

结构明确的可降解醛基功能化含糖纳米微球的制备^{*}

肖乃玉^{**} 钟 乐 翟万京 白卫东

(仲恺农业工程学院轻工食品学院 广州 510225)

摘 要 选择双硫代苯乙酸-1-苯基乙酯 (PEPD) 为 RAFT 试剂、以过氧化二异丙苯 (DCP) 为引发剂、在 130℃ 下, 茴香醚中实现了 1,2:3,4-di-O-异亚丙基-6-O-(2'-甲酰-4'-苯乙炔基)-D-半乳糖 (IVDG) 和 5,6-苯基-2-亚甲基-1,3-二氧七环 (BMDO) 的“活性”/可控 RAFT 自由基共聚合. M_n 基本上随单体转化率线性增加, 整个反应过程保持较窄的分子量分布 ($M_w/M_n \sim 1.4$), 表明以上自由基共聚合体系呈现可控特征. ¹H-NMR 的分析进一步证实了聚合物链的末端精细结构. 此外, 该共聚物经 KOH 处理后, 聚合物的分子量很明显地向低分子量部分移动, 且分布变宽, 表明 IVDG-BMDO 共聚物是可以水降解的. 经 88% 甲酸处理后, 脱去保护基团, 形成两性性共聚物, 该两性性共聚物不需要外加乳化剂, 在水中能够自组装形成含有大量半乳糖的、可生物降解的、醛基功能化的纳米微球.

关键词 RAFT 聚合, 醛基功能化的含糖共聚物, 生物可降解, 纳米微球

含反应性功能基聚合物的合成是现代高分子化学领域中最重要研究方向之一^[1]. 功能基的选择取决于它的目标用途, 但含醛基功能高分子具有通用、灵活、方便使用等优点, 尤其是在医药和生物领域^[2]. 醛基在温和条件下能与肼、胺、氨基酸等发生反应生成相应的衍生物. 因此, 含醛基聚合物可以作为有效载体, 直接应用于催化剂、酶、药物、蛋白质、多肽等生物活性分子的共价固定^[3~6].

含糖聚合物就是聚合物侧链或是端链带有糖基组分的功能高分子材料, 作为在生物和生物医药等领域具有各种特殊用途的智能人造材料而受到人们越来越多的关注^[7]. 这主要是由于人们希望在某些领域的特定应用中, 含糖聚合物能够模拟自然界中存在的天然糖的各种生物功能, 甚至具有超过天然糖的预期功能^[8]. 因此, 人们在含糖的乙烯基单体及其聚合物方面已经做了大量的研究工作^[7,9].

鉴于此, 前期的研究中我们已经合成了一种既含醛基又带有半乳糖侧基的新型乙烯基单体 IVDG, 并实现了它的“活性”/可控 RAFT 自由基聚合^[10]. 但所得聚合物不具有可降解性, 这就限制了它在生物医学领域的某些(如药物输送和缓释)应用. 5,6-苯基-2-亚甲基-1,3-二氧七环

(BMDO) 通过自由基开环聚合, 可形成易生物降解的聚酯主链结构, 因此它常用来与乙烯基单体共聚以提高材料的生物降解性能^[11], 而且已证明 BMDO 单元的插入不会影响聚合物的生物相容性^[12]. 为此在本文中, 将 IVDG 与 BMDO 共聚, 并通过 RAFT 技术实现共聚产物的分子量控制. Agarwal 和潘才元等^[11,13,14] 用原子转移自由基聚合 (ATRP) 方法已实现了 BMDO 与常见乙烯基单体苯乙烯、丙烯酸酯等的活性自由基共聚合, 但我们拟实现的 IVDG 与 BMDO 的活性自由基共聚合, 因涉及含醛基功能单体更具有复杂性^[15] (至少 ATRP 方法不适用).

此外, IVDG/BMDO 共聚物的结构在生物医药领域的应用上也更具特色, 除了可降解性链节外, 还带有 IVDG 所引入的醛基和半乳糖单元. 醛基在温和条件下可与带有胺基的药物偶联, 并具有 pH 敏感性; 半乳糖单元能赋予聚合物生物相容性^[16] 以及对特定细胞生物识别的靶向性^[17,18]. 同时, 大量亲水性半乳糖单元(由甲酸水解去保护)的存在还能使该共聚物在水溶液中自乳化, 形成带醛基的反应性纳米胶束, 其尺寸可通过活性聚合技术控制分子量的途径来进行调控^[10]; 由该聚合物形成的载药纳米微球, 有望用于纳米粒子靶向药物控制释放体系^[19~23].

