

温度和 pH 值双敏感的生物相容性三嵌段共聚物聚(2-乙基-2- $\square$ 唑啉)-*b*-聚(ϵ -己内酯)-*b*-聚(L-谷氨酸)的合成和表征*

王焕冰¹ 陈学思^{**2} 潘才元^{**1}

(¹中国科学技术大学高分子科学与工程系 合肥 230026)

(²中国科学院长春应用化学研究所高分子物理和化学国家重点实验室 长春 130022)

摘 要 研究了由温敏的聚(2-乙基-2- $\square$ 唑啉)和 pH 值敏感的聚(L-谷氨酸)组成的三嵌段共聚物,聚(2-乙基-2- $\square$ 唑啉)-*b*-聚(ϵ -己内酯)-*b*-聚(L-谷氨酸)的合成方法,(1)以对甲苯磺酸甲酯为引发剂引发 2-乙基-2- $\square$ 唑啉进行正离子开环聚合反应,得到了羟基封端的聚(2-乙基-2- $\square$ 唑啉)(PEOz-OH);(2)以 PEOz-OH 为引发剂,以辛酸亚锡为催化剂,在氯苯中合成了 PEOz-*b*-聚(ϵ -己内酯)两嵌段共聚物(PEOz-*b*-PCL-OH);(3)将 PEOz-*b*-PCL-OH 末端的羟基转换为氨基,得到氨基封端的两嵌段共聚物(PEOz-*b*-PCL-NH₂);(4)以 PEOz-*b*-PCL-NH₂ 为引发剂引发 γ -苄基-L-谷氨酸-*N*-羧酸酐(BLG-NCA)开环聚合,得到了 PEOz-*b*-PCL-*b*-聚(γ -苄基-L-谷氨酸)(PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG)三嵌段共聚物;(5)以 HBr 的醋酸溶液为脱保护剂脱去苄基保护基,得到 PEOz-*b*-PCL-*b*-聚(L-谷氨酸)(PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu)三嵌段共聚物.采用 ¹H-NMR、GPC 和 FT-IR 表征了各步聚合物的结构、分子量和分子量分布.

关键词 嵌段共聚物,聚(2-乙基-2- $\square$ 唑啉),聚(ϵ -己内酯),聚(L-谷氨酸),温度敏感,pH 值敏感

刺激响应性高分子材料作为智能型材料,在许多方面有潜在的应用,成为近年来研究的热点^[1,2].其中,温度和 pH 值响应的高分子研究得较为广泛.聚(2-乙基-2- $\square$ 唑啉)(PEOz)是一类具有温敏性的聚合物,它的低临界溶解温度(LCST)大约在 62~65℃,与分子量和溶液浓度有关^[3,4].PEOz 被证明具有生物相容性,已通过美国食品与药品管理局的认证.谷氨酸中羧基不仅提高聚(L-谷氨酸)(PLGlu)与蛋白质和细胞的亲和性,增强了与许多药物和抗体结合的能力,还使其对 pH 值具有响应,这使它广泛用于药物和基因的释放^[5].体内和体外的降解试验说明聚(ϵ -己内酯)(PCL)是生物降解的聚合物^[6~8].在以前的报道中,Jeong 等^[9]合成了 PEOz-*b*-PCL 两亲性嵌段共聚物,以其作载体,研究了紫杉醇的释放行为;Rong 等^[10]通过硝基苯基氢化得到末端带有氨基的 PCL,并引发 BLG-NCA 得到了 PCL-*b*-聚(γ -苄基-L-谷氨酸)两嵌段共聚物.本文合成了 PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu 三嵌段共聚物,对其结构进行了表征.这样的三嵌段共聚物的合成还鲜见报道.

1 实验部分

1.1 原料

2-乙基-2- $\square$ 唑啉(EOz, Aldrich, 99%) 和 ϵ -己内酯(CL, Aldrich, 99%) 在氢化钙存在下减压蒸馏.对甲苯磺酸甲酯(MeOTs, 国药集团, 95%) 通过减压蒸馏精制. *N,N'*-二环己基碳二亚胺(DCC, Aldrich), 辛酸亚锡[Sn(Oct)₂, Acros], 33% HBr 的醋酸溶液(Acros), *N*-叔丁氧羰基-苯丙氨酸[Phe-^NBOC, 吉尔生化(上海)有限公司], 三氟乙酸[TFA, 吉尔生化(上海)有限公司]直接使用.其他试剂如乙腈、氯苯、氯仿、正己烷、二氯甲烷等按照标准方法精制.

