

·研究简报·

聚(L-谷氨酸 γ -苄酯)-聚四氢呋喃-聚(L-谷氨酸 γ -苄酯) 三嵌段共聚物的合成与表征*

李海宾 田振王 萌 张爱英 冯增国**

(北京理工大学材料科学与工程学院 北京 100081)

关键词 双端(3-氨基)聚四氢呋喃, 聚(L-谷氨酸 γ -苄酯), L-谷氨酸 γ -苄酯-N-羧酸酐, 开环聚合, 嵌段共聚物

聚氨基酸是一类低毒性、生物相容性良好、易被机体吸收和代谢的可降解合成高分子材料,在药物控释载体、组织工程支架、生物材料表面改性方面得到了广泛应用^[1].但其降解周期及降解速度通常难以控制,应用受到一定限制.通过共聚方法将生物相容和亲水性良好的聚乙二醇(PEG)引入聚氨基酸链段中形成两亲性嵌段共聚物^[2-4],研究其自组装行为,及作为基因转染和药物控释载体等已成为高分子科学领域新的研究热点^[5].

作为组织工程支架材料,除了要有良好的生物相容性和可降解性外,还要有良好的力学性能,尤其是在湿环境下强度要高且耐溶胀.引入PEG使嵌段共聚物吸水后易溶胀变形,导致材料力学性能下降.而疏水性聚四氢呋喃作为软段能够赋予聚氨酯材料良好的力学性能,已广泛应用于医用聚氨酯中^[6,7].目前,有关聚四氢呋喃-*b*-聚谷氨酸嵌段共聚物的合成工作还鲜有报道.本文尝试以双端(3-氨基)聚四氢呋喃引发苄基保护的谷氨酸内酸酐开环聚合,制备聚(L-谷氨酸 γ -苄酯)-聚四氢呋喃-聚(L-谷氨酸 γ -苄酯)三嵌段共聚物,并借助GPC、¹H-NMR、FTIR、DSC对该共聚物进行表征.

1 实验原料

双端(3-氨基)聚四氢呋喃(AT-PTHF)(Aldrich, CAS号72088-96-1, $M_n = 1100$),真空下120℃处理2h后待用;L-谷氨酸 γ -苄酯(四川同晟氨基酸有限公司),重结晶后熔点为173~174℃;三聚光气(化学纯,海宁中联化学有限公

司,直接使用).其余皆为分析纯试剂.

2 单体的合成

参考文献[8]的合成方法合成L-谷氨酸 γ -苄酯-N-羧酸酐(BLG-NCA), M_p 为92~93℃.

3 聚合物的合成

按表1投料比称取BLG-NCA和AT-PTHF于反应瓶中,以无水DMF为溶剂,氮气气氛保护,室温搅拌反应72h.然后将反应液倒入过量的无水甲醇中沉淀,过滤,用甲醇洗涤,然后于40℃下真空干燥24h,得白色固体聚合物.

参照文献[8]方法,用三乙胺引发BLG-NCA开环聚合制备得到均聚物HPBLG_m,这里下标 m 表示BLG-NCA与三乙胺的摩尔投料比.

4 聚合反应

NCA开环聚合根据引发剂不同主要有胺反应和活化单体反应两种机理.本反应在DMF溶剂中,用AT-PTHF为引发剂引发BLG-NCA开环聚合,符合胺反应机理.首先端氨基聚四氢呋喃的氨基亲核进攻BLG-NCA单体的5位羰基碳原子,所形成的中间体迅速脱去CO₂后生成端氨基预聚物,再继续和NCA单体反应最终形成嵌段共聚物,反应过程如图1所示.

通过控制不同的摩尔投料比,可得到不同组成的聚合物.具体反应结果如表1所示.当用三乙胺作引发剂引发BLG-NCA开环聚合时得到均聚物.