^{*} 2011-11-17 收稿, 2012-01-09 修稿.

^{**} 通讯联系人, E-mail: xnaiyu@yahoo.com.cn

doi:10.3724/SP.J.1105.2012.11362

1 实验部分

1.1 化学试剂与纯化

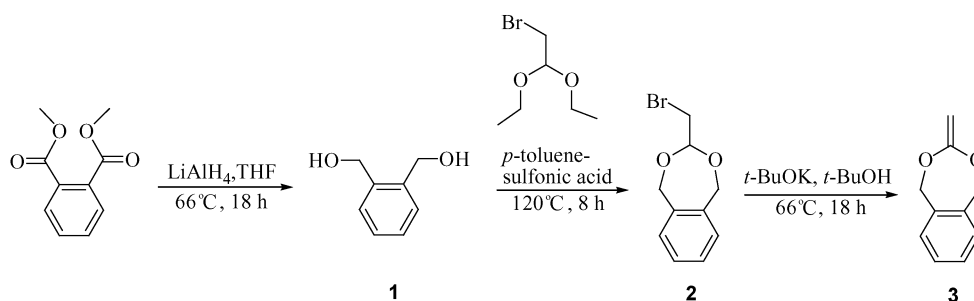
氢化铝锂 (LiAlH_4 , Aldrich, 98%), 叔丁醇钾 ($t\text{-BuOK}$, Aldrich, 99%), 对甲苯磺酸 (中国医药集团试剂公司, AR)、1,2-邻苯二甲酸二甲酯 (沈阳试剂三厂, AR), 直接使用. 1,1-二乙氧基-2-溴代乙烷 (Aldrich, 99%)、叔丁醇 ($t\text{-BuOH}$, 广州化学试剂厂, AR), 加入 CaH_2 除水干燥一夜, 新蒸使用; 茴香醚 (广州化学试剂厂, AR), 先加入 CaH_2 回流, 减压蒸馏, 封管保存备

用; 过氧化二异丙苯 (DCP, 中国医药上海化学试剂公司, AR), 甲酸中重结晶 2 次.

RAFT 试剂双硫代苯乙酸-1-苯基乙酯 (PEPD)^[24] 和 1,2:3,4-di-O-异亚丙基-6-O-(2'-甲酰-4'-苯乙烯基)-D-半乳糖 (IVDG) 的合成和表征按文献进行^[10].

1.2 5,6-苯基-2-亚甲基-1,3-二氧七环 (BMDO) 的合成

BMDO 的合成和表征按文献^[14]进行, 稍做改动, 合成路线如示意图 1 所示.



Scheme 1 Synthetic route of 5,6-benzo-2-methylene-1,3-dioxepane (BMDO)

1.2.1 1,2-邻苯二甲醇 (1) 的合成

在氮气保护下, 分别将 THF (100 mL)、 LiAlH_4 (56 g, 0.14 mol) 加入干燥的 250 mL 的两口烧瓶中, 在剧烈搅拌冰浴下缓慢滴加 1,2-邻苯二甲酸二甲酯 (19.6 mL, 0.12 mol) 的 THF (30 mL) 溶液, 加料完毕后, 将反应体系回流 18 h. 冷却至室温, 在冰浴下, 将反应液逐滴加入稀硫酸溶液 (40 mL H_2SO_4 溶于 150 mL 水中) 中酸解. 酸解后, 混合物用乙醚萃取 3 次, 收集萃取液, 用 NaHCO_3 溶液洗涤 2 次, 用蒸馏水洗至呈中性, 加无水硫酸钠干燥过夜. 旋转蒸发除去无水乙醚, 所得粗产物用 1:1 的氯仿/正己烷重结晶, 得 10.4 g 白色晶体, 产率为 60%. $^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3 , δ): 4.03 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.48 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 7.20 (s, 4H, $-\text{Ar}$).

1.2.2 5,6-苯基-2-(溴甲基)-1,3-二氧七环 (2) 的合成

在氮气保护下, 分别将化合物 1 (5.87 g, 42.5 mmol), 1,1-二乙氧基-2-溴代乙烷 (8.38 g, 42.5 mmol) 和对甲苯磺酸 (90 mg) 加入配有分水器的 100 mL 的圆底烧瓶中, 加料完毕, 将反应液在 120°C 下反应 8 h, 分水器用来收集反应产生的乙醇. 关闭氮气, 在减压下, 将反应液升温至 160°C 继

续反应 30 min, 使反应进行彻底. 冷却至室温, 粗产物固化, 将所得粗产物溶于氯仿中, 依次用 NaHCO_3 水溶液洗涤 2 次, 水洗至呈中性, 加无水硫酸钠干燥过夜, 旋转蒸发除去有机溶剂, 粗产品用 60 mL 的环己烷重结晶, 得 8.85 g 白色针状晶体, 产率为 86%. $^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3 , δ): 3.46 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, $(-\text{CH}_2\text{O})_2\text{CHCH}_2\text{Br}$), 4.93 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_2\text{O})_2-$), 5.13 (t, H, $J = 5.1$ Hz, $(-\text{CH}_2\text{O})_2\text{CHCH}_2\text{Br}$), 7.16 ~ 7.25 (m, 4H, $-\text{Ar}$).