BLG-NCA 按文献[11]制备. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ) (TMS) : 7.37 (d, 5H, C₆H₅CH₂-), 6.41 (s, 1H, -NH-), 5.15 (s, 2H, C₆H₅CH₂-), 4.36 (t, 1H, -CH₂CH₂CH-), 2.61 (t, 2H, -CO-CH₂CH₂-), 2.14 (m, 2H, -COCH₂CH₂-). γ -苄基-L-谷氨酸的产率为 36.2%, BLG-NCA 的产率为 60.7%.

* 2007-05-14 收稿, 2007-06-11 修稿 国家自然科学基金(基金号 50673086、50633010)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: pcy@ustc.edu.cn; xschen@ciac.jl.cn

1.2 PEOz 的合成

羟基封端的 PEOz 用正离子开环聚合方法合成. 以聚合度为 39 的 PEO_{z39} 为例, 聚合过程如下, EOz (10 g, 100 mmol), 乙腈 (40 mL), MeOTs (0.47 g, 2.5 mmol) 通过注射器依次加入到预先干燥并充氮的反应瓶中. 然后置于 80℃ 油浴中, 搅拌反应 30 h. 冷却后, 向反应瓶中加入 0.1 mol/L KOH 的甲醇溶液后, 继续反应 4 h. 通过旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用 THF 溶解, 过硅胶柱以除去对甲苯磺酸盐. 流出液倒入过量的冷乙醚中沉淀、抽滤, 然后在真空状态下干燥 12 h. 收率为 93%.

1.3 两嵌段共聚物 PEOz-*b*-PCL 的合成

以表 1 中的 PEO_{z39}-*b*-PCL₄₃ 为例, 将 PEOz (8 g, 2.1 mmol) 溶于 150 mL 精制的氯苯中, 加热回流约 6 h, 然后蒸出约 50 mL 氯苯以除去体系中少量的水分. 冷却至室温后, 在氮气氛下加入 CL (10.6 g, 93 mmol), 升温至 120℃ 后, 加入 Sn(Oct)₂ (CL 摩尔质量的 0.1%). 在此温度下反应 30 h. 将反应液倒入过量的乙醚中沉淀, 过滤. 得到嵌段共聚物在室温下, 真空干燥 12 h, 收率为 94%.

1.4 PEOz-*b*-PCL-NH₂ 的合成

将 PEOz-*b*-PCL 末端的羟基转变为氨基, 是先先将末端羟基与 Phe-^NBOC 缩合, 然后脱去 BOC 保护基而得到的. 其反应式见图 1.

缩合反应步骤是将 PEO_{z39}-*b*-PCL₄₃ (8.8 g, 1 mmol) 和 Phe-^NBOC (0.52 g, 2 mmol) 溶于 40 mL CH₂Cl₂ 中, 降温到 -10℃ 后加入 DCC (0.41 g, 2 mmol), 继续反应 48 h. 反应结束后, 过滤除去反应中生成的副产物二环己基脲, 滤液依次用 40 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液和去离子水洗涤各两次, 有机液倒入过量的冷甲醇中沉淀. 过滤, 得到的产物在室温下, 真空干燥 12 h, 产率为 82%.

脱 BOC 保护基的步骤是将 PEO_{z39}-*b*-PCL₄₃-Phe-^NBOC (4.5 g, 0.5 mmol) 溶于 25 mL CH₂Cl₂ 中, 降温到 0℃ 后, 加入 15 mL TFA 处理 2 h. 旋转蒸发除去溶剂, 剩余液先后用各为 40 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液和去离子水洗涤两次, 在过量的甲醇中沉淀, 过滤得到产物在室温、真空干燥过夜, 产率为 65%.

1.5 三嵌段共聚物 PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG 的合成

合成三嵌段共聚物 PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG 的反应如图 2 所示. 在预先干燥的反应瓶中, 氮气保护下依次加入 PEO_{z39}-*b*-PCL₄₃-NH₂ (2.74 g, 0.31 mmol) 和 BLG-NCA (1.5 g, 5.6 mmol), 用氮气置换 3 次. 接着, 加入 30 mL 氯仿, 在 30℃ 下搅拌反应 72 h. 反应液倒入过量的醋酸和甲醇的混合溶剂 (1:3, V/V) 中沉淀, 过滤得到 PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG 三嵌段共聚物, 在室温下真空干燥 12 h, 转化率 82%.

1.6 三嵌段共聚物 PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu 的合成

PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu 是通过 PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG 的脱保护得到的. 将 PEO_{z39}-*b*-PCL₄₃-*b*-PBLG₁₄ (1.3 g, 0.1 mmol) 溶于 13 mL 二氯乙酸中, 慢慢升温至 50℃. 待产物完全溶解后, 加入 5.3 mL 33% HBr 的醋酸溶液, 继续搅拌反应 2 h. 降至室温后, 静置过夜. 然后在强烈搅拌下, 将反应液慢慢滴加入甲醇中沉淀, 过滤得到的产物在室温下, 真空干燥 12 h, 产率 60%.

