

·研究简报·

端叠氮基聚乙二醇的合成与表征*

王晓红 冯增国**

(北京理工大学化工与材料学院 北京 100081)

关键词 聚乙二醇,端硝酸酯基聚乙二醇,端叠氮基聚乙二醇,亲核取代反应,相转移催化反应

叠氮化物不仅具有重要的生理活性,如叠氮核苷(AZT),是目前治疗艾滋病(AIDS)的首选药物^[1,2],而且也具有广泛的反应活性^[3],如可还原成氨基;与炔烃可发生1,3-偶极环加成反应;发生Curtius反应等.通过端叠氮基还原所获得的端氮基聚合物作为高分子载体在多肽液相合成中起着重要的作用^[4,5].然而,目前在由醇类作为起始原料制备叠氮化物的过程中,仍大都采用对甲苯磺酸酯化或卤化,进而再叠氮化的反应^[3].硝酸酯基是一种远未被人们充分认识的离去能力较强的基团,硝酸酯基化合物具有合成反应时间短、产率高、后处理容易等优点,因此,通过端硝酸酯基聚乙二醇(NTPEG)与叠氮化钠反应来制备端叠氮基聚乙二醇(ATPEG)是一个十分有价值的合成方法.

Edgar等^[6]曾报道过低分子量端叠氮基聚乙二醇(ATPEG-400)的合成,是在偶极非质子溶剂N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,通过端硝酸酯基聚乙二醇(NTPEG)与NaN₃进行亲核取代反应得到的.此方法中反应溶剂回收困难,易造成环境污染.相转移催化反应则提供了一条经济、几乎无环境污染的合成有机叠氮化物的有效途径,近年来利用相转移催化来进行叠氮化反应已成为时尚^[7].为了探索端叠氮基聚醚与炔烃发生的1,3-偶极环加成反应,本文采用硝酸混酸在非水介质中硝化不同分子量的聚乙二醇(PEG)得到NTPEG,然后探讨了不同反应条件对叠氮基取代硝酸酯基反应的影响,以及反应物NTPEG本身作为相转移催化剂的可行性.

1 仪器与试剂

Bruker ARX-400 Spectrometer 核磁共振仪, CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标; Heracus CHN-Rapid

元素分析仪; PEKIN-ELMER 2000 FT 型红外光谱仪; Waters 208 凝胶渗透色谱仪, PS 为标准, THF 为淋洗剂. PEG-400、PEG-1000 和 PEG-4000 为日本进口分装; 其余化学药品均为分析纯.

2 端硝酸酯基聚乙二醇(NTPEG)的合成

将98%的硝酸、96%的硫酸及二氯甲烷按重量比1:1:3的比例,依次加入三颈烧瓶中,搅拌并冷却至0~5℃.缓慢滴加PEG(PEG-1000、PEG-4000需溶于二氯甲烷),温度保持在5~10℃,滴加完毕后继续反应1h.反应结束后,将反应混合物到入冰水中,分离出二氯甲烷层,连续地用水、碳酸氢钠水溶液洗涤至中性,无水硫酸镁干燥,过中性氧化铝柱,以氯仿为洗脱剂,除去溶剂后得到硝化产物.

3 端叠氮基聚乙二醇(ATPEG)的合成

3.1 偶极非质子溶剂中叠氮化 将NTPEG(20mmol)、叠氮化钠(80mmol)、DMF 40mL、蒸馏水10mL依次投入三颈烧瓶中,边搅拌加热至90℃反应24h.停止反应后冷却至室温,用100mL二氯甲烷稀释并用100mL的水洗涤3次,除去二氯甲烷后,过中性氧化铝柱,以氯仿为洗脱剂,脱除溶剂后,得到产物.