1.2.3 BMDO (3) 的合成

在氮气保护下, 分别将化合物 2 (6.32 g, 26 mmol), $t\text{-BuOK}$ (3.14 g, 26 mmol) 和 $t\text{-BuOH}$ (40 mL) 加入 100 mL 的圆底烧瓶中, 加料完毕, 将反应液在 80°C 下反应 15 h. 冷却至室温后, 搅拌下向反应液中加入 40 mL 乙醚, 过硅胶柱除去不溶物, 收集有机层, 加无水硫酸钠干燥过夜. 旋转蒸发除去乙醚和残留的 $t\text{-BuOH}$, 将所得粗产品减压蒸馏, 收集馏分, 冷却后, 即得白色晶体 2.1 g, 产率为 50%. 所得产物的核磁谱图如图 1 所示. $^1\text{H-NMR}$ (TMS, CDCl_3 , δ): 3.71 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H, $(-\text{CH}_2\text{O})_2\text{C}=\text{CH}_2$), 5.04 (s, 4H, $-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CH}_2\text{O})_2-$), 7.21 ~ 7.23 (m, 2H, $-\text{Ar}$), 7.05

~7.09 (m, 2H, —Ar).

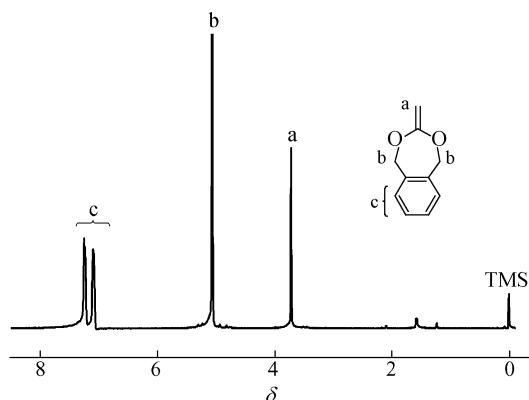


Fig. 1 ^1H -NMR spectrum (300 MHz, CDCl_3 , room temperature) of 5,6-benzo-2-methylene-1,3-dioxepane (BMDO)

1.3 IVDG 与 BMDO 的 RAFT 共聚

一个典型的反应步骤如下:在充满氮气的手套箱中配置由 IVDG (0.78 g, 2.0 mmol), BMDO (0.32 g, 2.0 mmol), PEPD (6.5 mg, 30 μmol) 和 DCP (2.2 mg, 10 μmol) 组成的茴香醚溶液 (2 mL) 装入安培瓶中. 然后用液氮冷冻—抽真空—充氮气, 循环 3 次. 封管的安培瓶在 130 $^\circ\text{C}$ 油浴下反应 48 h 后打破安培瓶, 将反应液倒入大量甲醇中沉淀, 静置过夜, 离心分离后在 40 $^\circ\text{C}$ 下真空干燥至恒重. 用重量法测转化率, 通过核磁积分面积计算共聚物中两单元的组占比.

1.4 共聚物的降解

将 70 mg BMDO-IVDG 共聚物 ($M_n = 5260$, $M_w/M_n = 1.41$, $F_{\text{BMDO}} = 38.0\%$) 溶解在由 9 mL 氢氧化钾的甲醇溶液 (5 wt%) 和 5 mL 四氢呋喃组成的混合溶液中, 室温下搅拌反应 1 周. 加入 0.9 mL 浓盐酸中和后, 用氯仿萃取, 所得萃取液水洗两次, 旋转蒸发除去溶剂, 将所得固体样品室温下真空干燥至恒重.