1.7 测试方法

核磁共振氢谱在 Bruker AM300 NMR 核磁共振仪上测量, 溶剂为 CDCl₃ 或 CF₃COOD, 以四甲基硅烷为内标; 分子量和分布在 Waters 410 凝胶渗

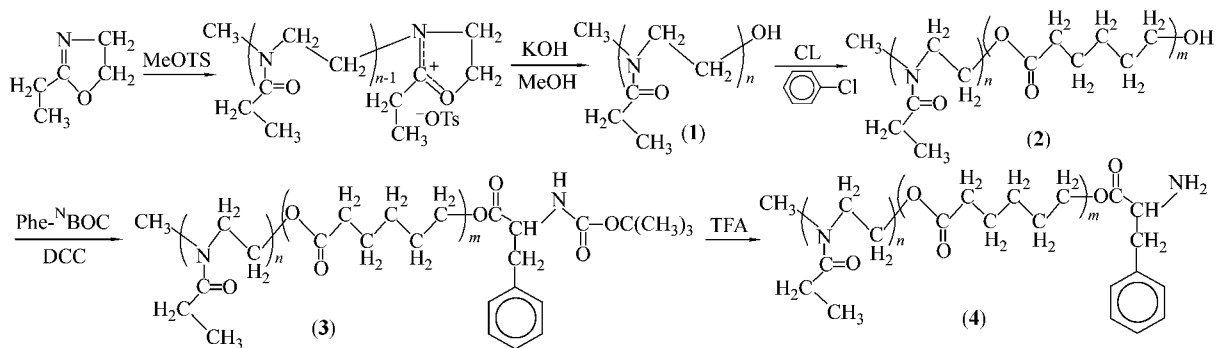


Fig. 1 Synthetic scheme for PEOz-*b*-PCL-NH

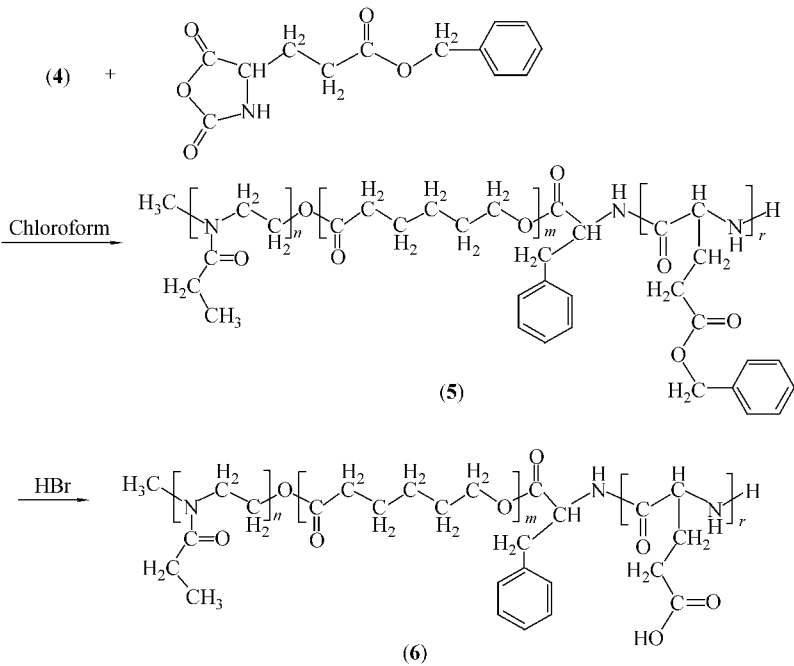


Fig. 2 Synthetic scheme for PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu

透色谱仪 (GPC) 上, 35℃ 测定, 流动相为 THF, 流动相为 THF, 流速为 1.0 mL/min 红外光谱在 Bio-Rad Win-IR 型傅立叶红外光谱仪 (FT-IR) 纪录, 样品用 KBr 压片制备.

2 结果和讨论

2.1 PEOz-*b*-PCL-NH₂ 的合成

氨基封端的 PEO-*b*-PCL 嵌段共聚物的合成分两步. 首先以 MeOTs 作引发剂, 引发 EOz 进行正离子开环聚合, 得到的 PEOz 末端有活性正离子, 在 KOH 作用下转换成羟基. 反应条件和结果见表 1. 结果说明, PEOz 的分子量随着单体和引发剂的比例增加而增大, 与理论分子量基本相符, 分子量分布较窄.