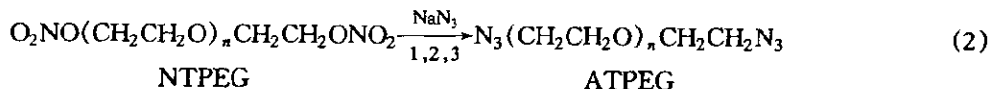
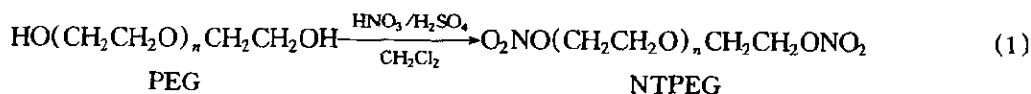
3.2 相转移催化叠氮化 将NTPEG(20mmol)、叠氮化钠(46mmol)、蒸馏水27mL、四丁基溴化铵(150mg)、氢氧化钠(50mg)依次投入三口瓶中,边搅拌加热至96~103℃,反应24h.然后冷却至室温,用20mL×3的二氯甲烷萃取,合并有机层,蒸馏水洗涤3遍,无水硫酸镁干燥,过氧化铝柱,以氯仿为洗脱剂,除去溶剂后得到产物.

3.3 直接叠氮化 将NTPEG(10mmol)、叠氮化钠(21mmol)、蒸馏水15mL、氢氧化钠(50mg)一

同置于三颈烧瓶中,边搅拌加热至 96~103℃,反应 24h.然后冷却至室温,用 20mL×3 的二氯甲烷萃取,合并有机层,蒸馏水洗涤 3 遍,无水硫酸镁干燥,过氧化铝柱,以氯仿为洗脱剂,除去溶剂后得到产物.

4 讨论

先在 CH_2Cl_2 中用硝酸混酸硝化 PEG 得到 NTPEG,再将 NTPEG 与 NaN_3 反应合成出 ATPEG,反应如下所示:

1:DMF/ H_2O 2: $t\text{-Bu}_4\text{NBr}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3: $\text{H}_2\text{O}/\text{NaOH}$

实验分别采用分子量为 400、1000 和 4000 的 PEG,通过上述反应(1)首先合成了 NTPEG,反应

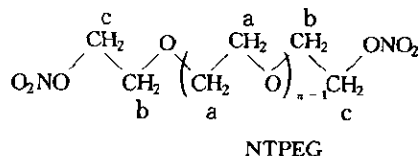
Table 1 Yield, $^1\text{H-NMR}$, FT-IR and elementary analysis data of NTPEG

Compd.	Phase	Yield(%) ^a	Elemental analysis(%)			$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$	IR(cm^{-1} , KBr)
			C	H	N		
NTPEG-400	liquid	75	42.49	6.82	5.51	3.65(t , 24H) 3.80(m , 4H) 4.63(m , 4H)	2876, 1630, 1456, 1352 1281, 1109, 1031, 948 907, 860
NTPEG-1000	wax	71	44.67	7.93	2.53	3.65(t , 76H) 3.79(m , 4H) 4.62(m , 4H)	2885, 1632, 1468, 1359 1344, 1280, 1146, 1108 1061, 963, 947, 906, 843
NTPEG-4000	solid	71	52.49	8.39	0.71	3.65(t , 276H) 3.79(m , 4H) 4.62(m , 4H)	2887, 1630, 1468, 1359 1344, 1281, 1241, 1147 1120, 1061, 1022, 963, 908, 844

^a Passed over a neutral alumina column

从表 1 中可见,当 PEG 硝化后,在 1630cm^{-1} (s)、 1280cm^{-1} (s)附近出现的谱带是 $-\text{ONO}_2$ 的特征吸收峰,原有的羟基吸收峰已完全消失,表明 $-\text{ONO}_2$ 已取代了原来的端羟基.此硝化反应容易进行,后处理方便,且无危险性.

表 1 中 NTPEG $^1\text{H-NMR}$ 的化学位移归属如下:



其中 $\delta = 3.65$ 为 a 的化学位移, $\delta = 3.79 \sim 3.80$ 处为 b 的化学位移, $\delta = 4.62 \sim 4.63$ 处为 c 的化学位移.