1.5 共聚物去保护

用经典的方法^[25] 脱去共聚物半乳糖骨架中的保护基团异亚丙基, 一个典型的例子如下: 将 70 mg IVDG-co-BMDO 共聚物 ($M_n = 8540$, $M_w/M_n = 1.38$, $F_{\text{BMDO}} = 15.01\%$) 溶解在 10 mL 88% 的甲酸中, 室温下搅拌 24 h 后, 再加 4 mL 水稀释, 继续搅拌 3 h. 将所得溶液室温下蒸馏水中透析 2 天, 除去有机小分子, 冷冻干燥后, 得 54 mg 白色粉末状的半乳糖共聚物. 经水解后所得聚合物的核磁谱图分析表明保护基团异亚丙基完全消失, 从而证实了水解进行彻底.

1.6 含醛基聚合物微球的制备

将 58 mg 两亲性聚合物溶解在 2 mL 的 DMSO 中, 在剧烈搅拌 ($r = 800 \text{ r/min}$) 下逐滴滴加 36 mL 去离子水, 聚合物溶液逐渐由无色澄清透明变为带有蓝色乳光的稳定胶束溶液, 并有明显的丁达尔现象, 将所得胶束溶液在搅拌下室温中透析 4 天, 除去少量的有机溶剂 DMSO.

1.7 仪器与表征

^1H -NMR 谱图在室温下 Varian Unity Inova 300 核磁共振仪上进行测定 (以 CDCl_3 和 DMSO 为溶剂, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ 为内标). 产物分子量及分子量分布 (M_w/M_n) 在 35 $^\circ\text{C}$ 、THF 为流动相、流速 1 mL/min 的条件下, 采用 Waters-Breeze GPC 仪测定 (Waters styragel 柱 HR1, HR3 和 HR4, 有效测量范围 100 ~ 5000, 500 ~ 30000 和 5000 ~ 600000; 标准样, 聚苯乙烯; 折光指数检测器 RI-2414).

聚合物聚集体的形态是用 JEM-100CX II 透射电镜 (TEM) 在 100 keV 加速电压下进行观察的, 从测试完动态光散射的胶束溶液中取 1 滴滴加到镀碳的铜网上, 在室温下干燥, 用 2% 的磷钨酸溶液染色, 室温下干燥 10 min.

2 结果与讨论

2.1 IVDG 与 BMDO 的 RAFT 共聚合

作为对照实验, 先进行 IVDG 与 BMDO 的一般自由基共聚合. 以 DCP 为引发剂, 苯甲醚为溶剂, 130 $^\circ\text{C}$ 下共聚 24 h ($[\text{IVDG}] = [\text{BMDO}] = 1.0 \text{ mol/L}$, $[\text{DCP}] = 5.0 \text{ mmol/L}$), 单体转化率为 57.6%, ^1H -NMR 法测得共聚物中 BMDO 单元摩尔含量约 15%. GPC 测试结果 (图 2 左边曲线) 显示共聚物分子量为 16070, 分子量分布较宽 ($M_w/M_n \sim 2.41$). 在以上聚合体系中加入控制剂 PEPD 进行 RAFT 聚合 ($[\text{PEPD}] = 15 \text{ mmol/L}$), 同样条件下单体转化率下降至 28%. 共聚物组成几乎不因添加 RAFT 试剂而改变, 但共聚产物分子量下降 ($M_n \sim 6010$)、分子量分布明显变窄 ($M_w/M_n \sim 1.36$), 其 GPC 曲线呈对称分布的单峰 (图 2 右边曲线). 以上结果表明 RAFT 试剂 PEPD 对 IVDG/BMDO 自由基共聚合具有明显的控制作用.

为进一步证明 RAFT 试剂 PEPD 存在下 IVDG 与 BMDO 共聚合体系的可控特征, 研究了共聚产物分子量 (M_n) 及分子量分布 (M_w/M_n) 随单体总转化率的变化关系. 如图 3 所示, M_n 基本

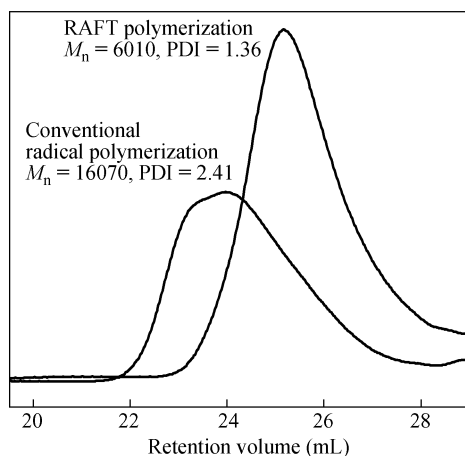


Fig. 2 GPC curves of poly(IVDG-co-BMDO) obtained by conventional radical copolymerization (left) and RAFT radical copolymerization (right) at 130°C for 24 h in anisole
[IVDG] = [BMDO] = 1.0 mol, [DCP] = 5.0 mmol, [PEPD] = 0 mmol (conventional copolymerization) and 15.0 mmol (RAFT copolymerization)