在 Sn(Oct)₂ 催化下, PEOz 的末端羟基可以引发 CL 进行开环聚合以制备 PEOz-*b*-PCL 两嵌段共聚物. 各个链段的分子量和两单体在共聚物中的相对比例由投料比来控制, 其实际值由共聚物的 ¹H-NMR 谱确定. 从表 1 的结果看, 共聚物的分子量与理论分子量相差不大, 并且分子量分布比较窄.

嵌段共聚物末端的羟基转换为氨基的方法是, 在 DCC 存在下, PEOz 末端羟基与 Ph^N-BOC 的羧基缩合, 然后用 TFA 脱去 BOC 保护基团使共聚物末端变为氨基 (图 1). 各聚合物 PEOz、PEOz-*b*-PCL-OH 和 PEOz-*b*-PCL-NH₂ 的结构可用它们的 ¹H-NMR 谱图 3 来证实.

Table 1 Preparation of PEOz polymer and PEOz-*b*-PCL diblock copolymers

No.	Molar ratio of [M] ₀ /[I] ₀ ^a	Conversion (%)	<i>M_n</i>			PDI ^b
			GPC ^b	NMR ^c	Th ^d	
PEOz ₁₈	20:1	96	1950	1790	1900	1.10
PEOz ₃₉	40:1	93	4130	3870	3680	1.06
PEOz ₁₈ - <i>b</i> -PCL ₄₀	44:1	91	7820	6360	6200	1.27
PEOz ₃₉ - <i>b</i> -PCL ₄₃	44:1	94	11200	8800	8530	1.22

^a For polymerization of EOz, M = EOz, I = MeOTs; Solvent CH₃CN; Time 30 h; Temperature 80℃; For preparation of PEOz-*b*-PCL, M = CL, I = PEOz-OH; Solvent chlorobenzene; Temperature 120℃; Time 6 h; ^b Measured by GPC and THF was used as eluent; ^c Determined from ¹H NMR data. ^d The theoretical number-average molecular weight for PEOz was calculated according to: *M_{n,PEOz}* (Th) = ([EOz]₀/[MeOTs]₀) × conversion × 99 + 15; The *M_{n,PEOz-b-PCL}* (Th) for PEOz-*b*-PCL was calculated according to: *M_{n,PEOz-b-PCL}* (Th) = *M_{n,PEOz}* (NMR) + ([CL]₀/[PEOz-OH]₀) × conversion × 114