5 红外光谱分析

图2中(a)、(b)、(c)、(d)、(e)和(f)分别是BLG-NCA, AT-PTHF, 均聚物HPBLG, 嵌段共聚物

* 2006-04-29 收稿, 2006-05-19 修稿; ** 通讯联系人, E-mail: sainfeng@bit.edu.cn

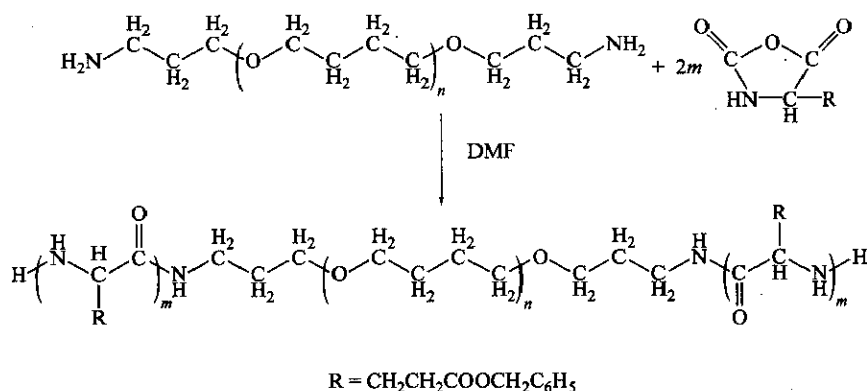


Fig. 1 Preparation of PBLG-PTHF-PBLG through ring-opening polymerization of BLG-NCA

Table 1 The effect of the monomer to macroinitiator ratio on molecular weight and yield of PBLG-PTHF-PBLG

Code	$[M]/[I]^a$	$M_n^b \times 10^{-4}$	$M_n^c \times 10^{-4}$	M_w/M_n^c
HPBLG	80	1.25	5.02	1.26
PTBG 1	30	0.85	4.42	1.08
PTBG 2	50	1.09	3.46	1.34
PTBG 3	80	1.40	5.31	1.18
PTBG 4	150	3.15	6.02	1.28
PTBG 5	200	4.09	6.18	1.31

^a The ratio of monomer to initiator; ^b Measured by ¹H-NMR(CDCl₃);

^c Measured by GPC

PTBG 1, PTBG 2 和 PTBG 3 的红外光谱图 (FTIR). 图中 3293 cm⁻¹ 处是 ν(N—H) 吸收峰, 1655 cm⁻¹ 处为共聚物酰胺段中的 ν(C=O) 吸收峰 (酰胺 I 带), 1554 cm⁻¹ 处为酰胺 II 带的吸收峰. 614 cm⁻¹ 为 ν(N—H) 的吸收峰 (酰胺 V 带), 嵌段共聚物 d, e 和 f 的峰形与位置与均聚物 (c) 基本一致. 对聚氨基酸而言, 在 3293, 1655, 1554, 1120 和 1087 cm⁻¹ 处为 α-螺旋构象的特征谱带, 而在约 1630 cm⁻¹ 处应是迁移的酰胺 I 带, 是 β-折叠构象的特征谱峰, 主要由氢键作用所形成的^[9]. 图 2 中聚合物在 1630 cm⁻¹ 处没有峰出现, 证明均聚物和三嵌段共聚物都以 α-螺旋构象存在. 3040 cm⁻¹ 为苯环 C—H 伸缩振动, 749 和 698 cm⁻¹ 是苯环面外变形振动吸收峰. 1166 cm⁻¹ 处为端氨基聚四氢吡喃中 C—O—C 伸缩振动吸收峰. 同时 (a) 在 1855 cm⁻¹ 和 1785 cm⁻¹ 处两个羰基峰为 NCA 分子特征峰, 在共聚物中这两个羰基峰全部消失, 证实三嵌段共聚物已经生成.

