

超支化聚酰胺胺的合成及季胺化修饰

林 希, 吴江渝*

(武汉工程大学材料科学与工程学院, 湖北 武汉 430074)

摘 要:树形聚酰胺胺分子因其良好的生物相容性而在生物方面有广泛应用,但由于合成步骤繁琐,后处理复杂,使得其成本高昂.超支化聚酰胺胺的结构和性能与树形聚酰胺胺有相似之处,由于其合成方法简单,可降低成本,作为树形分子的代替品.本文采用乙二胺和丙烯酸甲酯反应生成 AB_n 预聚物,通过逐步升温使其聚合成有高分子量和高度支化结构的超支化聚酰胺胺,并对其伯胺端基进行修饰,期望合成具有良好抑菌效果的季胺盐.

关键词:超支化聚合物;聚酰胺胺;修饰;季胺盐

中图分类号:O633.4

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2010.11.019

0 引 言

超支化聚合物(Highly branched polymers)是由 Flory^[1]在 1952 年首次提出的,他从理论上预测出由 $AB_x(x \geq 2)$ 型的单体通过缩聚可得到拥有高度支化结构的聚合物而不产生凝胶,同时还对其性质做了推测,但由于当时合成条件的限制,超支化聚合物没有被成功合成出来.直到 1978 年, Vögtle^[2]等合成了第一例拥有高度支化结构的聚合物,这种聚合物当时被称做“分枝花边状分子”,也就是现在的“树形分子”(Dendrimer).20 世纪 80 年代末, Dupont 公司的研究者 Kim 和 Webster 首次用 AB_2 型单体,3,5-二溴苯基硼酸或 3,5-二卤代苯基格里亚试剂,合成超支化聚合物^[3].与树形分子不同的是,支化链的生长过程是随机的,因此即使相同分子量和支化度的超支化分子也具有大量的几何异构体.这类聚合物有三个特点^[4]:(1)单体单元随机支化,DB 小于 1.(2)多分散性,分子量分布宽.(3)三维椭球状立体构造.

在过去的 20 年中,随着人们对超支化聚合物研究的深入,超支化聚酰胺胺—这种具有独特的化学和物理特性的聚合物,引起了人们的广泛关注.聚酰胺胺类大分子的末端含有大量的伯胺基团,这使得这类物质的具有良好的生物相容性,在生物活性方面有广泛的应用,而目前研究比较多的聚酰胺胺类聚合物是树形分子,这类分子具有完美的对称结构,支化度为 1,在抑菌材料,基因转

染^[5]方面有广泛应用.然而合成树形分子每代产物需要纯化,尤其是高代的树形分子,后处理比较复杂,因此成本较高.与树形分子相比,超支化聚酰胺胺的合成方法简单,快捷,可大批量合成,降低成本,因此人们考虑将其作为树形聚酰胺胺的替代品.然而,有关超支化聚酰胺胺(H-PAMAM)的研究并不多,因为很难合成出不同相对分子质量的 H-PAMAM,大部分的产物相对分子质量比较低,相对分子质量分布较宽,而且产物的结构和支化度不容易控制,分子内环化较为严重^[6].但仍有许多学者致力于超支化聚酰胺胺的研究.目前已有研究表明超支化聚酰胺胺作为基因转染材料^[7],制备纳米材料^[8]有较好的效果.

本文采用乙二胺和丙烯酸甲酯反应生成 AB_n 预聚物,通过逐步升温使其聚合成有高分子量和高度支化结构的超支化聚酰胺胺,并对其伯胺端基进行修饰,期望合成具有良好抑菌效果的季胺盐.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

核磁共振波谱使用 Varian Mercury-VX300 型核磁共振仪(美国 Varian Mercury 公司生产)测定(^1H NMR 300 MHz)、FTIR 红外谱仪(美国 Nicolet 公司生产).

乙二胺(国药集团化学试剂有限公司生产,化学纯,用前重蒸)、丙烯酸甲酯(国药集团化学试剂有限公司生产,化学纯,用前重蒸)、甲酸(国药集

收稿日期:2010-06-01

作者简介:林 希(1986-),女,湖北武汉人,硕士研究生.研究方向:超支化聚合物、聚酰胺胺、生物高分子.