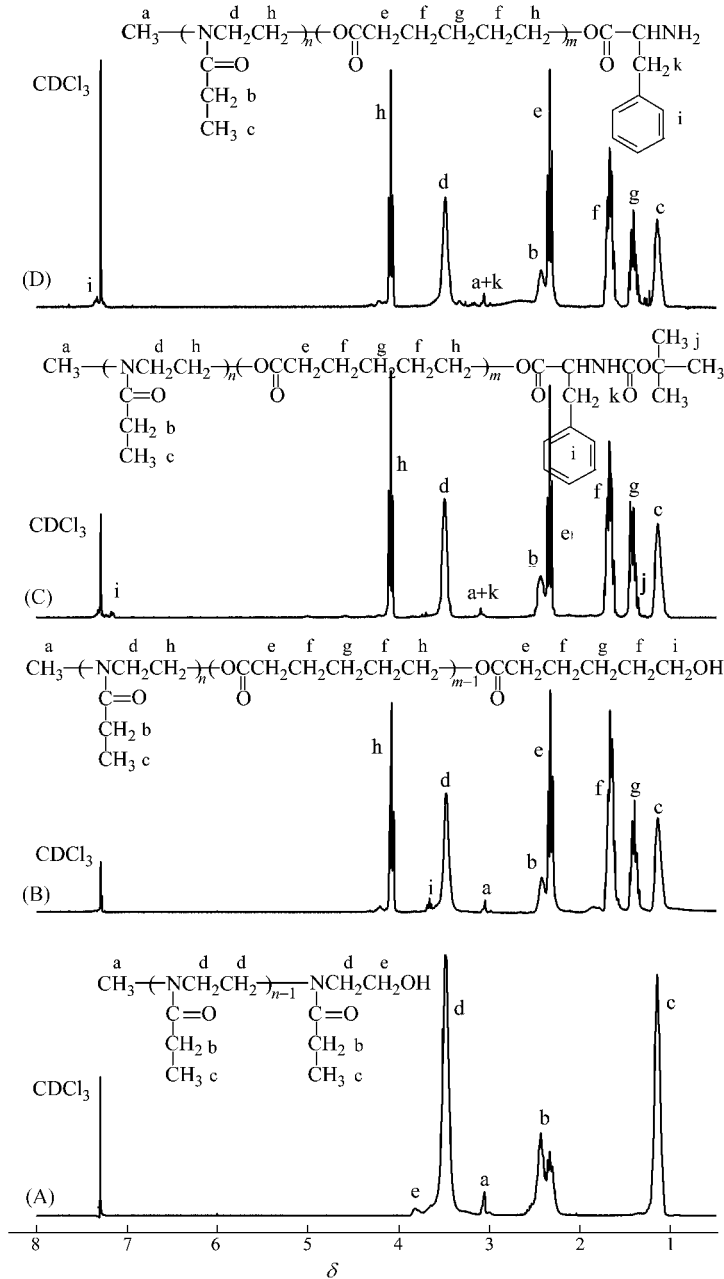


Fig. 3 ^1H -NMR spectra of PEOz (A), PEOz-*b*-PCL (B), PEOz-*b*-PCL-Phe- ^{N} BOC (C) and PEOz-*b*-PCL-NH $_2$ (D)

图 3 (A)、3 (B)、3 (C)、3 (D) 分别是 PEOz、PEOz-*b*-PCL-OH、PEOz-*b*-PCL-Phe- ^{N} BOC、PEOz-*b*-PCL-NH $_2$ 的 ^1H -NMR 谱图. 与图 3 (A) 相比, 图 3 (B) 中除了 PEOz 在 $\delta = 3.47$ (d)、 $2.21 \sim 2.56$ (b) 和 1.14 (c) 处的特征峰外, 在 $\delta = 4.12$ (h)、 2.35 (e)、 1.68 (f) 和 1.43 (g) 处出现了新峰, 分别归属于 PCL 链段中亚甲基质子峰. CL 与 EOz 在共聚物中的比例可以通过 PCL 与 PEOz 链段的特征质子峰 h 和 c 的积分比值求得.

与 PEOz-*b*-PCL-OH 的 ^1H -NMR 谱图 3 (B) 相比, 图 3 (C) 上的 $\delta = 7.21$ (i) 处出现的新峰, 归属

于 Phe- ^{N} BOC 中苯环质子峰, 说明 Phe- ^{N} BOC 与羟基偶联. $\delta = 1.37$ (j) 处的 BOC 上甲基质子峰也可分辨, 由于与 PCL 中亚甲基的质子峰部分重叠变得不明显. 脱去 BOC 后的产物的 ^1H -NMR 谱图 3 (D) 上, 末端苯环上质子的化学位移 $\delta = 7.21$ (图 3) 完全消失, 在 $\delta = 7.38$ 处出现新的苯基质子峰, 说明脱去 BOC 比较完全.

2.2 PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu 三嵌段共聚物的合成

图 4 (A) 和 (B) 分别是 PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG 和 PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu 的 ^1H -NMR 谱图. 应指出的是

后者的¹H-NMR 谱是在 CDCl₃ 和 CF₃COOD 的混合溶剂中测定的.与他们的前体 PEOz-*b*-PCL-NH₂ 的¹H-NMR 谱图 3(D)相比,图 4(A)上出现了 PBLG 链段的特征质子峰,δ = 7.28 (q)、5.07 (p)、4.00

(j)、2.64 (l)和 2.11 (k).BLG 与 CL 或者 EOz 链段的聚合度之比可以通过 PBLG、EOz 和 CL 链段的特征质子峰 p、c 和 h 的积分面积比求得.结果见表 2.

