

端基含甘露糖的聚赖氨酸的合成及其聚集行为^{*}

王 睿 许 宁 杜福胜 李子臣^{**}

(北京大学化学与分子工程学院 北京 100871)

摘 要 设计合成了 2 种含炔基的甘露糖衍生物(A-Man 和 A-DiMan)及 2-[2-(2-叠氮乙氧基)-乙氧基]-乙胺(N_3 -TEG-NH₂). 以 N_3 -TEG-NH₂ 为引发剂引发 *Nε*-苄氧羰基-L-赖氨酸酸酐(Lys(Z)-NCA)的开环聚合,得到 2 种分子量不同的端基含叠氮基团的聚赖氨酸, N_3 -P(Lys(Z))₁₅ 和 N_3 -P(Lys(Z))₃₅, 分别与 A-Man 和 A-DiMan 进行点击化学反应得到 4 种端基含甘露糖的聚合物. 用透射电镜研究了 4 种聚合物在水溶液中的聚集行为,结果表明,基于 P(Lys(Z))₁₅ 的 2 种糖聚合物聚集形成囊泡,而基于 P(Lys(Z))₃₅ 的 2 种糖聚合物则聚集形成胶束.

关键词 甘露糖, 聚赖氨酸, 糖肽, 囊泡, 胶束

合成糖肽(glycopeptide)是一类重要的生物相容性和生物可降解性材料,除作为组织工程支架材料、药物载体外,由于糖在细胞表面的生物学识别过程中起着重要作用,糖肽也是研究糖-特异蛋白相互作用的重要模拟物,因此其合成和性质研究一直受到广泛关注^[1,2]. 含糖的聚氨基酸合成简单,是研究最多的合成糖肽,糖基可位于聚氨基酸的端基或侧基. 侧基含糖聚氨基酸的合成方法主要包括含糖氨基酸 NCA 环状单体的直接聚合^[3-5] 或后修饰^[6-12]. 端基含糖聚氨基酸的研究相对较少,实际上,这类聚合物在结构上更类似于生物体内的糖肽或糖蛋白,可能更适合用于研究糖与特异蛋白质的相互作用. Sato 等通过合成含胺基的糖衍生物,再与丙氨酸之间多步的缩合和脱保护反应,得到了端基为半乳糖的聚丙氨酸^[13]. Lim 等则通过固相合成将糖衍生物连接到

低聚多肽的端基,得到了含一个或多个甘露糖单元的氨基酸低聚物^[14],但这类端基含糖的多肽合成步骤非常复杂. 最近, Schatz 等利用“点击”化学,将葡聚糖与聚谷氨酸相连接,得到的嵌段共聚物在水中可以自组装形成囊泡^[15],为合成端基含糖的聚氨基酸提供了一个新思路.

聚赖氨酸(PLys)是研究最为广泛的一种聚氨基酸,合成较简便、易于化学修饰,同时,能够形成稳定的二级结构;甘露糖则是能够与特异蛋白有较强相互作用的糖基. 因此,本文的基本思想是将甘露糖引入到聚赖氨酸的端基,研究甘露糖的数目及聚氨基酸的链段长度对此类聚合物聚集行为的影响. 为此,设计了如图 1 的合成路线,利用开环聚合和点击化学反应,得到了 4 种聚合物,初步考察了这 4 种聚合物在水溶液中的聚集行为.

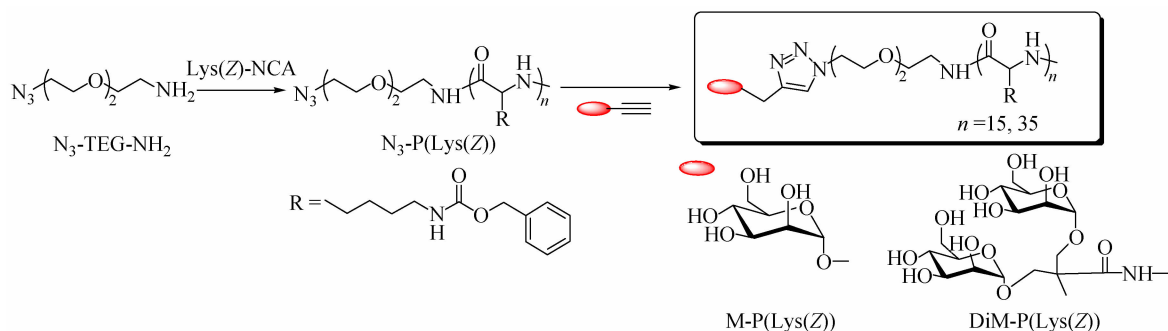


Fig. 1 Synthesis of mannose-terminated polylysine

^{*} 庆祝王佛松院士 80 华诞专稿; 2013-01-21 收稿, 2013-02-06 修稿; 国家自然科学基金(基金号 50573002)资助项目.