指导老师:吴江渝,男,博士.研究方向:生物医用高分子材料的研究与开发.*通信联系人

团化学试剂有限公司生产,分析纯)、甲醛(国药集团化学试剂有限公司生产,分析纯)、碘甲烷(国药集团化学试剂有限公司生产,分析纯)、苄溴(国药集团化学试剂有限公司生产,分析纯)、甲醇(国药集团化学试剂有限公司生产,分析纯)、无水乙醚(上海马陆制药厂生产,分析纯)、蒸馏水。

1.2 超支化聚酰胺胺的合成和修饰

19.89 g 乙二胺溶解于 10 mL 甲醇,缓慢滴加 28.51 g 丙烯酸甲酯,0 ℃ 反应,得到主产物一酯和少量二酯三酯四酯等多元酯。将所得产物通过 60、80、100、120、140 ℃ 的逐步升温,升温过程采用油泵抽真空,抽出小分子甲醇,以提高聚合度,但温度不宜超过 150 ℃ 以上,以免发生交联^[9]。最终得到黄色透明固体,用乙醚多次沉降,而后透析,得到超支化聚酰胺胺。

取 0.5 g 透析过的超支化聚酰胺胺,将其溶解于 5 mL 蒸馏水,缓慢滴加 3.5 g 甲酸与 3.5 g 甲醛,75 ℃ 冷凝回流反应 9 h,旋蒸得到黄色黏液,用乙醚多次沉降,纯化后得到叔胺。

将所得叔胺溶于 5 mL 甲醇,加入 6 g 碘甲烷,避光反应 3 天,将所得产物用甲醇洗涤数次,而后透析,冷冻干燥得到白色固体。若用溴化苄代替碘

甲烷,避光反应 3 天,将所得产物旋蒸后,用二氯甲烷洗涤数次,旋蒸得到白色固体。两种白色固体分别为季铵盐为苄季铵盐。

2 结果与讨论

2.1 反应机理

近年来,对超支化聚酰胺胺的研究有了一定的发展,但合成方法比较单一,即不等活性单体对法^[10],该法采用已经商业化的原料制备末端为氨基或羟基的超支化聚合物,与传统的 AB_n 型单体缩聚的方法相比,该反应不易产生凝胶,可通过调节投料比对聚合物的支化度和分子量进行人为控制,使得超支化聚酰胺胺的合成成本大大降低。从原料的选择上,可分为两类,一类是使用多元胺和 α - β 不饱和羧基化合物丙烯酸甲酯反应;另一类是双烯类单体法,如联苯乙酰胺 N,N-亚甲基双丙烯酸胺等结构中含有双键的单体作为原料,合成超支化聚酰胺胺^[11]。但无论采用哪种单体,首先都要通过调节投料比,使原料发生 Michael 加成而合成预聚体,通过逐步升温,合成具有一定分子量的超支化聚酰胺胺。图 1 为超支化聚酰胺胺的结构。