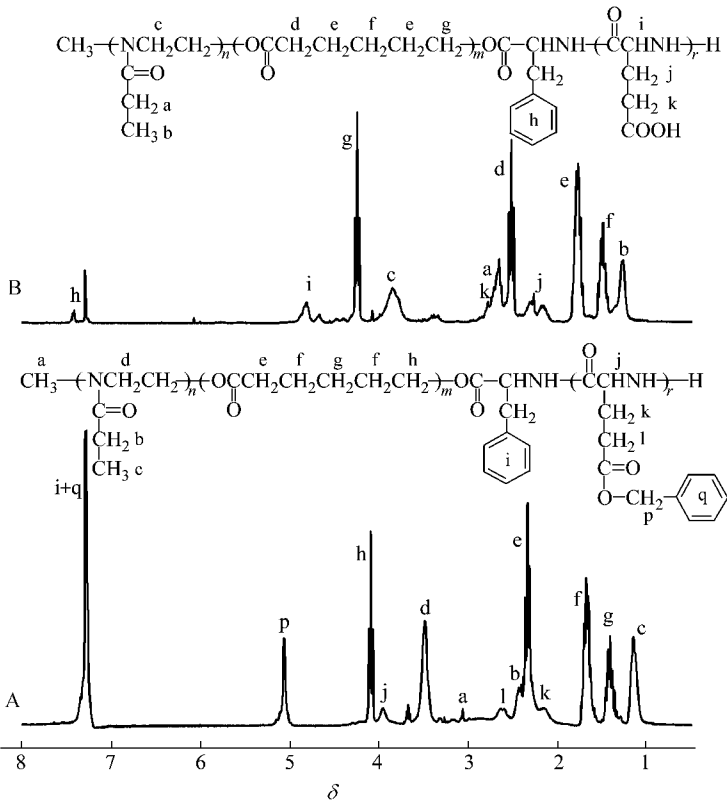


Fig. 4 ¹H-NMR spectra of PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG (A), PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu (B)

Table 2 Preparation of PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG triblock copolymers^a

No.	Molar ratio of [M]/[I]	Conversion (%)	<i>M_n</i>			PDI ^b
			GPC ^b	NMR ^c	Th ^d	
PEOz ₁₈ - <i>b</i> -PCL ₄₀ - <i>b</i> -PBLG ₈	10:1	77	11090	8100	8030	1.29
PEOz ₁₈ - <i>b</i> -PCL ₄₀ - <i>b</i> -PBLG ₁₃	18:1	72	12400	9220	9100	1.19
PEOz ₃₉ - <i>b</i> -PCL ₄₃ - <i>b</i> -PBLG ₁₄	18:1	82	14880	11880	12030	1.17

^a Polymerization of BLG-NCA (M) using PEOz-*b*-PCL-NH₂ (I) as initiator, Temperature 30℃ ; Time 72 h ; ^b Measured by GPC method ; ^c Determined from ¹H NMR data ; ^d The theoretical number-average molecular weight for PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG was calculated according to *M_n*, PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG (Th) = *M_n*, PEOz-*b*-PCL (NMR) + ([BLG-NCA]₀/[PEOz-*b*-PCL-NH₂]₀) × 219 × conversion.

在图 4(A)上,δ = 5.07 和 7.28 分别归属于 PBLG 链段中苄亚甲基和苯基质子峰,他们在图 4 (B)上完全消失,说明苄基被脱去生成了 PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu.其分子量可根据前驱物的分子量计算得到,结果见表 3.

2.3 GPC 和 FT-IR 表征

图 5(a)、5 (b)、5 (c) 和 5 (d) 分别为 PEOz₃₉、PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃、PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃-*b*-PBLG₁₄ 和 PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃-*b*-PLGlu₁₄ 的 GPC 图.所有 GPC 图均为单

峰,基本上对称分布.从 PEOz 至二嵌段,至三嵌段 PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃-*b*-PBLG₁₄,其分子量逐步向高分子量方向位移,嵌段共聚物中没有可检测量的相应前驱体,说明大分子引发剂有高的引发效率.用 HBr 脱去 PBLG 链段中的苄基后,生成的 PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃-*b*-PLGlu₁₄ 的 GPC 峰向低分子量方向移动,*M_w*/*M_n* 没有很大变化,且呈单峰.说明在脱去苄基的过程中,没有发生主链断裂.

Table 3 General characterization of PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu triblock copolymers^a

No.	M_n		PDI ^b
	GPC ^b	Th ^c	
PEOz ₁₈ - <i>b</i> -PCL ₄₀ - <i>b</i> -PLGlu ₈	9800	7380	1.33
PEOz ₁₈ - <i>b</i> -PCL ₄₀ - <i>b</i> -PLGlu ₁₃	10300	8050	1.10
PEOz ₃₉ - <i>b</i> -PCL ₄₃ - <i>b</i> -PLGlu ₁₄	12400	10620	1.19

^a Polymerization of BLG-NCA (**1**) using PEOz-*b*-PCL-NH₂ (**1**) as initiator; Temperature 30℃ ; Time 72 h ;^b Measured by GPC method ;^c The theoretical number-average molecular weight for PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu was calculated according to : $M_{n, \text{PEOz-}b\text{-PCL-}b\text{-PLGlu}} (\text{Th}) = M_{n, \text{PEOz-}b\text{-PCL-}b\text{-PBLG}} (\text{NMR}) - \text{DP}_{\text{BLG}} \times 90$