^{**} 通讯联系人, E-mail: zcli@pku.edu.cn

1 实验部分

1.1 主要试剂及表征仪器

D-甘露糖(化学纯),二环己基碳二亚胺(DCC,分析纯),氧化银(Ag_2O),阳离子交换树脂(732型)均购自国药集团化学试剂有限公司.丙炔胺(99%,Acros),2,2-二羟甲基丙酸(98%,Alfa Aesar),五甲基二乙基三胺(PMDETA,99%,Aldrich),溴化亚铜(CuBr ,99.999%,Aldrich).2,3,4,6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃甘露糖溴化物(Br-AcMan)和 $N\epsilon$ -苄氧羰基-L-赖氨酸酸酐(Lys(Z)-NCA)参考文献[16,17]方法合成,其纯度经过核磁及元素分析确定. N_3 -TEG- NH_2 参考文献[18]方法合成,以二缩三乙二醇为原料,经过三步反应得到,总收率为45%.

核磁共振(NMR)氢谱使用 Bruker ARX 400 MHz 或 Varian 300 MHz 核磁共振波谱仪.傅里叶变换红外(FTIR)光谱使用美国 Thermo Scientific 的 NICOLET iN10 MX 显微红外光谱仪,将微量纯样品放置在金刚石窗片表面上压平后测试.扫描次数 64,分辨率 4 cm^{-1} .基质辅助激光解析-飞行时间(MALDI-TOF)质谱使用采用 Bruker Biflex III

质谱仪,氮激光器,波长 337 nm,基质是 α -氰基-4-羟基肉桂酸(CCA),样品和基质的浓度以及配比等条件经分析人员优化,加速电压 +19 kV,线性模式下测试.凝胶渗透色谱(GPC)使用 Waters 515 高效液相色谱泵,Waters 2410 示差折光检测器和 Waters Sytragel (HT4 + HT3)凝胶柱,以含 1 g/L LiBr 的 DMF 为淋洗剂,淋洗速率为 1.0 mL/min,凝胶柱温度恒定为 30 $^{\circ}\text{C}$,使用单分散线性聚苯乙烯做参比,数据处理软件为 Millennium³².

1.2 M-P(Lys(Z)) 和 DiM-P(Lys(Z)) 的合成

1.2.1 含炔基甘露糖衍生物的合成

1-炔基- β -D-吡喃甘露糖(A-Man)由 Br-AcMan 与丙炔醇反应并醇解脱除乙酰基保护基得到^[19]. A-DiMan 的合成路线见图 2. 第一步参考文献^[20]方法合成,以二氯甲烷/甲醇(15/1, V/V)为淋洗液,硅胶柱色谱分离后得到产物,收率为 68%. 第二步参考文献^[21]方法合成,以乙酸乙酯/石油醚(1/1, V/V)为淋洗液,硅胶柱色谱分离得到产物,收率为 56%. 第三步为醇解反应,定量得到浅黄色粉末状固体.

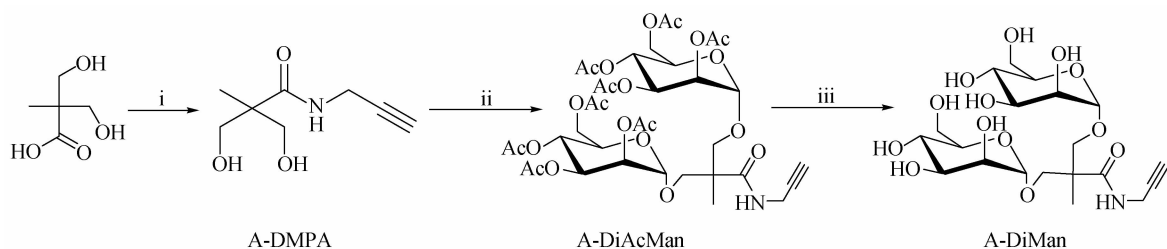


Fig. 2 Synthesis of A-DiMan

Reagents and conditions: (i) 2-propynylamine, DCC, DMF, r. t.; (ii) Br-AcMan, Ag_2O , 0.4 nm molecular sieve, 30 $^{\circ}\text{C}$; (iii) (a)

