

新型聚酰胺胺树形分子的合成及表征

吴江渝,徐美英,黄维哲,何紫莹

(武汉工程大学材料科学与工程学院,湖北 武汉 430074)

摘 要:聚酰胺胺(Polyamidoamine, PAMAM)树形分子因其具有独特的结构特点,尤其是分子内部的空腔以及大量的表面官能团,在分子识别试剂、催化剂以及生物医用材料等领域有着广泛的应用.树形分子的柔顺性对其在基因转染和药物输送领域的应用有明显影响,而通过增大树形分子的核结构可以有效提高树形分子的柔顺性.通过过量的乙二胺与丙烯酸甲酯反应制备比乙二胺具有更长结构的化合物.以此化合物为核,通过重复的迈克尔加成和酰胺化反应合成 1 代到 4 代聚酰胺胺树形分子.运用柱层析分离的方法和乙醚沉降法对产物进行分离提纯,并通过红外光谱和核磁共振氢谱对其结构进行表征.红外表征结果证实了每步反应的有效性,而核磁谱图表明合成了带有羰基基团的核单元,并在此基础上制得了目标聚酰胺胺树形分子.该系列产物不但具有聚酰胺胺树形分子的结构特点,而且其内部核单元变大并带有酰胺基团.这种核单元在一定程度上增大了树形分子的柔顺性并改变了核结构的亲水性,有望为树形分子在基因转染和药物输送方面的应用研究提供新的方案.

关键词:聚酰胺胺树形分子;丙烯酸甲酯;乙二胺

中图分类号:O633.4

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1674-2869.2013.05.010

0 引 言

树形分子最早是由 Vogtle 等在 19 世纪 70 年代研究发现^[1],其名字是由古希腊语的“Dendron”得来.1984 年,Tomalia 等合成出第一种超支化聚合物,并将其命名为“星状树形分子”^[2].近年来,由于树形分子具有高度的几何对称性、精确的分子结构、大量的官能团、分子内存在空腔及分子链可控增长等特点,在化学、生物和药物等领域有着广泛的应用^[3-5].

聚酰胺胺(PAMAM)树形分子是第一种合成的商业化的树形分子^[6].PAMAM 树形分子在药物载体、纳米复合材料、催化剂和基因载体^[6-10]等多方面显示出广阔的应用前景.PAMAM 树形分子的大量表面官能团和内部的空腔结构使其与多个分子结合成为可能,因此,PAMAM 树形分子能够对难溶性分子和药物起到增溶的效果^[11-17].然而,由于传统聚酰胺胺树形分子内部核较小,且组成单一,致使内部空腔狭小,从而导致酸性条件下,包覆效果较差.

微波辅助加热合成虽能大大提高反应速率,但无法得到本文所需的内部初始核.于是采用传

统的常温合成方法,用过量的乙二胺与丙烯酸甲酯反应合成初始核,合成出 G0—G4 核链较长并带有羰基基团的聚酰胺胺型树形分子,并对其进行表征.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

试剂:丙烯酸甲酯(国药集团生产,化学纯,使用前重蒸)、乙二胺(国药集团生产,化学纯,使用前重蒸)、甲醇(国药集团生产,化学纯,使用前重蒸)、二氯甲烷(国药集团生产,化学纯,使用前重蒸)、无水乙醚(国药集团生产,化学纯,使用前重蒸)、薄层层析硅胶板(青岛海洋化工厂,试剂级)、石英砂(天津市南开化工厂,分析纯)、柱层层析硅胶(青岛海洋化工厂,试剂级).

仪器:RE-52 型旋转蒸发器(上海市嘉鹏科技有限公司)、85-2 型恒温磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司)、2XZ-4 型旋片式真空泵(临海市谭氏真空设备有限公司)、JA3003N 电子天平(上海精密科学仪器有限公司天平仪器厂)、循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司)、Nicolet 6700 型傅里叶红外光谱仪(美国 Thermo Electron

收稿日期:2013-01-14

基金项目:国家自然科学基金(No. 51003081)

作者简介:吴江渝(1977-),男,广东电白人,教授,博士.研究方向:树形分子合成及应用,丙烯酸系聚合物合成及应用,纳米材料制备.

公司)、Agilent 400MR 型核磁共振波谱仪(美国 Agilent 公司)。

1.2 合成方法

首先通过酰胺化反应合成初始核,然后采用

传统的发散法,通过反复的迈克尔加成反应和酰胺化反应合成不同代数的聚酰胺胺树形分子,合成路径如图 1。合成步骤为:

