

## $\alpha, \beta$ -聚-DL-天冬酰胺衍生物水凝胶的合成及其溶胀性能研究\*

刘振华 王 健 范昌烈 卓仁禧

(武汉大学化学系 武汉 430072)

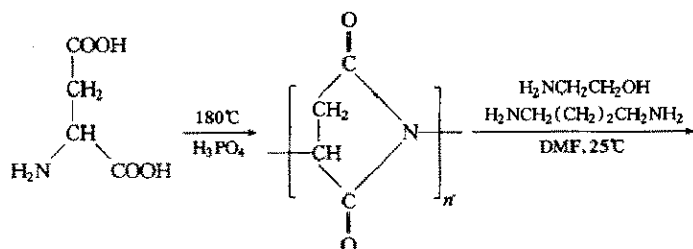
**摘 要** 以 DL-天冬氨酸为单体, 通过缩合聚合反应合成聚-DL-丁二酰亚胺, 然后用不同比例的乙醇胺和丁二胺进行开环和交联, 获得  $\alpha, \beta$ -聚-DL-天冬酰胺衍生物水凝胶. 测定了水凝胶在几种不同溶液中的溶胀比, 结果表明该水凝胶在蒸馏水中的溶胀比为 110~440 倍, 在不同浓度的盐溶液中的溶胀比有不同程度的降低, 在 0.16mol/L 的抗肿瘤药物 5-氟尿嘧啶(5-Fu)水溶液中的溶胀比可达 140 倍. 研究了聚丁二酰亚胺分子量、溶剂用量及交联剂用量等因素对凝胶溶胀性能的影响.

**关键词** 水凝胶, 聚天冬酰胺, 溶胀

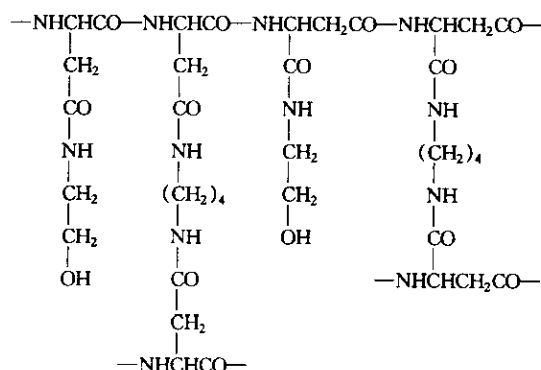
水凝胶在生物、医药等许多领域有着广泛的应用<sup>[1,2]</sup>. 在种类繁多的水凝胶中, 智能性水凝胶、可生物降解的水凝胶是当前研究的热点<sup>[3]</sup>.

鉴于聚氨基酸具有良好的生物相容性和可生物降解的特点. 最近, 姚康德等<sup>[4]</sup>介绍聚(L-谷氨酸- $\gamma$ -苄酯)经氨解生成聚(L-谷氨酸-N-羟丙基酯)水凝胶多肽膜, 并研究其刺激响应功能. Giammona 等<sup>[5]</sup>利用  $\alpha, \beta$  聚天冬氨酰肼以戊二醛进行交联制备  $\alpha, \beta$ -聚天冬氨酰肼水凝胶, 并以胞嘧啶为目标药物, 研究该凝胶的释药性能. Kunioka Massao 等<sup>[6]</sup>利用生物合成的聚( $\gamma$ -谷氨酸)和聚( $\epsilon$ -赖氨酸)经  $\gamma$ -射线照射使之交联制备聚谷氨酸/聚赖氨酸水凝胶. Genis 等<sup>[7]</sup>也利用生物合成的聚( $\gamma$ -谷氨酸)以二卤代烷进行交联, 获得聚( $\gamma$ -谷氨酸)水凝胶.

本工作以 DL-天冬氨酸为单体, 通过缩合聚合反应合成聚-DL-丁二酰亚胺, 然后以不同比例的乙醇胺和丁二胺进行开环并交联, 获得  $\alpha, \beta$ -聚-DL-天冬酰胺衍生物水凝胶. 研究了聚合物的分子量、溶剂用量及交联剂用量等因素对凝胶溶胀性能的影响, 测定了凝胶在几种不同溶液中的溶胀性能. 其合成路线如下所示:



\* 1997-07-30 收稿, 1997-11-06 修稿; 国家自然科学基金资助项目(基金号 29434020)



## 1 实验部分

### 1.1 原料和试剂

DL-天冬氨酸、5-氟尿嘧啶(5-Fu)为市售生化试剂,乙醇胺、丁二胺、DMF 为分析纯试剂.人工尿为含尿素 1.94%、NaCl 10.80%、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  0.11%、 $\text{CaCl}_2$  0.06% 的溶液.