NaOMe/MeOH, r. t., (b) cationic resin

1.2.2 N_3 -P(Lys(Z)) 的合成

向带反口塞的 10 mL 聚合管中加入一定量的 Lys(Z)-NCA,氮气氛围下加入 10 mL DMF,继续通氮气 5 min,然后加入一定量溶有引发剂 N_3 -TEG- NH_2 的 DMF 溶液,并继续通氮气 5 min,用硅胶橡胶将体系密封.室温反应 3 天后,将聚合物溶液沉淀到无水乙醚中.所得固体经干燥后,溶解在三氯甲烷中,再次沉淀到无水乙醚中,过滤,真空干燥后得到聚合物.通过改变单体和引发剂的比例,得到 2 种分子量不同的 N_3 -P(Lys(Z)).

1.2.3 端基含甘露糖的聚赖氨酸的合成

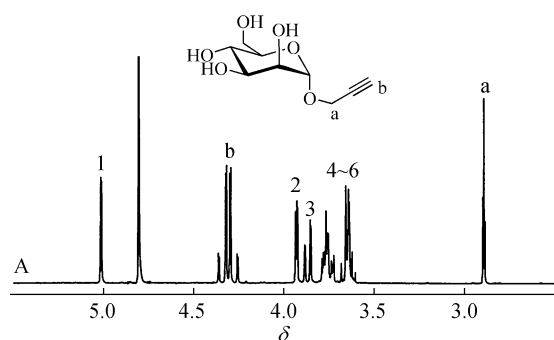
以 M-P(Lys(Z))₁₅ 的合成为例.将 N_3 -P(Lys(Z))₁₅ (0.4 g, 0.097 mmol) 与 A-Man (85 mg, 0.39 mmol) 溶解在 5 mL DMF 中,用微量注射器加入配体 PMDETA (82 μL , 0.38 mmol),混合均匀后,经过两次“液氮冷却—抽真空—解冻”循环操作后,通入高纯氮气,打开封管,加入 CuBr (55 mg, 0.38 mmol),抽真空,再进行一次“液氮冷却—抽真空”操作,真空下封管.反应混合液在 30 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 48 h.打开封管,将反应液沉入含有一定量 Na_2EDTA 的水溶液中,过滤,真空干燥,得到白

色的固体产物,收率为 85%.

1.2.4 聚集体的制备与表征

聚集体的制备是将聚合物溶解在 DMF/THF 的混合溶剂中,配成一定初始浓度的溶液,室温搅拌 2 h. 接着以 20 $\mu\text{L}/\text{min}$ 的速度加入一定体积的去离子水,室温搅拌 48 h 后将溶液转移到透析袋 (MWCO = 3500) 中,于去离子水中透析 3 天除去有机溶剂.

TEM 表征是吸取 10 μL 聚集体溶液滴于喷碳处理并铺有 Formvar 膜的铜网表面,30 min 后用滤纸从铜网边缘吸去多余的溶液,室温下晾干. 之后吸取 2% (W/V) 醋酸双氧铀的水溶液滴在含有样品的铜网表面,1 min 后用滤纸吸去多余的溶液,晾干后,采用 JEM-100 CXII 型透射电子显微镜 (TEM, 日本 JEOL 公司) 观察聚集体的形态,加速电压为 100 kV.



2 结果与讨论

2.1 含炔基甘露糖衍生物的合成

A-Man 由 Br-AcM 与丙炔醇反应,并醇解去除乙酰基保护基得到,其 $^1\text{H-NMR}$ 谱图见图 3 (A),与预期结构一致. A-DiMan 的合成路线见图 2.2,2-二羟甲基丙酸和丙炔胺在 DCC 催化下进行缩合反应,经过柱色谱分离得到 A-DMPA. 接着是糖苷化反应,以 Ag_2O 为催化剂,A-DMPA 与 Br-AcMan 反应得到 A-DiAcMan. 最后经甲醇/甲醇钠溶液醇解,酸化后得到 A-DiMan, $^1\text{H-NMR}$ 谱图见图 3 (B). 可以看到,甘露糖 1 位的质子信号出现在 $\delta = 5.46$ 附近,而 $\delta = 1.14$ 处仅出现一个单峰,是唯一的甲基质子信号,证实了 A-DiMan 的结构.