6 ¹H 核磁共振谱图

PBLG-PTHF-PBLG, AT-PTHF 和 BLG-NCA 的 ¹H-NMR 谱图如图 3 所示. 图中峰的归属为, δ = 3.40 处的为 AT-PTHF 链段中亚甲基质子 (—O—

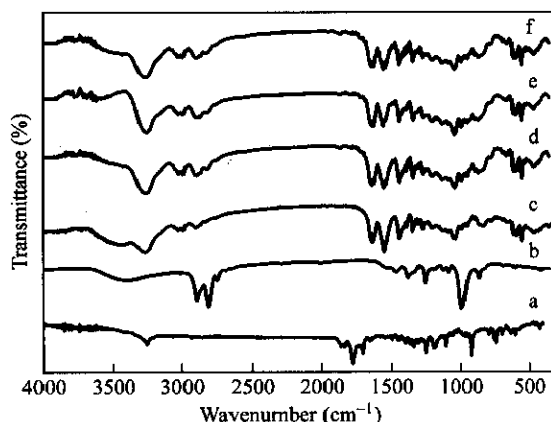


Fig. 2 FTIR spectra of BLG-NCA (a), AT-PTHF (b), HPBLG (c), PTBG 1 (d), PTBG 2 (e) and PTBG 3 (f)

CH₂) 的化学位移, 1.61 处是同一重复单元中亚甲基质子 (—O—CH₂—CH₂—) 的化学位移; 8.32 处是聚酰胺段中酰胺上质子的特征化学位移; 7.25 处的吸收峰是苯基苯环上质子 (CH₂C₆H₅) 的化学位移; 5.02 处为 PBLG 重复单元中与苯环相连的亚甲基质子 (COOCH₂C₆H₅) 的化学位移; 3.99 处的吸收峰为 PBLG 链段中次甲基质子 (—CH) 的化学位移; 2.08 和 2.61 处的吸收峰分别是 PBLG 链段中 (—CH—CH₂—CH₂—) 和 (—CH—CH₂—CH₂—COOCH₂) 的化学位移. 可见, 端氨基聚四氢吡喃确实已引发 BLG-NCA 发生开环聚合, 生成了嵌段共聚物.

由于 AT-PTHF 的数均分子量已知, 其中亚甲基质子峰与 PBLG 段中与苯环相连的亚甲基质子峰相距较远, 彼此能够分开, 故可根据它们的积分面积来计算共聚物分子量, 结果列于表 1 中. 结合 GPC 分析结果可见, 在所研究的 [M]/[I] 变化范围

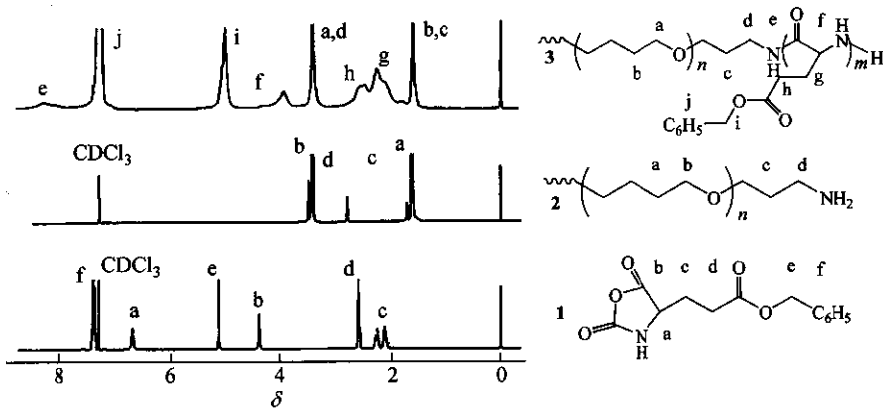


Fig. 3 $^1\text{H-NMR}$ spectra of (A) BLG-NCA, (B) AT-PTHF, (C) PTBG 1

内,聚合物的分子量随 BLG-NCA 摩尔投料比的增加而增大.除 PBLG 1 外,所有样品由 $^1\text{H-NMR}$ 实测的分子量均低于理论值.这可能与随着单体用量的增加,在反应后期分子链增长过程中末端氨基与侧链反应有可能形成五元环状物,从而终止链增长反应有关^[10].