### 1.2 聚-DL-丁二酰亚胺的合成<sup>[8]</sup>

按文献方法,将 12.5g(0.094mol)研细的 DL-天冬氨酸置于 250mL 圆底烧瓶中,加入 6.5g 85%磷酸,充分混匀.180℃ 于旋转蒸发仪上减压反应一定时间,趁热加入 50mL DMF.待产物完全溶解后,加入到盛有 300mL 水的烧杯中,过滤.沉淀水洗至中性.所得产物溶于 50mL DMF,重沉淀,反复两次.100℃ 真空干燥,得产品.不同反应时间所得聚合物( $P_I$ 、 $P_{II}$ 、 $P_{III}$ )的产率、分子量、IR 及  $^1\text{H-NMR}$  图谱数据列入表 1.

Table 1 Polymerization time and the molecular weight of the polymer

| Polymer   | Reaction time<br>(h) | Molecular<br>weight( $\overline{M}_n$ ) <sup>*</sup> | Yields(%) | IR( $\text{cm}^{-1}$ ) | $^1\text{H-NMR}$ |
|-----------|----------------------|------------------------------------------------------|-----------|------------------------|------------------|
| $P_I$     | 1.0                  | 7,000                                                | 95.2      |                        |                  |
| $P_{II}$  | 2.0                  | 11,000                                               | 97.0      |                        |                  |
| $P_{III}$ | 3.0                  | 26,000                                               | 97.2      | 1707, 1770             | 3.2~3.3, 5.2~5.3 |

\* Molecular weight was determined by membrane penetrating method, Solvent: DMF, Temperature: 27℃

### 1.3 $\alpha, \beta$ -聚-DL-天冬酰胺衍生物的合成

将 0.5g(5.15mmol)聚-DL-丁二酰亚胺溶于定量的 DMF 中,加入定量配比的乙醇胺和丁二胺,摇匀,室温( $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ )下放置 12h.所得凝胶用蒸馏水反复浸泡洗涤数次(以除去 DMF 及未反应的乙醇胺和丁二胺),铜网过滤除去游离水,产物于 40℃ 真空干燥至恒重,研磨成粉末.

### 1.4 水凝胶溶胀比的测定

取干燥凝胶粉末(80 目)  $W_0(\text{g})$ ,加入一定量的水或其它溶液,室温下( $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ )放置一定时间,使达到溶胀平衡.铜网过滤除去游离水或其它溶液,得吸液凝胶  $W(\text{g})$ ,按下式计算溶胀比  $Q$ :

$$Q = (W - W_0) / W_0$$

## 2 结果与讨论

### 2.1 关于聚-DL-丁二酰亚胺的合成

在合成聚丁二酰亚胺的反应中,我们研究了反应时间与分子量的关系.从表 1 可以看出,聚合物的分子量随反应时间的延长而增大. IR 图谱(图 1)  $1707\text{cm}^{-1}$  和  $1770\text{cm}^{-1}$  为酰基特征吸收峰,  $^1\text{H-NMR}$  图谱(图 2)  $\delta = 3.20 \sim 3.30$  和  $\delta = 5.20 \sim 5.30$  分别为  $-\text{CH}_2-$  和  $-\text{CH}-$  中质子的化学位移,表明聚合物有预期的化学结构.