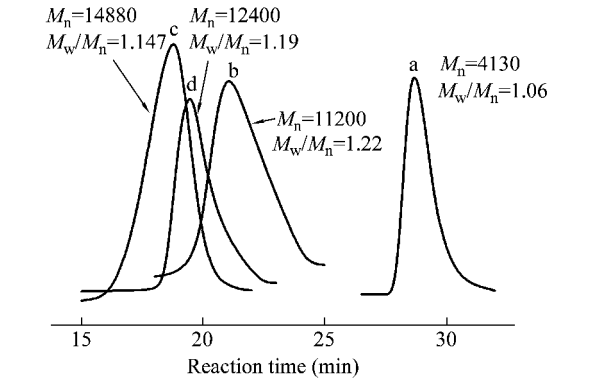


Fig. 5 GPC traces for the products, PEOz (**a**), PEOz-*b*-PCL (**b**), PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG (**c**) and PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu (**d**)

图 6(a)、6(b)、6(c) 和 6(d) 分别是 PEOz₃₉、

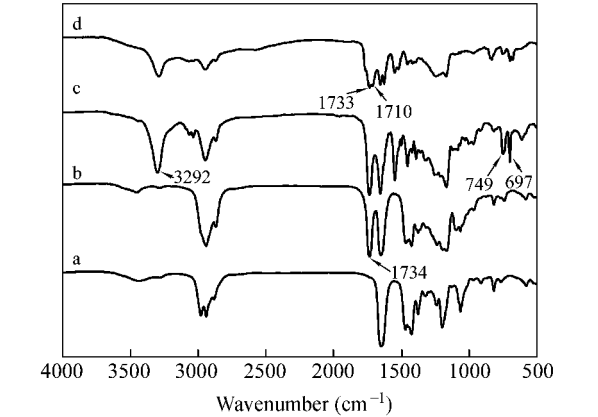


Fig. 6 FT-IR spectras of the products PEOz (**a**), PEOz-*b*-PCL (**b**), PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG (**c**) and PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu (**d**)

PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃、PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃-*b*-PBLG₁₄、PEOz₃₉-*b*-PCL₄₃-*b*-PLGlu₁₄ 的 FT-IR 谱图. 图 6(b) 中, 位于 1734 cm⁻¹ 处是羰基的伸缩振动峰, 是形成 PCL 链段的一个证据. 图 6(c) 中, 位于 3292、697 和 749 cm⁻¹ 处分别是 PBLG 链段中 NH 的伸缩振动峰和苯环的吸收峰. 说明了 PBLG 的存在. 图 6(d) 中, 位于 1710 cm⁻¹ 处是羧羰基伸缩振动峰, 而原来位于 697 和 749 cm⁻¹ 处苯环的 C—H 振动峰则基本消失, 说明了苄基成功脱去. 以上讨论说明已合成了 PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu 三嵌段共聚物. 其温敏及 pH 敏感性正在研究中, 将另文发表.

REFERENCES

- 1 Ka neko Y, Nakamura S, Sakai K, Aoyagi T, Kikuchi A, Sakurai Y, Okano T. *Macromolecules*, 1998, 31 6099 ~ 6105
- 2 Zhang Youwei (张幼维), Jiang Ming (江明). *Acta Polymerica Sinica (高分子学报)*, 2005, (5) 650 ~ 654
- 3 Rehfeldt F, Tanaka M, Pagnoni L, Jordan R. *Langmuir*, 2002, 18 4908 ~ 4914
- 4 Lin P, Clash C, Pearce E M, Kwei, T K. *J Polym Sci Polym Phys*, 1988, 26 603 ~ 607
- 5 Zhang Suning (章苏宁), Chen Tao (陈涛), Lin Jiaping (林嘉平), Dong Xiubin (董秀斌), Lin Shaoliang (林绍梁). *Acta Polymerica Sinica (高分子学报)*, 2005, (6) 929 ~ 932
- 6 Bezwada R S, Jamiolkowski D D, Lee I, Vishvaroop A, Persivale J, Treka-Benthin S, Emeta M, Suryadevara J, Yang A, Liu S. *Biomaterials*, 1995, 16 1141 ~ 1148
- 7 Woodward R S, Brewer P S, Moatamed F. *J Biomed Mater Res*, 1985, 44 437 ~ 444
- 8 Pitt C G, Gratzel M M, Kimmei G L, Surles J, Schindler A. *Biomaterials*, 1981, 2 215 ~ 220
- 9 Lee S C, Kim C, Kwon I C, Chung H, Jeong S Y. *J Control Rel*, 2003, 89 437 ~ 446
- 10 Rong G Z, Deng M X, Deng C, Tang Z H, Piao L, Chen X S, Jing X B. *Biomacromolecules*, 2003, 4 1800 ~ 1804
- 11 Daly W H, Poché D. *Tetrahedron Lett*, 1988, 29 5859 ~ 5862