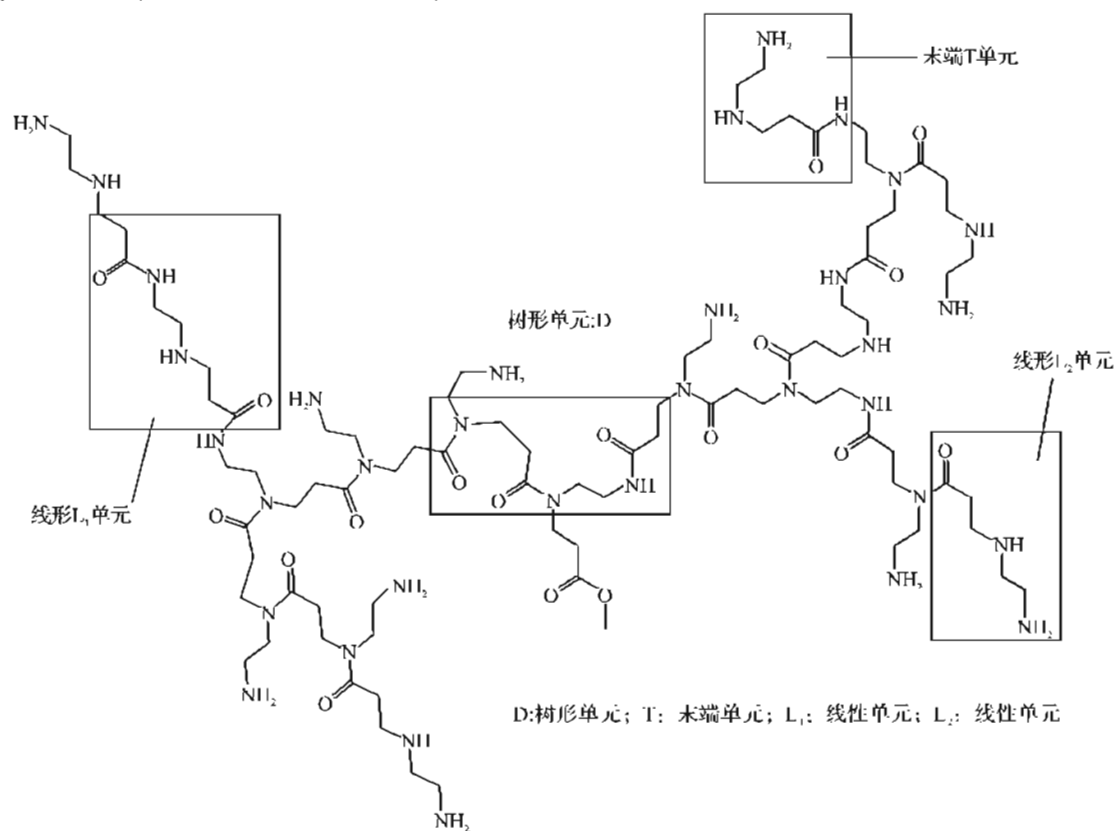


图 1 超支化聚酰胺胺的结构

Fig. 1 The structure of Hyperbranched PAMAM

选用已经商业化的丙烯酸甲酯(AB 型单体)和乙二胺(C_n 型单体)为原料,在低温下,乙二胺

上的活泼氢与丙烯酸甲酯的双键发生 Michael 加成,生成两端分别为伯胺基与酯基的小分子一酯,

生烷基化得到末端为季胺基团超支化产物,而如将碘甲烷用苄溴代替与叔胺产物反应,则可得到末端为苄季胺的季铵盐.图2表达了这一反应过程,图中球体代表聚合物的内部支化单元,球体所接基团代表聚合物的外部端基.

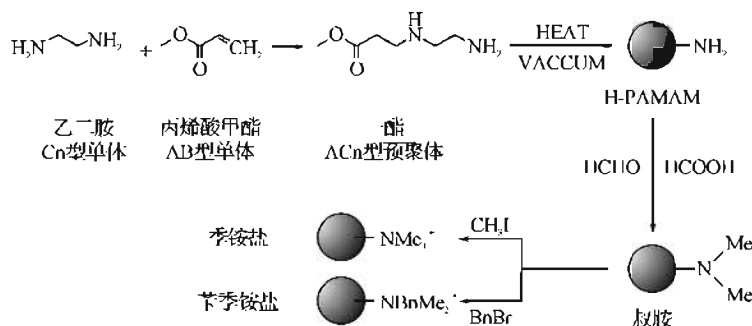


Fig. 2 Synthetic and modification route of Hyperbranched PAMAM

2.3 核磁共振表征

通过 ^1H NMR 的检测结果,可看到从预聚体到拥有伯胺端基的超支化聚酰胺胺,再到叔胺,季铵盐,苄季铵的特征峰的变化。通过末端基团在 ^1H NMR 表征上的特征峰的变化,能清晰的判断产物及反应进程。图 4 是一酯, H-PAMAM, 叔胺化产物, 季铵盐和苄季铵盐的 ^1H NMR 的比较。由于不同产物的溶解性的不同,一酯的溶剂为 CDCl_3 , 而其余的溶剂都是 D_2O 。