上随单体转化率线性增加,整个反应过程保持较窄的分子量分布($M_w/M_n \sim 1.4$),表明以上自由基共聚合体系呈现可控特征。

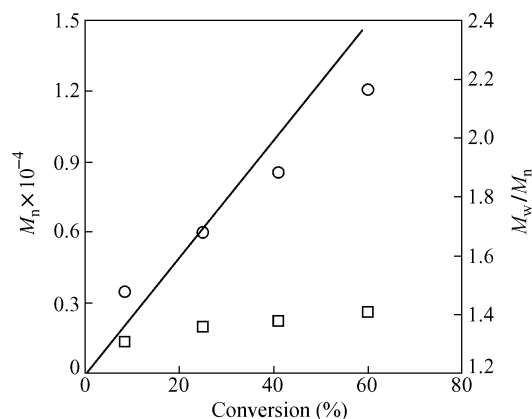


Fig. 3 M_n (○) and M_w/M_n (□) curves of poly(IVDG-BMDO) obtained with DCP as an initiator and PEPD as a RAFT agent at 130°C in anisole
[IVDG] = [BMDO] = 1.0 mol/L, [DCP] = 5.0 mmol/L, [PEPD] = 15.0 mmol/L

Table 1 Copolymerization of IVDG and BMDO using DCP as the initiator and PEPD as RAFT agent at 130°C for 48 h in anisole^a

Run	Feed ratio (molar ratio)		$[M]_0/[PEPD]_0/[DCP]_0$	Yield (%)	M_n	M_w/M_n	Copolymer composition (molar ratio)	
	BMDO	IVDG					BMDO	IVDG
1	30	70	400/3/1	75.4	18000	1.40	4	96
2	50	50	400/3/1	58.4	12060	1.43	15.0	85.0
3	80	20	400/3/1	39.1	5260	1.41	38.0	62

^a[IVDG] + [BMDO] = 2.0 mol/L

改变单体 IVDG 与 BMDO 的摩尔投料比进行 RAFT 聚合,结果列于表 1. 发现随着 BMDO 投料量的增加,BMDO 在共聚物中摩尔含量也随之增加,但增加的幅度远远小于投料量增加的幅度;而且单体转化率降低,分子量变小,这可能是 BMDO 聚合活性远小于 IVDG 所致. 在 Agarwal 等所报道的 BMDO 与 MMA 的原子转移自由基聚合中,也发现类似的情况^[14]. 实际上,BMDO 单体的双键与 2 个富含电子的烷氧基相连,导致其自由基聚合活性较低. 通过¹H-NMR 分析了所得共聚产物的结构,图 4 是在 130°C、苯甲醚中,PEPD/DCP 引发所得一个代表性共聚物(表 1, Run 3)的¹H-NMR 谱. 可见,图中出现 IVDG 和 BMDO 的主链重复单元的特征吸收峰,如醛基氢(a),糖基氢(b~g),以及 BMDO 开环单元上酯基的亚甲基氢(i, j, k). 除以上特征吸收峰外,在 $\delta = 3.9$ 处明显观察到来自 PEPD 碎片的亚甲基氢(h)特征吸收峰,同时在 $\delta = 3.5$ 处也出现了位于末端、

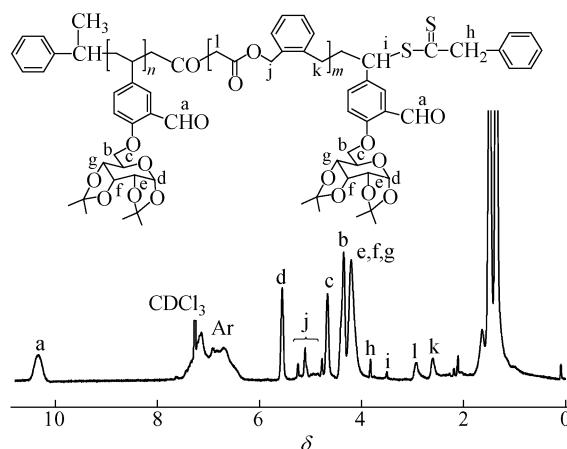


Fig. 4 ¹H-NMR spectrum (300 MHz, CDCl₃, room temperature) of a representative BMDO-IVDG copolymer (Table 1, Run 3)

与 PEPD 碎片相连的 IVDG 链节次甲基(i)的特征吸收峰. 因此,可以说聚合物链末端是被 RAFT 试剂 PEPD 碎片封端的,这与普遍接受的 RAFT

聚合机理一致.