7 示差扫描量热分析

图 4 为 PBLG-PTHF-PBLG、AT-PTHF 和均聚物 HPBLG₈₀ 的 DSC 分析结果.端氨基聚四氢呋喃的玻璃化转变温度约为 -83.3°C ,在 25.5°C 左右同时出现一个尖锐的结晶峰,相对于该强峰,而玻璃化转变温度的热效应在图中不易观察出来.

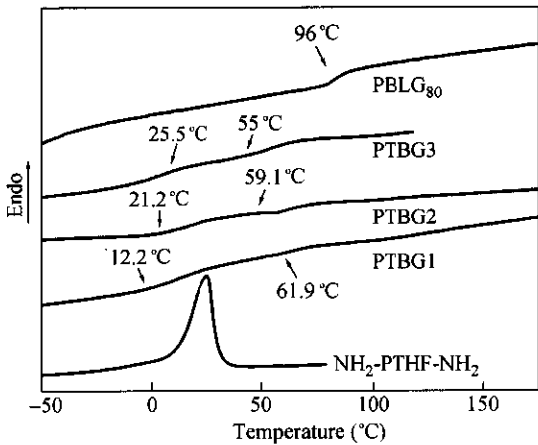


Fig. 4 DSC thermograms of PBLG-PTHF-PBLG, AT-PTHF and HPBLG₈₀

通常谷氨酸均聚物的玻璃化温度是随着聚肽链段长度而改变的^[11],均聚物 HPBLG₈₀ 的玻璃化温度约为 96°C ,且没有结晶峰出现.图中显示所有共聚物中聚四氢呋喃嵌段的结晶峰已全部消失,聚肽嵌段也没有显示出结晶峰,说明嵌段共聚

物都不存在结晶现象.对于所合成的三嵌段共聚物,都可观察到有两个玻璃化转变温度.结果表明,聚四氢呋喃嵌段的 T_{g1} 随着 PBLG 嵌段的生长而升高,而聚谷氨酸嵌段的 T_{g2} 随着 PBLG 嵌段的生长而降低.这说明两种组分不完全相容,但是两相的玻璃化温度随着 PBLG 嵌段的生长在逐渐靠近,表明该聚合物具有嵌段聚合物的特征.

8 凝胶渗透色谱分析

图 5 是三嵌段共聚物的 GPC 分析结果.随着 BLG-NCA 用量的增加,聚合物分子量升高.但由 GPC 所得到的结果远高于由 $^1\text{H-NMR}$ 实测的结果,这可能与所用的 PS 标样在 DMF 中的溶解行为有关.在投料比小于 100 时,谱图峰形基本对称,分子量分布窄,显示出可控聚合的特征.而在样品 PTBG 5 和 PTBG 4 中,由于投料比分别高达 150 和 200,在聚合过程中胺反应机理和活化单体机理可能同时参与反应,从而导致双峰出现,分子量分布变宽.对于这两个样品,表 1 中所给出的分子量及其分布的结果为谱峰最高处的结果.此外,在所有聚合物的 GPC 图谱中的低分子量端都出现一小峰,而且峰形与出峰位置固定.由于引发剂 AT-PTHF 的数均分子量为 1100,低于 GPC 分析分

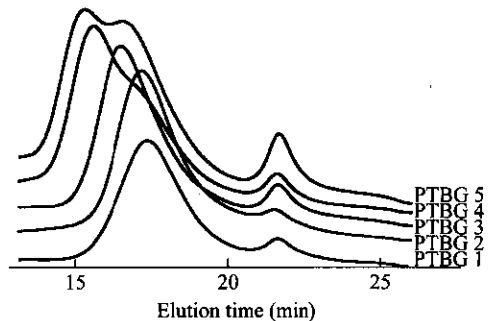


Fig. 5 GPC traces of the triblock copolymers

子量范围的下限,分析时不会有峰出现,可以排除此峰是端氨基聚四氢呋喃所引起的.从反应过程和产物的后处理来看,以及该峰在所有的样品中出现的位置与峰面积几乎都不变的事实,可以判定此峰不是由两嵌段共聚物、均聚物或一些更低分子量的聚合物所引起的,极有可能是由所选用的柱分离系统所造成的.