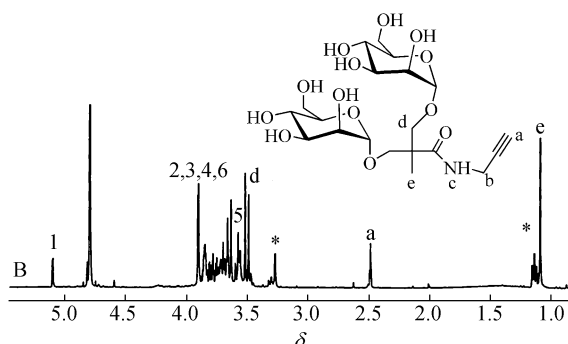


Fig. 3 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of A-Man (A) and A-DiMan (B) in D_2O (*: methanol and ethanol)

2.2 $\text{N}_3\text{-P}(\text{Lys}(\text{Z}))$ 的合成

氨基酸 NCA 单体的开环聚合是合成聚氨基酸的重要方法,其中一级胺引发的开环聚合是最常用的方法,但对聚合的控制性不如以过渡金属络合物和六甲基二硅氮烷引发的开环聚合好^[22~24]. 为了方便地在聚赖氨酸的端基引入叠氮基团,我们以 $\text{N}_3\text{-TEG-NH}_2$ 为引发剂在 DMF 溶液中引发 Lys(Z)-NCA 的开环聚合,室温反应 3 天,改变引发剂和单体的比例,调整聚合物的聚合度,经纯化处理后得到两种分子量不同的 $\text{N}_3\text{-P}(\text{Lys}(\text{Z}))$. 首先用 $^1\text{H-NMR}$ 表征了聚合物的结构,为增加聚合物的溶解性和提高积分的准确度,在 CDCl_3 中加入 15% 三氟乙酸 (TFA). 图 4 是 $\text{N}_3\text{-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ 的 $^1\text{H-NMR}$ 谱图,可以看到,与引发剂结构对应的 12 个质子信号 ($\text{H}_a \sim \text{H}_l$) 出现在 $\delta = 3.4 \sim 3.8$ 之间,其他信号为聚赖氨酸的质子信

号,表明引发剂确实连接在聚合物链端. 其次,将引发剂的质子信号积分之和与 $\delta = 5.0$ 处主链亚甲基的质子信号 (H_m) 积分做比较,可以计算出 $\text{N}_3\text{-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ 的平均聚合度为 15. 按同样的方法确定另外一种聚合物为 $\text{N}_3\text{-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{35}$.

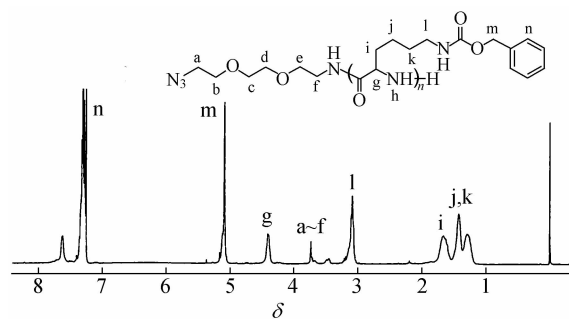


Fig. 4 $^1\text{H-NMR}$ spectrum of $\text{N}_3\text{-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ in $\text{CDCl}_3 + 15\% \text{ TFA}$

还用 GPC 测定了 2 种聚合物的分子量与分子量分布,见图 5(A),可以看到尽管 GPC 曲线呈单峰分布,但分子量分布相对较宽,与一级胺引发开环聚合的基本特征相符合. 2 种聚合物的结果分别为: N_3 -P(Lys(Z))₁₅ ($M_n = 4300$, PDI = 1.34), N_3 -P(Lys(Z))₃₅ ($M_n = 9600$, PDI = 1.44). 为了进一步证明聚合物的结构,我们又按照相同的方法合成了一种平均聚合度为 10 的 N_3 -P(Lys-

(Z)) (按核磁计算得到),测定了该聚合物的 MALDI-TOF 质谱图,见图 5(B). 从该图可以看出,各个主峰之间相差 262,对应 P(Lys(Z)) 中重复单元的分子量;另外,每一个主峰的数值等于引发剂残基 (N_3 -TEG-NH₂) 加上钠离子以及整数倍的 Lys(Z) 单元的分子量总和,证明在 P(Lys(Z)) 的末端确实只含有一个引发剂结构单元.