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BIOCOMPATIBLE TRIBLOCK COPOLYMERS POLY(2-ETHYL-2-OXAZOLINE)-*b*- POLY(ε-CAPROLACTONE)-*b*-POLY(L-GLUTAMIC ACID) WITH THERMAL- AND pH-SENSITIVITIES

WANG Huanbing¹, CHEN Xuesi², PAN Caiyuan¹

(¹ Department of Polymer Science and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

(² State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022)

Abstract Triblock copolymers, poly(2-ethyl-2-oxazoline)-*b*-poly(ε-caprolactone)-*b*-poly(L-glutamic acid) (PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu)s with thermo-sensitive PEOz and pH-sensitive PLGlu have been successfully synthesized. Synthetic procedure includes the following steps. (1) PEOz capped with hydroxyl groups was prepared by ring-opening polymerization of 2-ethyl-2-oxazoline using methyl-p-toluenesulfonate as initiator, and following transformation of terminal cationic ions into hydroxyl groups in the presence of KOH. The molecular weights of the resultant polymers increased with increasing the molar ratio of monomer to initiator. (2) The block copolymers, PEOz-*b*-PCL were synthesized by ring-opening polymerization of ε-caprolactone using PEOz-OH as macroinitiator and Sn(Oct)₂ as catalyst. Their structure was confirmed by their ¹H-NMR and FT-IR spectra. In comparison with FT-IR spectrum of its precursor PEOz, a new absorption band at $\nu = 1734 \text{ cm}^{-1}$ was observed, and the characteristic signals of PEOz and PCL could be found in the ¹H-NMR spectra, $\delta = 3.47, 2.21 \sim 2.56$ and 1.14 for PEOz, $\delta = 4.12, 2.35, 1.68$ and 1.43 for PCL. The relative amount of the two monomer units in the resultant copolymers is determined by their molar ratio in the feed. Their M_n (NMR) agrees well with the theoretical number-average molecular weight, and their molecular weight distribution is relatively narrow. (3) For application of PEOz-*b*-PCL-OH as macroinitiator in the ring-opening polymerization of *N*-carboxyl anhydride of γ-benzyl-L-glutamate (BLG-NCA), it is necessary to convert the terminal hydroxyl group into primary amine. This transformation was achieved by condensation reaction of PEOz-*b*-PCL-OH with Phe-^NBOC in the presence of DCC, and successively the protective group BOC was removed to produce amine-terminated copolymer after treated with TFA. Based on the integration ratio of ester methylene protons in PCL to the new signal at $\delta = 7.38$ corresponding to phenyl protons in the terminal phenylalanine group, we can estimated that this reaction efficiency was very high. (4) The triblock copolymer, PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG was obtained by ring-opening polymerization of BLG-NCA derived from benzyl glutamate using PEOz-*b*-PCL-NH₂ as macroinitiator, and the polymerization was carried out in CH₃Cl at 30°C for 72 h. Its FT-IR spectrum showed the absorption bands of NH and benzene ring at $\nu = 3292, 697$ and 749 cm^{-1} , indicating the occurrence of the block copolymerization. The structure of the resultant triblock copolymer was further verified by its ¹H-NMR spectrum, the characteristic signals of PEOz, PCL and PBLG appeared at $\delta = 3.47$ (—NHCH₂ in PEOz), $4.12 \text{ D}(\text{COOCH}_2\text{F in PCL})$ and $5.07 \text{ D}(\text{PhCH}_2\text{F in PBLG})$ respectively. Based on their integration ratio, their relative amount in the copolymer can be calculated. (5) The protective benzyl groups in PEOz-*b*-PCL-*b*-PBLG was removed and the target triblock copolymer, PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu was obtained after treated with HBr. Complete disappearance of benzyl signals at $\delta = 5.07$ and 7.28 in their ¹H-NMR spectra indicates the complete removal of benzyl groups. The molecular weights and molecular weight distributions of the polymers obtained at every synthetic step were measured by GPC, we can see that the GPC curves of PEOz, PEOz-*b*-PCL and PEOz-*b*-PCL-*b*-PLGlu were shifted to high molecular weight position completely, no corresponding precursors were detected and all of them were single and symmetrical, indicating high initiation efficiency of the (macro) initiator. All the molecular weight distributions ($M_w/M_n = 1.10 \sim 1.33$) are relatively narrow. Generally, the molecular weights can be controlled by their feed molar ratios of monomer to (macro) initiators. The thermo- and pH sensitivities of the triblock copolymers are under investigation, the results will published in another paper

Key words Block copolymer, PEOz, PLGlu, PCL, Temperature-sensitivity, pH-sensitivity