以上研究表明,用 AT-PTHF 引发 BLG-NCA 开环聚合可以制备得到 PBLG-PTHF-PBLG 三嵌段共聚物.当单体的摩尔投料比小于 100 时,聚合反应

具有可控聚合的特征,分子量分布窄,通过改变单体/引发剂比例可以达到调节分子量的目的. DSC 热分析表明,该三嵌段共聚物为非结晶聚合物,存在两相分离结构,而且共聚物嵌段的玻璃化转变温度受聚肽嵌段长度的影响. FTIR 结果证实该共聚物中 PBLG 链段具有 α -螺旋结构.该嵌段共聚物在组织工程支架材料和药物载体等方面有潜在的应用价值.聚谷氨酸含有大量羧基可能具有自组装及药物靶向输送的性质,有关这方面的研究正在进行中.

REFERENCES

- 1 Chun L. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, 54: 695 ~ 713
- 2 Zhang Yong(张勇), Zhang Aiyong(张爱英), Feng Zengguo(冯增国), Ye Ling(叶玲), Xu Ruixing(徐瑞兴). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2002, (2): 167 ~ 172
- 3 Wang L Y, Wang S G, Bei J Z. *Polymers for Advanced Technologies*, 2004, 15(10): 617 ~ 621
- 4 Yan G P, Li H, Cheng X S, Bottle Steven E, Wang X G, Yong K Y, Zhuo R X. *J Appl Polym Sci*, 2004, 92: 3869 ~ 3873
- 5 Harada A, Kataoka K. *Macromolecules*, 1998, 31: 288 ~ 294
- 6 Kojio K, Fukumaru T, Furukawa M. *Macromolecules*, 2004, 37: 3287 ~ 3291
- 7 Wang C R, Zhang Q, Uchida S, Kodama M. *J Biomed Mater Res*, 2002, 62: 315 ~ 322
- 8 Blout E R, Karlson R H. *J Am Chem Soc*, 1956, 78: 941 ~ 946
- 9 Kubelka J, Keiderling T A. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 6142 ~ 6150
- 10 Fontaine L, Menard L, Brosse J C, Sennyey G, Senet J P. *Reactive & Functional Polymers*, 2001, 47: 11 ~ 21
- 11 Floudas G, Papadopoulos P, Klok H A, Vandermeulen G W M, Rodriguez-Hernandez J. *Macromolecules*, 2003, 36: 3673 ~ 3683

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TRIBLOCK COPOLYMERS OF POLY(γ -BENZYL L-GLUTAMATE)-*b*-POLY(TETRAHYDROFURAN)- *b*-POLY(γ -BENZYL L-GLUTAMATE)

LI Haibin, TIAN Zhen, WANG Meng, ZHANG Aiyong, FENG Zengguo
(School of Materials Science & Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract A kind of novel biodegradable triblock copolymers of poly(γ -benzyl L-glutamate)-*b*-poly(tetrahydrofuran)-*b*-poly(γ -benzyl L-glutamate) was synthesized by using amino-terminated poly(tetrahydrofuran) as a macroinitiator to initiate the anionic ring-opening polymerization of γ -benzyl L-glutamate *N*-carboxyanhydride (BLG-NCA) made from the reaction of γ -benzyl L-glutamate with triphosgen in tetrahydrofuran. The molecular structure was characterized by IR, $^1\text{H-NMR}$, DSC and GPC measurements. The results showed that the triblock copolymers are well tailored by varying the feeding molar ratio of monomer to macroinitiator below 100. DSC analysis indicated that no crystalline phase is found in the copolymers and the glass transition temperature of each block gets close gradually with the block length of poly(γ -benzyl L-glutamate) growing. These triblock polymers could act as potential candidates for drug delivery carriers and tissue-engineered scaffolds.

Key words Bis(3-aminopropyl) terminated polytetrahydrofuran, Poly(γ -benzyl L-glutamate), γ -Benzyl L-glutamate *N*-carboxyanhydride, Ring-opening polymerization, Triblock copolymer