为了寻找一条安全、经济、无环境污染的制备端叠氮基聚乙二醇的合成方法,本文研究了 PEG 分子量和相转移催化剂四丁基溴化铵对 NTPEG 与 NaN_3 反应的影响.反应一般是在 96~103℃ 条件下进行,反应时间为 24h.反应中可加入少量 NaOH,目的是及时中和反应过程中产生的 HN_3 . 反应结果与叠氮化物结构表征见表 2 和表 3.

Table 2 Yield and elementary analysis data of ATPEG

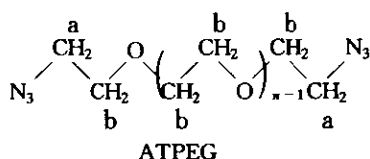
Compd.	Phase	React. Cond.			Yield(%) ^a	Elemental analysis(%)		
		Solvent	Time(h)	T(℃)		C	H	N
ATPEG-400-1	liquid	DMF	24	90	82	45.27	6.90	19.64
ATPEG-400-2	liquid	PTC/ H_2O	24	96~103	79	45.35	7.30	19.31
ATPEG-400-3	liquid	H_2O	24	96~103	80	44.84	7.35	16.96
ATPEG-1000-1	wax	DMF	24	90	75	50.78	8.71	8.55
ATPEG-1000-2	wax	PTC/ H_2O	24	96~103	68	50.62	8.12	8.97
ATPEG-1000-3	wax	H_2O	24	96~103	70	49.76	8.17	8.86
ATPEG-4000-2	solid	PTC/ H_2O	24	96~103	63	53.80	8.83	2.13

^a Passed over a neutral alumina column

Table 3 $^1\text{H-NMR}$ and FT-IR data of ATPEG

Compd.	$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$	IR(cm^{-1} , KBr)
ATPEG-400-1	3.39(t , 4H)	2870, 2105, 1456, 1348, 1300, 1120
	3.67(m , 28H)	1039, 945, 852
ATPEG-400-2	3.39(t , 4H)	2870, 2107, 1453, 1349, 1280, 1115
	3.67(m , 28H)	1038, 945, 852
ATPEG-400-3		2869, 2100, 1630, 1453, 1301, 1281, 1110, 1036, 947, 853
ATPEG-1000-1		2885, 2109, 1467, 1344, 1280, 1104, 964, 842
ATPEG-1000-2	3.39(t , 4H)	2881, 2101, 1467, 1359, 1279, 1146
	3.67(m , 80H)	1112, 1060, 943, 842
ATPEG-1000-3	3.39(t , 4H)	2881, 2098, 1467, 1359, 1279, 1146
	3.67(m , 80H)	1112, 1060, 943, 842
ATPEG-4000-2	3.39(t , 280H)	2887, 2112, 1467, 1360, 1343, 1281
	3.65(m , 4H)	1242, 1149, 1111, 1061, 964, 948, 843

表 3 中 ATPEG $^1\text{H-NMR}$ 的归属如下所示:



其中 $\delta = 3.39$ 处为 a 的化学位移, $\delta = 3.65 \sim 3.67$ 处为 b 的化学位移。

从表 2 和表 3 中可见, ATPEG-400-1 和 ATPEG-400-2 的元素分析数据相近, 红外谱图中 $1630\text{cm}^{-1}(\text{s})$ 处的 $-\text{ONO}_2$ 特征吸谱带消失, 在 2110cm^{-1} 附近出现了 $-\text{N}_3$ 的特征吸收谱带, 由此说明 $-\text{N}_3$ 已完全取代了 $-\text{ONO}_2$ 。而 ATPEG-400-3 的元素分析数据与 ATPEG-400-1 和 ATPEG-400-2 的相差较大, 红外谱图中 $1630\text{cm}^{-1}(\text{s})$ 处的 $-\text{ONO}_2$ 特征吸谱带没有完全消失, N_3 的取代度仅为 84.84%, ATPEG-1000-1、ATPEG-1000-2 和 ATPEG-1000-3 的红外谱图中 $1630\text{cm}^{-1}(\text{s})$ 处谱带消失, 三者的 N 元素分析数据相差不多, 说明 NTPEG-1000 在三种不同的条件下, 亲核反应都可顺利进行。