2.2 IVDG-BMDO 共聚物的降解性

BMDO 开环聚合形成聚酯主链而赋予聚合物具有生物降解性,为了考察 IVDG/BMDO 共聚物是否具有可降性,将共聚物经 KOH 处理后进行 GPC 分析^[11]. 图 5 是代表性样品 ($M_n = 5260$, $M_w/M_n = 1.41$, $F_{\text{BMDO}} = 38.0\%$) 水解前后的 GPC 曲线,从图中可看出,水解后聚合物的分子量很明显地向低分子量部分移动,且分布变宽,表明 IVDG-BMDO 共聚物是可以水降解的,同时也进一步证明 IVDG 可与 BMDO 发生有效共聚,且 BMDO 开环聚合单元在共聚物中呈无规分布.

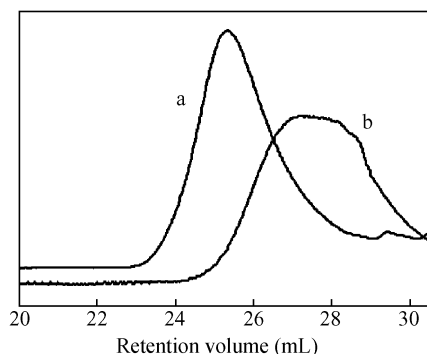


Fig. 5 GPC curves of BMDO-IVDG copolymer (Table I, Run 3) (a) before hydrolytic degradation and (b) after hydrolytic degradation

2.3 IVDG-BMDO 共聚物的去保护

采用 88% 甲酸在室温下脱去 IVDG-BMDO 共聚物中糖骨架上的保护基团异亚丙基. 经透析、冷冻干燥后,得到含半乳糖的脱保护 IVDG-BMDO 共聚物. 图 6 是含半乳糖共聚物一个代表样品的 $^1\text{H-NMR}$ 谱. 由图可见,酸解后,在 $\delta = 1.2$ 附近异丙亚基的信号峰完全消失,表明糖骨架中乙缩醛基团完全水解. 更为重要的是, $^1\text{H-NMR}$ 谱上清楚地出现醛基氢(a)的吸收,表明在酸解过程中功能团醛基没有发生副反应. 正如预料,在 $\delta = 4.9 \sim 5.3$ 处不能单独观察到 BMDO 开环单元上酯基的亚甲基氢(b)的特征吸收峰,这可能是因为该信号峰被去保护后所形成的半乳糖单元上的羟基氢信号峰所覆盖,但是在 $\delta = 2.5 \sim 3.0$ 处依然保留了 BMDO 开环单元另外的亚甲基氢(c, d)吸收.

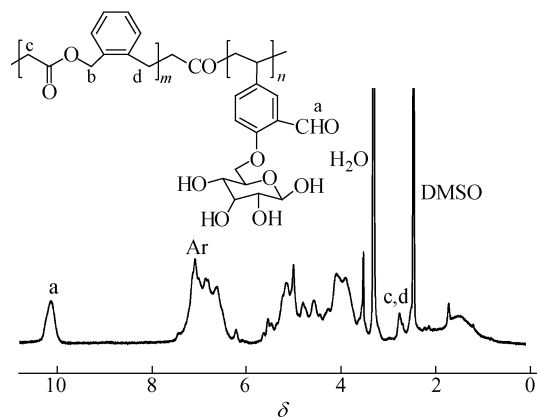


Fig. 6 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , room temperature) spectrum taken after the deprotection of poly(IVDG-co-BMDO)

M_n of poly(IVDG-co-BMDO) precursor measured by gel permeation chromatography: ca. 8540, M_w/M_n : ca. 138, $F_{\text{BMDO}} = 15.01\%$

2.4 含醛基聚合物微球的制备

共聚物 IVDG-co-BMDO 经 88% 甲酸水解后,脱去保护基团异亚丙基,形成含有大量水溶性的半乳糖基团的两亲性共聚物,该共聚物被期望在不添加任何表面活性剂的情况下有可能在水中自乳化形成胶束. 为此,我们尝试将该共聚物溶于少量 DMSO 中,然后在剧烈搅拌下往聚合物溶液中滴加蒸馏水的方法来制备胶束. 结果发现,体系中没有沉淀产生;取而代之的是,聚合物溶液由无色澄清透明转变为带有蓝色乳光的半透明状态,并有明显的丁达尔现象,表明胶束的形成. 经透析除去有机溶剂 DMSO 后,最终得到聚合物胶束水溶液. 所得的聚合物胶束水溶液非常稳定,在室温下放置 6 个月,没有发现明显的变化. 胶束的形貌可用透射电镜(TEM)直接观察,图 7 是代表性样品(IVDG-co-BMDO 前驱体共聚物 $M_n \sim 12060$)