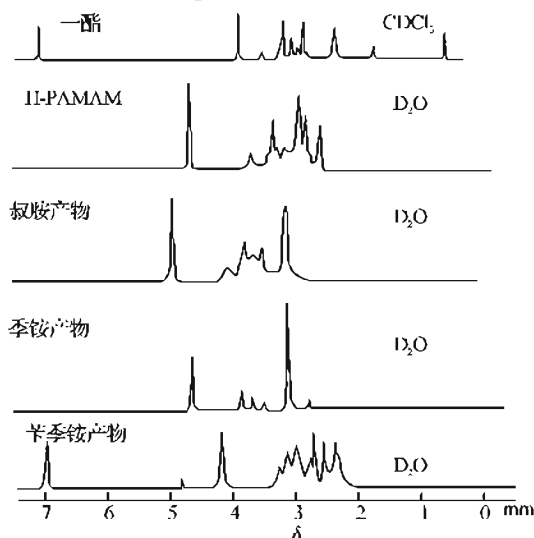


Fig. 4 ^1H NMR spectrum of every step of products

Fig. 3 IR spectrum of every step of products

A: 一酯; B: 超支化聚酰胺胺; C: 叔胺; D: 季铵盐; E: 苄季铵

从的核磁图可看到,季胺产物的季铵盐特征峰更加明显,积分面积也较大,说明大量的伯胺和叔胺基团已完成烷基化反应而变成季铵盐.通过化学位移的变化,可判定产物进行程度.

3 结 语

树形聚酰胺胺分子由于其良好的水溶性和生物相容性,常被用作生物材料,如做基因载体或抑菌药物,超支化聚酰胺胺作为树形聚酰胺胺分子的替代品,在合成上相比于树形分子更为简易,可大大降低合成成本.将合成的超支化聚合物进行季胺化修饰,期望合成拥有良好生物相容性的抑菌材料.

对每步的合成产物做了 IR, ^1H NMR 表征,其结果证明所修饰的产物具有大量的季胺基团,期望所合成和修饰的材料具有一定得抑菌效果.生物材料,要求材料有良好的生物相容性^[12-13],对其生物活性,笔者将进行进一步深入的研究.

参考文献:

[1] Turner S R, Voit B I. The Hyperbranched PAMAM [J]. Polymer News, 1997, 22: 197-201.
[2] Buhleier E, Wehner W, Vögtle F. "Cascade" and "Nonskid-chain-like" syntheses of molecular cavity topologies [J]. Synthesis, 1978, 78: 155-158.
[3] Kim Y H, Webster. Hyperbranched polyphenylenes [J]. Polym, Prepr, 1988, 29(2): 310-311.

[4] 高超. 超支化聚合物的分子设计合成表征及功能化研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2001.
[5] 吴江渝. 新型聚酰胺-胺树形分子的合成、表征和生物活性研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2004.
[6] 杨武利. 超支化聚酰胺胺及其共聚物的合成与性质 [J]. 化学世界, 2005, 62: 57-59.
[7] Jun Chen, Chao Wu, David Oupicky. Bio-reducible hyperbranched poly (amido-amine) s for gene delivery [J]. Biomacromolecules, 2009, 10: 2921-2927.
[8] Youyi Sun, Yaqing Liu, Zhao Guizhe, et al. Effects of hyperbranched poly (amido-amine) s generation number on synthesis of Ag nanoparticles [J]. Polym Res, 2008, 15: 269-273.
[9] 刘翠华. 超支化聚合物的合成及其超分子封装和超分子自组装研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2007.
[10] 曹亮. 超支化聚酰胺胺的合成及功能化应用 [D]. 上海: 上海交通大学, 2005.
[11] Liu Cui-hua, Gao Chao, Yan De-yue. Aliphatic hyperbranched poly (amido-amine) s (PAMAMs): Preparation and Modification [J]. Chem Res Chinese U. 2005, 21(3): 345-354.
[12] 简科. 生物医用高分子材料研究进展 [C] // 中国化学会第 12 届反应性高分子 (离子交换与吸附) 学术研讨会会议论文集. 北京: 中国化学会, 2004: 124-125.
[13] 张幼珠, 吴徽宇, 田保中. 药物丝素膜的性能及在烧伤感染创面上的应用 [J]. 纺织学报, 2001, 22(3): 40-42.

Synthesis and modification of hyperbranched PAMAM

LIN Xi, WU Jiang-yu

(School of Material Science and Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Although dendritic PAMAMs molecules have wide range of application in biological field due to their good biocompatibility, the complex procedure of synthesis and multistep of post treatment lead to high cost. Dendritic PAMAM can be taken place by hyperbranched PAMAM, with simple prepared method and similarities between them. In the article AB_n -type prepolymer can be formed by the reaction of diaminocethane and methyl acrylate, and further polymerization of the prepolymer can generate hyperbranched PAMAM with high molecule weight and hyperbranched architecture under stepwise temperature rise. Finally, modification of primary amine terminal group of the hyperbranched PAMAM can create the quaternary ammonium salt with antibacterial efficacy.

Key words: hyperbranched ploymer; PAMAM; modification; quaternary ammonium salt

本文编辑: 龚晓宁