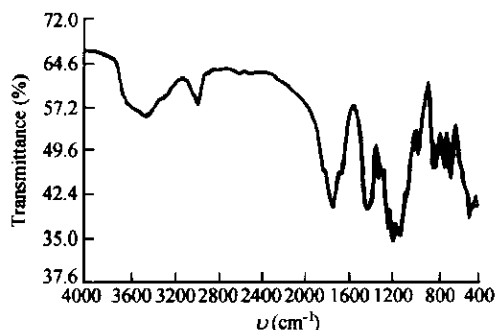


Fig. 1 IR spectrum of  $\text{P}_{\text{II}}$

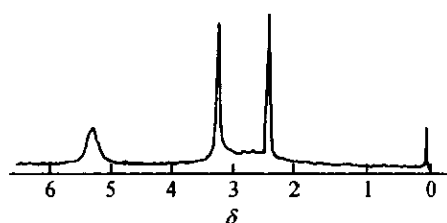


Fig. 2  $^1\text{H-NMR}$  spectrum of  $\text{P}_{\text{II}}$   
(solvent:  $\text{DMSO-d}_6$ )

### 2.2 水凝胶在几种不同溶液中的溶胀性能

表 2 列出了  $\alpha$ ,  $\beta$ -聚-DL-天冬酰胺衍生物水凝胶在蒸馏水及其它几种溶液中的溶胀

Table 2 The swelling ratio of gel in distilled water and several other solutions\*

| Solution | Distilled water | Running water | NaCl solution (9.0g/L) | Synthesized urine | 50 % Ethanol | 5-Fu Solution |
|----------|-----------------|---------------|------------------------|-------------------|--------------|---------------|
| Q        | 330             | 280           | 50                     | 45                | 50           | 140           |

\* Experimental conditions:  $\text{P}_{\text{II}}$  0.50g, DMF 7.5mL, Ethanolamine 0.29g, Butanediamine 0.035g

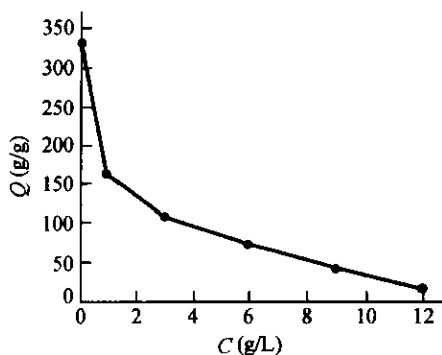


Fig. 3 The effect of the concentration of NaCl solution (C) on the swelling ratio of the gel (Q)

比,由表 2 可见,该凝胶在蒸馏水及自来水中有较大的溶胀比,在电解质溶液中及 50% 乙醇中的溶胀比有显著的降低,说明该非离子型水凝胶具有溶剂组成敏感性.从表 2 的数据可以看出,该水凝胶在 0.16mol/L 的 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 水溶液中有较好的溶胀性能,按浓度计算,1g 凝胶可以包覆 2.0g 5-Fu,可望用作抗肿瘤药物 5-Fu 的缓释材料.

图 3 表示了 NaCl 溶液的浓度与该凝胶(合成条件同表 2 附注)溶胀性能的关系.从图 3 可以看出,NaCl 的浓度对凝胶的溶胀性能有显著的影响.随着 NaCl 浓度的增加,凝胶的溶胀比

迅速减小,当 NaCl 浓度大于 12.0g/L 时,凝胶几乎呈消溶状态.这是因为盐效应使凝胶在水中应扩张的网格收缩,从而降低了与水分子的亲和力<sup>[9]</sup>.

### 2.3 合成凝胶时溶剂用量对凝胶溶胀性能的影响

合成凝胶时,在不同溶剂用量条件下,所得凝胶在蒸馏水中的溶胀比列入表 3.由表 3 可知,凝胶的溶胀比随溶剂用量增加而增大,但凝胶的机械强度相应降低.在该实验条件下,当溶剂用量大于 15mL 时,未能得到凝胶.

Table 3 The swelling ratio of gels prepared with different amount of solvent\*

| DMF(mL) | 5.0 | 7.5 | 10.0 | 12.5  | 15.0             |
|---------|-----|-----|------|-------|------------------|
| Q       | 280 | 330 | 440  | 410** | no gel formation |

\* Experimental conditions: P<sub>II</sub> 0.50g, Ethanolamine 0.29g, Butanediamine 0.035g; \*\* The hydrogel was in runny state

### 2.4 聚丁二酰亚胺分子量对凝胶溶胀性能的影响

表 4 列出了由三种不同分子量的聚丁二酰亚胺(P<sub>I</sub>、P<sub>II</sub>、P<sub>III</sub>)制得的凝胶在蒸馏水中的溶胀比.由表 4 可知,凝胶的溶胀比随分子量的增大而增大.这是由于分子量增加,凝胶网状结构的网眼增大,因而吸水能力增强<sup>[9]</sup>.