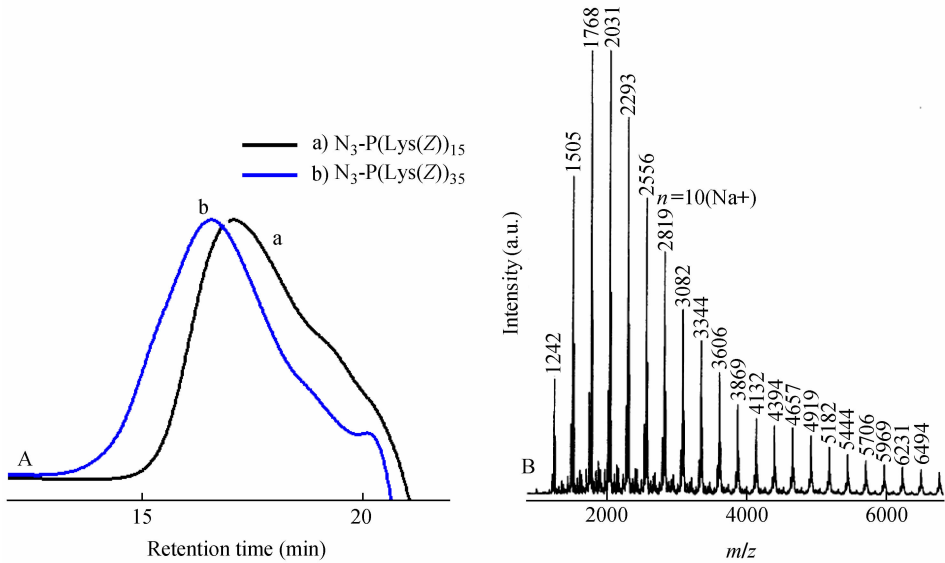


Fig. 5 GPC traces of N_3 -P(Lys(Z)) (A) and MALDI-TOF MS spectrum of N_3 -P(Lys(Z))₁₀ (B)

2.3 “点击”化学合成端基为甘露糖的 P(Lys(Z))

采用含炔基的甘露糖 A-Man 和 A-DiMan 分别与 2 种 N_3 -P(Lys(Z)) 进行“点击”化学反应得到 4 种聚合物. 为保证聚合物端基的叠氮基团完全反应,炔糖用量大约 4 倍过量. 在沉淀后处理过程中,过量的糖溶于水而被除去,加入少量 Na_2EDTA 的目的是为了络合铜离子而将铜盐彻底除去. 经过两次沉淀后,可以得到纯净的产物,聚合物的收率在 50% ~ 85%, GPC 测定表明连接糖后的聚合物保持了原来的分子量分布. 用红外和核磁对聚合物的结构进行了表征,如在图 6 的红外谱图中, N_3 -P(Lys(Z))₁₅ 中 2106 cm^{-1} 处的叠氮特征吸收振动峰在 M-P(Lys(Z))₁₅ 中完全消失. M-P(Lys(Z))₁₅ 和 DiM-P(Lys(Z))₁₅ 的 ¹H-NMR 谱见图 7,聚赖氨酸主链上所有的质子信号都各有明确归属,甘露糖的质子信号主要集中在 $\delta = 4 \sim 5$,作为间隔基团的乙氧基质子信号则出现在 $\delta = 3.4 \sim 3.8$,形成的三唑环上唯一的质子信号出现在 $\delta = 8.07$ 附近,与酰胺键的信号有部分的重

叠. 以上结果说明确实得到了预期结构的聚合物.

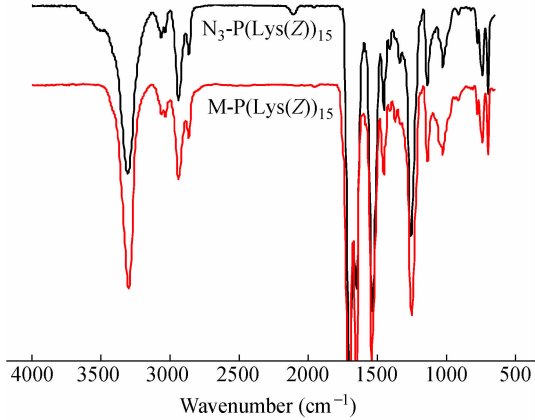


Fig. 6 FTIR spectra of N_3 -P(Lys(Z))₁₅ and M-P(Lys(Z))₁₅

2.4 M-P(Lys(Z)) 和 DiM-P(Lys(Z)) 在水中的聚集行为

目前,涉及到基于聚赖氨酸共聚物的自组装行为的报道,研究对象绝大多数是完全脱除保护基团的 PLys 链段,只有少数几篇文献探讨了侧链含 Z 保护基团的赖氨酸嵌段共聚物在水溶液中

