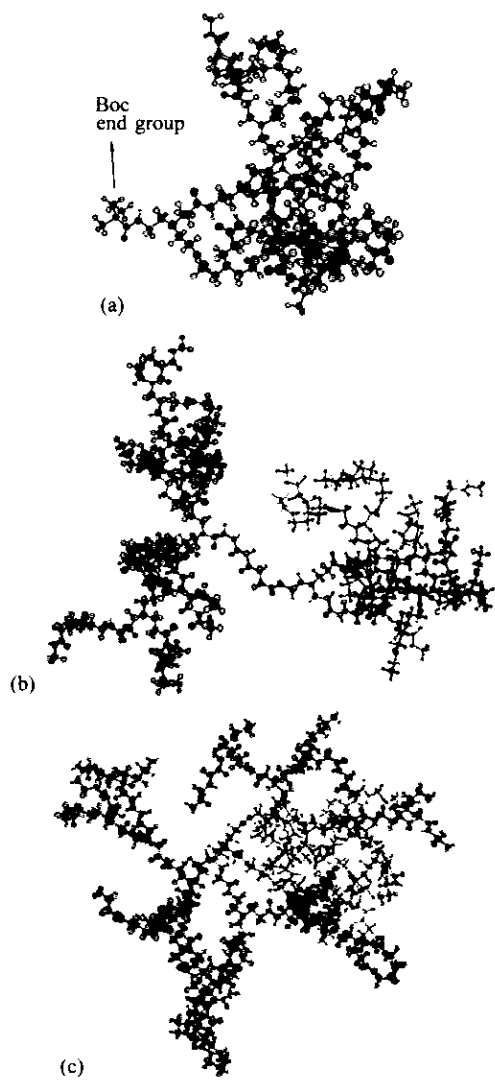


Fig. 4 Conformations of energy minimum calculated by a MM2 method
a) Compound (3), fan-shape dendron; b) Compound (7), two dendrons coupled by hexanedioyl chloride; c) G3.0 PAMAM dendrimer

结果如图 4. 其中(a)是合成得到的带有 16 个末端酯基的扇形分子.(b)为通过己二酰氯连接两个扇形分子所得的化合物.(c)则是以乙二胺为核,经反复进行 Machael 加成和酯胺解反应得到的树形高分子.

由分子模拟图(a)可以看出,扇形树枝状分的树枝链基本集中在一侧,整个分子为敞开结构. Boc 保护的氨基伸展在外端. 分子(b)与(c)都具有 32 个外端基,不同之处是(b)以 6 个碳的分子为核,(c)以 2 个碳的分子为核. 但是,分子模拟的结果却有明显的差别.(b)分子更近似于哑铃形,处于两端的扇形分子大约互为 90° . 而第 3 代

聚酰胺-胺形树枝状化合物(c),已经基本上形成球形分子,32 个端基向各个方向伸展. 从分子模拟图可以预测,由于扇形分子一端 Boc 保护的氨基伸展在外端,这为其修饰以及几个扇形分子的组装提供了条件. 经过用己二酰氯连接两个扇形分子的实验证实,所合成的扇形分子脱掉 Boc 保护后,其氨基具有相当的活性,可以发生相应的反应. 另外,通过 2 个或多个扇形分子的组装,可以得到具有多个外官能基、不同形状和不同构象的树枝状化合物,这使得这类高分子化合物在多个方面的研究中有着潜在的应用价值.

REFERENCES

- 1 Tomalia D, Frechet J M J. *Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2002, 40: 2719 ~ 2728
- 2 Ihre H, Hult A, Frechet J M J, Gitsov I. *Macromolecules*, 1998, 31: 4061 ~ 4068
- 3 Wooley K L, Hawker C J, Frechet J M J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1994, 33: 82 ~ 85
- 4 Wooley K L, Hawker C J, Frechet J M J. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 4252 ~ 4261
- 5 Kawaguchi T, Walker K L, Wilkins C L, Moore J S. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 2159 ~ 2165
- 6 Zeng F, Zimmerman S C. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 5326 ~ 5327
- 7 Swali V, Wells N J, Langley G J, Mark B. *J Org Chem*, 1997, 62: 4902 ~ 4903
- 8 Tomalia D A, Baker H, Dewald J, Hall M, Gallos K, Martin S, Roeck J, Ryder J, Smith P. *Polym J*, 1985, 17: 117 ~ 132
- 9 Long F(龙飞), Fan Y(范瑜), Ding H J(丁慧君), Jia X R(贾欣茹), Li M Q(李明谦). *Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报)*, 1999, 20(3): 495 ~ 497
- 10 Long F(龙飞), Fan Y(范瑜), Ding H J(丁慧君), Jia X R(贾欣茹), Li M Q(李明谦). *Chem J Chinese Univ(高等学校化学学报)*, 1999, 20(3): 1628 ~ 1632
- 11 Wang J F, Jia X R, Zhong H, Luo Y F, Zhao X S, Cao W X, Li M Q, Wei Y. *Chemistry of Materials*, 2002, 14(7): 2854 ~ 2858
- 12 Zhong H(钟弘), Jia X R(贾欣茹), Luo Y F(罗宇飞), Chen L R(陈丽蓉), Wei Y(危岩). *Acta Polym Sin(高分子学报)*, 2002, (6): 802 ~ 806

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF FAN-SHAPE PAMAM DENDRONS

WANG Bingbing, LUO Yufei, JIA Xinru, GONG Yongmei, JI Yen, YANG Ling

(College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871, China)

Yen Wei

(Chemistry Department, Drexel University, Philadelphia, PA 19104, USA)

Abstract An azyl group of ethylene diamine was protected by *N*-tert-butoxycarbonyl. The remaining azyl group then successively reacted with methyl acrylate, ethylene diamine and methyl acrylate again to afford the compound Boc-NH₂-(B-COOCH₃)₄ **3** (AB₄). The ester groups and the Boc-end group of **3** were transferred to carboxylate **4** and azyl group **5** via hydrolyzation and deprotection respectively. The fan-shape dendron molecules with 16 exterior groups **6** were obtained by condensation of **4** and **5** in the presence of DCC. The dumbbell-like dendrimer molecules **7** could expediently prepared by coupling the dendrons with two functional groups of hexanedioyl chloride. The paper describes the synthesis procedures, reports the characterization results of FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MALDI-TOF. Comparing with the PAMAM dendrimers from the divergent method, the synthesized compounds possess accurate structures and few defections.

Key words PAMAM, Dendrimer, MALDI-TOF