实验中观察到, 在四丁基溴化铵催化的相转移反应条件下, ATPEG-400、ATPEG-1000 和 ATPEG-4000 都可分别与 NaN_3 进行叠氮化反应得到高取代度 ATPEG; ATPEG-400 和 NTPEG-1000 在 DMF 中也都可与 NaN_3 进行叠氮化反应; 此外在无四丁基溴化铵存在时, NTPEG-1000 可直接在水中进行叠氮化反应, 而 ATPEG-400

反应速度则较慢。出现上述情况的原因归结于 NTPEG 具有的开链冠醚作用。PEG-400 中, 重复单元数为 7, 分子量低, 不能充分绕曲把 Na^+ 包围起来, 开链冠醚的作用不明显。而当 PEG 分子量超过 1000 时, n 值大于 20, 可以充分包绕阳离子, 发挥冠醚作用。

硝化产物和部分叠氮化物的分子量测定结果见表 4。

Table 4 Molecular weight of NTPEG and ATPEG

Compd.	$\bar{M}_n^a$	$\bar{M}_n^b$	$\bar{M}_n^c$	$\bar{M}_w/\bar{M}_n$
NTPEG-400	508	460		
ATPEG-400-1	428	420		
NTPEG-1000	1107	1032	1644	1.09
ATPEG-1000-3	937	992	1509	1.09
NTPEG-4000	3946	3232	4238	1.14
ATPEG-4000-2	3946	3192	3532	1.18

^a Calculated by elemental analysis

^b Calculated by $^1\text{H-NMR}$

^c Determined by GPC(PS, THF)

从表 4 中可知, 无论是硝化反应还是叠氮化反应过程对反应产物的分子量及其分布无影响, 表明在上述硝化和叠氮化条件下, 聚乙二醇分子链不发生降解或解聚等副反应。

通过以上实验寻找到一条安全、经济、无环境污染的制备较高分子量端叠氮基聚乙二醇的合成方法。实验中观察到, 随着 PEG 分子量增加, 本身开链冠醚的作用增强, 其硝化产物可作为相转移催化剂使用, 在水中直接进行叠氮化反应。

REFERENCES

- 1 Robins R H. Chem Eng News, 1986, 64(4): 18~19
- 2 Lin T S, Prusoff W H. J Med Chem, 1978, 21: 109~112
- 3 Eric F V S, Kenneth T. Chem Reviews, 1988, 88(2): 298~368
- 4 Geckeler K E. Adv Polym Sci, 1993, 121: 31~79
- 5 Harris J M. Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications. New York: Plenum Press, 1992
- 6 Edgar R W, Milton B F. J Chem Eng Data, 1982, 27: 472~473
- 7 Malik A A, Manser G E, Carson R P. US Patent, C07D, 5523424. 1996-06-04

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF AZIDO-TERMINATED POLYALKYLENE GLYCOLS

WANG Xiaohong, FENG Zengguo

(School of Chemical Engineering and Materials Science,
Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract Nitrate-terminated polyalkylene glycols were synthesized from nitrating glycols with nitric acid and sulfuric acid in methylene chloride. Then azido-terminated polyalkylene glycols were prepared by a nucleophilic reaction of the nitrate-terminated polyalkylene glycols with sodium azide in different phase transfer catalytic conditions. All synthesized polymers were characterized by ^1H -MNR, FT-IR, GPC and elemental analysis.

Key words Polyalkylene glycol, Nitrate-terminated polyalkylenen glycol, Azido-terminated polyalkylene glycol, Nucleophilic reaction, Phase transfer catalysis