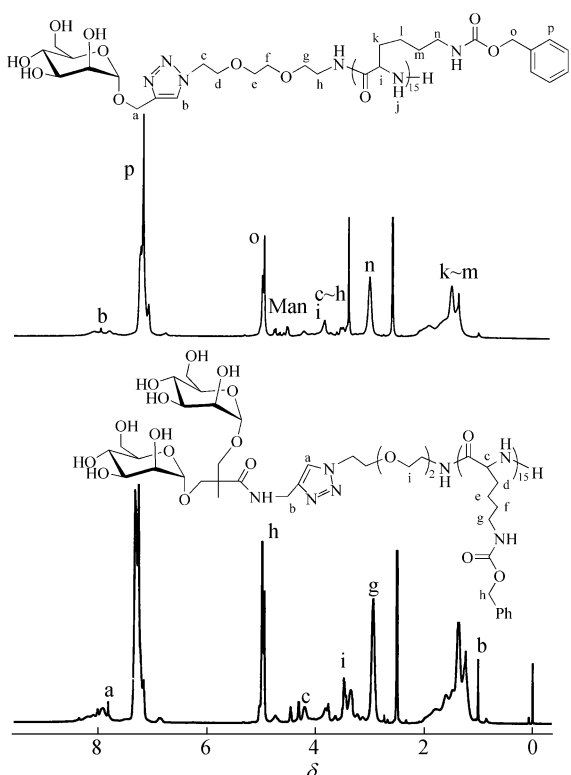


Fig. 7 ^1H -NMR spectra of $\text{M-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ and $\text{DiM-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ in $\text{DMSO}-d_6$

的自组装性质^[25,26]. 当聚赖氨酸的侧链胺基被 Z 基团保护时,虽然它不再具有 pH 敏感性,但还是能在一些有机溶剂(如 DMF, THF)中基于氢键的协同作用形成 α -螺旋二级结构. 于是我们研究了上述 4 种聚合物在水溶液中的聚集行为.

首先考察了 $\text{M-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ 和 $\text{M-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{35}$ 2 个样品的聚集行为. 由于 $\text{P}(\text{Lys}(\text{Z}))$ 为疏水链段, 聚合物不能直接在水中溶解, 因此采用选择性溶剂法制备聚集体. 先将聚合物溶于 DMF 与 THF 的混合溶剂中, 之后慢慢向其中加入水, 直至溶液出现乳光, 溶液在室温下搅拌 2 天, 然后透析除去体系中的有机溶剂. 将制备得到的聚集体溶液 (0.05 mg/mL) 取样进行 TEM 观察, 结果如图 8 所示. 当良溶剂为 THF/DMF (4/1, V/V) 时, $\text{M-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ 形成了直径约 100 nm 的类似囊泡的空心结构, 而 $\text{M-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{35}$ 则形成了直径在 20 nm 左右的球形胶束, 胶束之间有明显的粘连. 关于粘连聚集体结构的形成, 我们目前还没有更直接的证据说明是由于 TEM 样品制备所致, 还是与聚集体表面的糖基有关, 将通过光散射方法进一步研究.

还研究了 $\text{DiM-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ 和 $\text{DiM-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{35}$

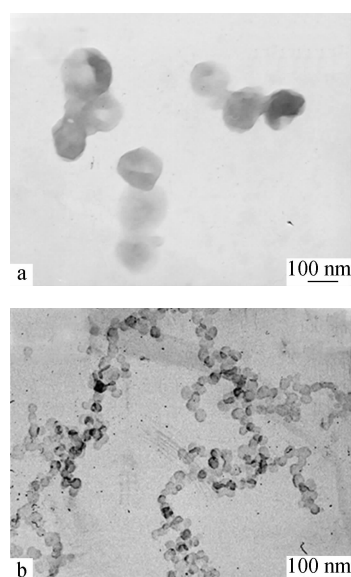


Fig. 8 TEM images of aggregates of $\text{M-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ (a) and $\text{M-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{35}$ (b) in aqueous solution

$(\text{Z}))_{35}$ 的聚集行为, 这 2 种聚合物中含 2 个甘露糖基, 亲水性更强, 但仍不能直接在水中溶解, 所以采用相同的选择性溶剂法制备聚集体. 图 9 是良溶剂为 THF/DMF (4/1, V/V) 时得到的 TEM 图片 (浓度为 0.05 mg/mL), 可以看到, $\text{DiM-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ 和 $\text{DiM-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{35}$ 也分别聚集形成了囊泡和球形胶束结构.