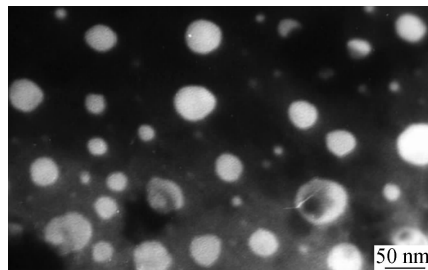


Fig. 7 TEM micrograph of polymeric nanospheres M_n of poly(IVDG-co-BMDO) precursor: ca. 12060, M_w/M_n : ca. 1.43, $F_{\text{BMDO}} = 15.0\%$

的 TEM 照片. 从中可以看出, 该聚合物胶束呈纳米尺寸的球形结构.

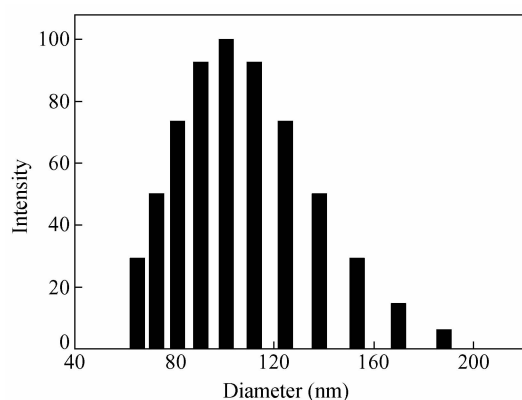


Fig. 8 CONTIN size distribution of polymeric nanospheres M_n of poly (IVDG-co-BMDO) precursor: ca. 12060, M_w/M_n : ca. 1.43, $F_{BMDO} = 15.0\%$

用动态光散射(采用 CONTIN 运算法测)可测得胶束的粒径以及粒径分布. 分子量 $M_n \sim$

12060 的 IVDG-co-BMDO 前驱体共聚物水解后, 在水中自组装形成 101 nm 的聚合物胶束. 所得的胶束其粒径均呈单一性分布, 分散度小于 0.1, 如图 8 所示.

3 结论

本文实现了 1,2:3,4-di-O-异亚丙基-6-O-(2'-甲醛-4'-苯乙烯基)-D-半乳糖 (IVDG) 和 5,6-苯基-2-亚甲基-1,3-二氧七环 (BMDO) 的“活性”/可控 RAFT 自由基共聚合, 制备了含酯主链链节、醛基功能化的含糖共聚物, 实验证明该共聚物可以生物降解. 此外, 脱去保护基团后, 形成含有丰富水溶性半乳糖的两亲性共聚物, 该两亲性共聚物在不外加乳化剂的情况下, 在水中能够自组装形成可生物降解的、醛基功能化的含糖纳米微球, 该纳米微球有望用于纳米粒子靶向药物控制释放体系.