Table 4 The swelling ratio of gels prepared with different molecular weight( $\overline{M}_n$ )\*

| $\overline{M}_n$ | 7,000 | 11,000 | 26,000 |
|------------------|-------|--------|--------|
| Q                | 280   | 316    | 330    |

\* Experimental conditions: DMF 7.5ml Ethanolamine 0.29g, Butanediamine 0.035g

### 2.5 交联剂用量对凝胶溶胀性能的影响

Table 5 The swelling ratio of gels prepared with different amount of crosslinking agent\*

| Amount of ethanolamine(g)  | 0.31  | 0.30  | 0.29  | 0.28  | 0.27  |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Amount of butanediamine(g) | 0.010 | 0.020 | 0.035 | 0.050 | 0.064 |
| Q(g/g)                     | 240** | 390   | 330   | 225   | 110   |

\* Experimental conditions were: P<sub>II</sub> 0.50g, DMF 7.5mL; \*\* The hydrogel was in runny state

表 5 列出了不同交联剂用量条件下凝胶的溶胀比.由表 5 可以看出,当乙醇胺和丁二胺的总量(mol 数)一定时,凝胶的溶胀比随丁二胺用量的增加而减小.这主要是因为随着交联剂用量的增大,凝胶交联密度变大,一方面,使网格减小,另一方面橡胶弹性作用增大,因此影响水分子向网格内的渗透,造成吸水能力降低,溶胀比减小<sup>[10]</sup>.

## REFERENCES

- 1 Graham N B. *Chemistry & Industry*, 1990, 15(8):482~486
- 2 Yao Kangde(姚康德), Peng Tao(彭涛), Gao Wei(高伟). *Polymer Bulletin(高分子通报)*, 1994, (2):103~111
- 3 He Qing(何庆), Sheng Jing(盛京). *J Functional Polymer(功能高分子学报)*, 1997, 10(1):118~127
- 4 Yao Kangde(姚康德). *Intelligent Materials(智能材料)*. Tianjin: Tianjin University Press, 1996. 269
- 5 Giammona G, Pitarresi G, Tomarchio V, et al. *J Controlled Release*, 1996, 41(3):195~203
- 6 Kunioka Massao, Choi Hyuk Joon. *J Environ Polym Degrad*, 1996, 4(2):123~129
- 7 Denis G, Kesuo F, Martin S. *J Polym Science, Part A: Polym Chemistry*, 1996, 34(10):2019~2027
- 8 Paolo N, Guido A, Franco B, et al. *J Med Chem*, 1973, 16(8):893~897
- 9 Wang Guojian(王国建), Wang Gongshan(王公善). *Functional Polymer(功能高分子)*. Shanghai: Tongji University Press, 1996. 260~266
- 10 Liu Tingdong(刘廷栋), Liu Jing(刘京). *Polymer Bulletin(高分子通报)*, 1994, (7):181~185

## SYNTHESIS AND SWELLING CHARACTERIZATIONS OF $\alpha$ , $\beta$ -POLY-DL-ASPARAMIDE DERIVATIVE HYDROGEL

LIU Zhenhua, WANG Jian, FAN Changlie, ZHUO Renxi

(*Department of Chemistry, Wuhan University, Wuhan 430072*)

**Abstract** A biodegradable hydrogel based on  $\alpha$ ,  $\beta$ -poly-DL-asparamide was synthesized by polycondensation of DL-aspartic acid and 85% phosphoric acid in vacuity at 180°C, and then by ring-opening reaction with 2-aminoethanol together with crosslinking reaction with 1,4-butanedi-amine. The swelling behavior of the gel in several solutions was investigated. The result shows that the swelling ratio of the gel in distilled water is 110~440, and it decreases differently in different concentration of electrolyte solutions. The swelling ratio in 0.16 mol/L 5-Fu solution can reach 140. Effect of molecular weight of polysuccinimide, amount of solvent and crosslinking agent on the swelling behavior of the gel was also studied.

**Key words** Hydrogel, Polyasparamide, Swelling