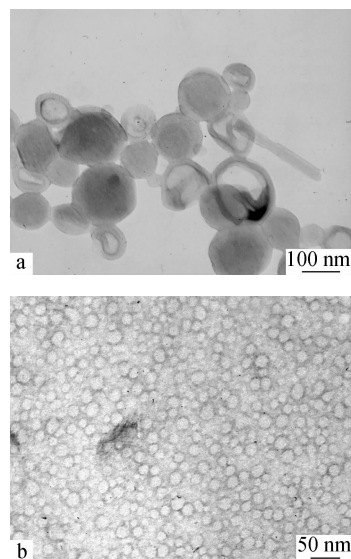


Fig. 9 TEM images of aggregates of $\text{DiM-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{15}$ (a) and $\text{DiM-P}(\text{Lys}(\text{Z}))_{35}$ (b) in aqueous solution

在上述聚合物中, 含糖部分为亲水基团, $\text{P}(\text{Lys}(\text{Z}))$ 为疏水链段, 随其长度增加, 聚合物的疏水性增强, 根据两亲性嵌段聚合物在水溶液中的一般聚集规律, 疏水链段长度越长, 越倾向于

形成囊泡等结构. 但 M-P (Lys-(Z)) 和 DiM-P(Lys(Z)) 的聚集规律却相反, 疏水链短的聚合物更趋向于形成囊泡. 对这种现象, 我们尝试以下初步解释. 我们认为, 这种现象与 P(Lys(Z)) 在某些有机溶剂如 DMF, THF 中能形成 α -螺旋二级结构有关^[27], 螺旋结构的含量与聚赖氨酸的长度有关, 当 P(Lys(Z)) 的分子量较低时, α -螺旋含量相对较低, 它在 DMF 中的尺寸会比排列紧密的螺旋结构的尺寸要大^[28]. 因此, 在 DMF 中, P(Lys(Z))₁₅ 比长链的 P(Lys(Z))₃₅ 占据了更大的体积, 尽管 M-P(Lys(Z))₁₅ 的 $f_{\text{hydrophilic}}$ 比 M-P(Lys(Z))₃₅ 的高, 但它的亲水链段的体积分数 ($V_{\text{hydrophilic}}$) 相对要低一些, 于是样品在水溶液中会倾向生成曲率较小的囊泡结构, 以降低体系的

自由能. 更直接的聚集机理有待进一步研究.

3 结论

本文通过含叠氮基团的一级胺引发赖氨酸 NCA 单体的开环聚合得到了 2 种分子量不同的端基含叠氮基团的聚赖氨酸, 分别与 2 种含炔基的甘露糖衍生物进行点击化学反应得到了 4 种端基含单个甘露糖和双甘露糖的聚赖氨酸. 对这四种聚合物在水溶液中的聚集行为研究表明, 聚赖氨酸链段较短的聚合物主要形成囊泡类聚集体, 而聚赖氨酸链段较长的聚合物主要形成胶束类聚集体, 这可能与长链聚赖氨酸容易形成 α -螺旋结构有关.