REFERENCES

- 1 Sun G R, Cheng C, Wooley K L. *Macromolecules*, 2007, 40: 793 ~ 795
- 2 Shi M, Li A L, Liang H, Lu J. *Macromolecules*, 2007, 40: 1891 ~ 1896
- 3 Slomkowski S. *Prog Polym Sci*, 1998, 23: 815 ~ 874
- 4 Salo H, Virta P, Hakala H, Prakash T P, Kawasaki A M, Manoharan M, Lonnberg H. *Bioconjugate Chem*, 1999, 10: 815 ~ 823
- 5 Sokolsky-Papkov M, Domb A J, Golenser J. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 1529 ~ 1535
- 6 Xiao Naiyu (肖乃玉), Zhao Xiaojuan (赵晓娟), Bai Weidong (白卫东), Chen Haiguang (陈海光). *Acta Polymerica Sinica (高分子学报)*, 2010, (8): 1035 ~ 1042
- 7 Ladmiral V, Melia E, Haddleton D M. *Eur Polym J*, 2004, 40: 431 ~ 449
- 8 Albertin L, Stenzel M, Barner-Kowollik C, Foster L J R, Davis T P. *Macromolecules*, 2004, 37: 7530 ~ 7537
- 9 Wang Q, Dordick J S, Linhardt R J. *Mater Chem*, 2002, 14: 3232 ~ 3244
- 10 Xiao N Y, Li A L, Liang H, Lu J. *Macromolecules*, 2008, 41: 2374 ~ 2380
- 11 Ren L, Agarwal S. *Macromol Chem Phys*, 2007, 208: 245 ~ 253
- 12 Lutz J F, Andrieu J, üzgün S, Rudolph C, Agarwal S. *Macromolecules*, 2007, 40: 8540 ~ 8543
- 13 Yuan J Y, Pan C Y, Tang B Z. *Macromolecules*, 2001, 34: 211 ~ 214
- 14 Wickel H, Agarwal S, Greiner A. *Macromolecules*, 2003, 36: 2397 ~ 2403
- 15 Xiao Z P, Yang K M, Liang H, Lu J. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2010, 48: 542 ~ 550
- 16 Takasu A, Iso K, Dohmae T, Hirabayashi T. *Biomacromolecules*, 2006, 7: 411 ~ 414
- 17 Ma Z Y, Guan Y P, Liu X Q, Liu H Z. *Polym Adv Technol*, 2005, 16: 554 ~ 558
- 18 Wang Q, Dordick J S, Linhardt R J. *J Mater Chem*, 2002, 14: 3232 ~ 3244
- 19 Sahoo S K, Labhasetwar V. *Drug Discov Today*, 2003, 8: 1112 ~ 1120
- 20 Sanjeeb K, Sahoo, Labhasetwar V. *Reviews*, 2003, 8: 1112 ~ 1120
- 21 Li M H, Keller P. *Soft Matter*, 2009, 5: 927 ~ 937
- 22 Zha L, B. Banikb, Alexis F. *Soft Matter*, 2011, 7: 5908 ~ 5916
- 23 Liu G Y, Lv L P, Chen C J, Liu X S, Hu X F, Ji J. *Soft Matter*, 2011, 7: 6629 ~ 6636
- 24 Quinn J F, Rizzardo E, Davis T P. *Chem Commun*, 2001, 11: 1044 ~ 1045
- 25 Wulff G., Bellmann S, Schmid J, Podzimek S. *Macromol Chem Phys*, 1997, 198: 763 ~ 775

PREPARATION OF WELL-DEFINED AND DEGRADABLE ALDEHYDE-FUNCTIONALIZED GLYCOPOLYMERIC NANOSPHERES

Nai-yu Xiao, Le Zhong, Wan-jing Zhai, Wei-dong Bai

(College of Light Industry and Food Science, Zhongkai University of Agriculture and Engineering, Guangzhou 510225)

Abstract The “living”/controlled radical copolymerization of 1,2:3,4-di-O-isopropylidene-6-O-(2'-formyl-4'-vinylphenyl)-D-galactopyranose (IVDG) and 5,6-benzo-2-methylene-1,3-dioxepane (BMDO), was successfully achieved using dicumyl peroxide (DCP) as the initiator and 1-phenylethyl phenyldithioacetate (PEPD) as the reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) agent at 130°C in anisole. The number-average molecular weight of the obtained copolymers increased in direct proportion to the monomer conversion, and the molecular weight distribution was narrow (polydispersity index < 1.4). Various copolymers of BMDO with IVDG were synthesized by changing the molar ratio of the two monomers in the initial feed using PEPD as chain transfer reagent under RAFT reaction conditions. There was an increase in the molecular weight from 5.2×10^3 to 1.8×10^4 on increasing the molar ratio of IVDG: BMDO from 20:80 to 70:30. In general, the molecular weight of the polymers increased with increase in the amount of IVDG in the copolymers. Moreover, the copolymer composition was determined by taking the ratio of peak areas of aldehyde protons of IVDG to that of BMDO. It is observed that the mole fraction of BMDO was less in copolymers as compared to that in the initial feed. The result was mostly because the BMDO radical is neighbor to two electron-rich oxygen atoms so as to have lower reactivity as compared to IVDG radical. The copolymer compositions and structural characterization were obtained from ^1H -NMR spectroscopy. Degradation behavior of these copolymers was also investigated. Removal of protective isopropylidene groups from the sugar residue in poly(BMDO-co-IVDG) was carried out quantitatively using 88% formic acid at room temperature, yielding a novel amphiphilic copolymer containing both galactopyranose and aldehyde functionalities. These amphiphilic glycopolymers self-assembled into well-defined degradable and biocompatible aldehyde-functionalized polymeric nanospheres in aqueous solutions without recourse to any surfactant. The nanospheres obtained from the resultant glycopolymer are possible to be used as nanoparticle targeted drug-delivery system.

Keywords RAFT polymerization, Aldehyde-functionalized glycopolymer, Degradable, Nanosphere