REFERENCES

- 1 Herzner H, Reipen T, Schultz M, Kunz H. Chem Rev, 2000, 100: 4495 ~ 4537
- 2 Pratt M R, Bertozzi C R. Chem Soc Rev, 2005, 34: 58 ~ 68
- 3 Tsutsumiuchi K, Aoi K, Okada M. Macromolecules, 1997, 30: 4013 ~ 4017
- 4 Kramer J R, Deming T J. J Am Chem Soc, 2010, 132: 15068 ~ 15071
- 5 Kramer J R, Deming T J. J Am Chem Soc, 2012, 134: 4112 ~ 4115
- 6 Tian Z, Wang M, Zhang A, Feng Z. Polymer, 2008, 49: 446 ~ 454
- 7 Wang Y, Kiick K L. J Am Chem Soc, 2005, 127: 16392 ~ 16394
- 8 Tang H, Zhang D. Biomacromolecules, 2010, 11: 1585 ~ 1592
- 9 Huang J, Habraken G, Audouin F, Heise A. Macromolecules, 2010, 43: 6050 ~ 6057
- 10 Xiao C, Zhao C, He P, Tang Z, Chen X, Jing X. Macromol Rapid Commun, 2010, 31: 991 ~ 997
- 11 Sun J, Schlaad H. Macromolecules, 2010, 43: 4445 ~ 4448
- 12 Krannig K, Schlaad H. J Am Chem Soc, 2012, 134: 18542 ~ 18545
- 13 Sato K, Hada N, Takeda T. Tetrahedron Lett, 2003, 44: 9331 ~ 9335
- 14 Lim Y B, Park S, Lee E, Jeong H, Ryu J H, Lee M S. Biomacromolecules, 2007, 8: 1404 ~ 1408
- 15 Schatz C, Louguet S, Le Meins J F, Lecommandoux S. Angew Chem Int Ed, 2009, 48: 2572 ~ 2575
- 16 Beignet J, Tiernan J, Woo C H, Kariuki B M, Cox L R. J Org Chem, 2004, 69: 6341 ~ 6356
- 17 Daly W H, Poche D. Tetrahedron Lett, 1988, 29: 5859 ~ 5862
- 18 Iyer S S, Anderson A S, Reed S, Swanson B, Schmidt J G. Tetrahedron Lett, 2004, 45: 4285 ~ 4288
- 19 Wang R, Chen G T, Du F S, Li Z C. Colloid Surf B, 2011, 85: 56 ~ 62
- 20 Endo M, Azuma Y, Saga Y, Kuzuya A, Kawai G, Komiyama M. J Org Chem, 1997, 62: 846 ~ 852
- 21 Meyer B, Stuikeprill R. J Org Chem, 1990, 55: 902 ~ 906
- 22 Deming T J. Nature, 1997, 390: 386 ~ 389
- 23 Chen C, Wang Z, Li Z B. Biomacromolecules, 2011, 12: 2859 ~ 2863
- 24 Lu H, Cheng J J. J Am Chem Soc, 2008, 130: 12562 ~ 12563
- 25 Huang C J, Chang F C. Macromolecules, 2008, 41: 7041 ~ 7052
- 26 Sun J, Shi Q, Chen X S, Guo J S, Jing X B. Macromol Chem Phys, 2008, 209: 1129 ~ 1136
- 27 Ishimuro Y, Hamada F, Nakajima A. Macromolecules, 1978, 11: 382 ~ 387
- 28 Miller W G, Flory P J. J Mol Biol, 1966, 15: 298 ~ 314

SYNTHESIS AND AGGREGATION BEHAVIOR OF MANNOSE-TERMINATED POLYLYSINE

Rui Wang, Ning Xu, Fu-sheng Du, Zi-chen Li

(College of Chemistry & Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871)

Abstract Two alkynyl-functionalized mannoses (A-Man and A-DiMan) and 2-(2-(2-azido-ethoxy)-ethoxy)-ethyl amine (N_3 -TEG-NH₂) were synthesized. N_3 -TEG-NH₂ was used to initiate the ring-opening polymerization of *N*-ε-benzyloxycarbonyl-L-lysine *N*-carboxyanhydride (Lys(Z)-NCA) to obtain two azido-terminated polylysines with different degree of polymerization, N_3 -P(Lys(Z))₁₅ and N_3 -P(Lys(Z))₃₅. Click reactions of these two polymers with A-Man and A-DiMan produced four mannose-terminated polylysines, M-P(Lys(Z))₁₅, M-P(Lys(Z))₃₅, DiM-P(Lys(Z))₁₅ and DiM-P(Lys(Z))₃₅. The structure of these polymers was characterized by a range of means including GPC, NMR and FTIR. These polymers belong to amphiphilic diblock copolymers with P(Lys(Z)) as the hydrophobic chain and the mannose-containing moieties as the hydrophilic part, and their aggregation behavior in water were investigated. The polymers were first dissolved in THF/DMF (4/1, V/V), and then water was added slowly to induce the self-assembly of polymers. After removing the organic solvents by dialysis, the morphologies formed were observed by transmission electron microscopy (TEM). TEM results revealed that vesicles were the main morphologies for the two polymers with shorter P(Lys(Z)) chains (M-P(Lys(Z))₁₅ and DiM-P(Lys(Z))₁₅), while the two polymers with longer P(Lys(Z)) chains (M-P(Lys(Z))₃₅ and DiM-P(Lys(Z))₃₅) tended to form micelle-like aggregates. This phenomenon was different from the common self-assembly behavior of amphiphilic diblock copolymers in water, which was attributed to the easy α-helix formation of polymers containing longer P(Lys(Z)) chains.

Keywords Mannose, Polylysine, Glycopeptide, Vesicle, Micelle