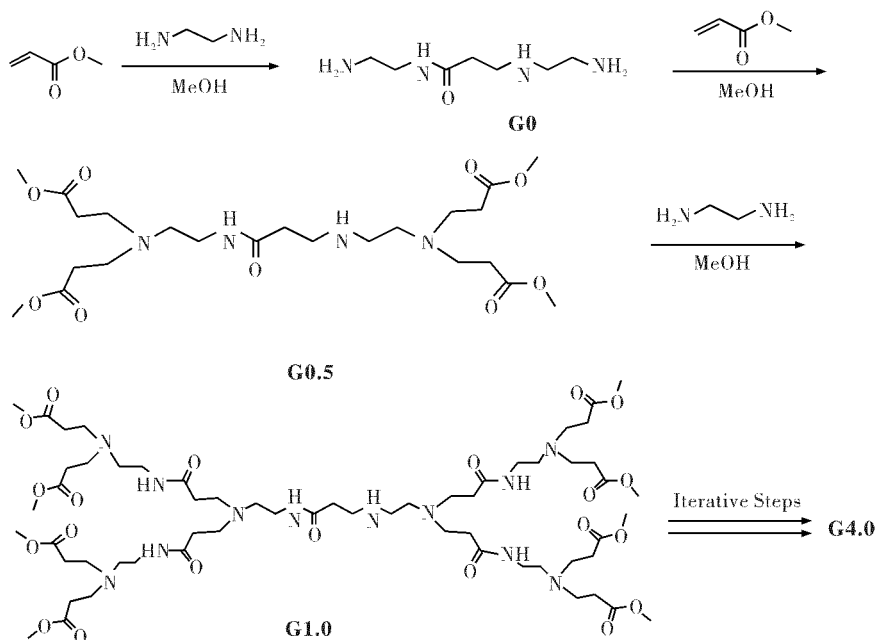


图 1 核单元及树形分子合成

Fig. 1 Synthesis of the core unit and related PAMAM dendrimers

a. 核(G0)的合成. 将过量的乙二胺溶于5 mL 甲醇中,搅拌状态下加入适量的丙烯酸甲酯,常温条件下反应 36 h,旋蒸出甲醇和部分乙二胺,150 mL 乙醚沉降 3 次,并用油泵减压抽出残余乙二胺,得到淡黄色油状液体,产率为 90%。

b. G0.5-PAMAM 的合成. 取 3.6 mL 丙烯酸甲酯溶于 5 mL 甲醇中,室温搅拌下加入溶于 2 mL 甲醇的二胺 230 mg,反应 24 h. 利用甲醇:二氯甲烷(体积比)=1:10 为展开剂,经 TLC 检验反应物反应完全,并用淋洗剂为甲醇:二氯甲烷(体积比)=1:40 进行柱层析分离,得到淡黄色油状液体 G0.5-PAMAM,产率为 72%。

c. G1-PAMAM 的合成. 过量的乙二胺溶于 3 mL 甲醇中,搅拌均匀,将 451 mg 的 G0.5-PAMAM 溶于 2 mL 甲醇中,逐滴滴加到过量的乙二胺溶液中,常温搅拌 36 h. 判断反应完全后,旋蒸出甲醇和部分乙二胺,200 mL 乙醚沉降 3 次,油泵减压抽出残余乙二胺,得到黄色油状液体,产率为 68%。

d. 重复上述步骤,即得到高代的 PAMAM 树形分子。

2 结果与讨论

2.1 红外表征及分析

采用涂膜法测定各步反应的红外图谱,如图 2 为满代产物的红外表征,图 3 为半代产物的红外表征. 据分析可知,1 560 cm^{-1} 附近为酰胺羰基的 N—H 和 C—N 的弯曲振动吸收峰,羰基伸缩振动的特征吸收峰在 1 733 cm^{-1} 附近,在 2 943 cm^{-1} 附近为亚甲基的 C—H 伸缩吸收峰,1 477 ~ 1 482 cm^{-1} 处为亚甲基的 C—H 的弯曲振动吸收峰. 酰胺羰基中—CO—伸缩振动吸收峰在 1 634 ~ 1 650 cm^{-1} 附近. 这些都定性的说明了各步产物中主要特征基团的存在. 红外吸收峰的位置与强度反映了分子结构的特点,从而对产物结构得到了进一步的证实。

2.2 核磁表征及分析

经过分离提纯得到的产物进行 ^1H NMR 表征,满代产物的核磁表征如图 4,半代产物的核磁表征如图 5. 其中图 4 中化合物的溶剂为重水,图 5 中化合物的溶剂为氘仿. ^1H NMR 图中氢原子在分子中的化学环境不同,而显示出不同的吸收

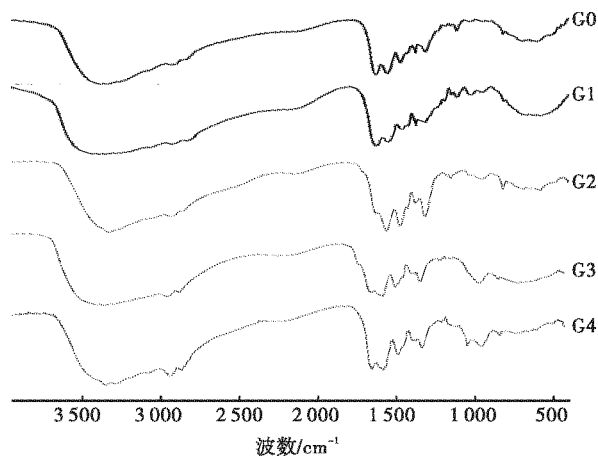


图2 满代产物的红外表征

Fig. 2 IR spectrum full-generation products

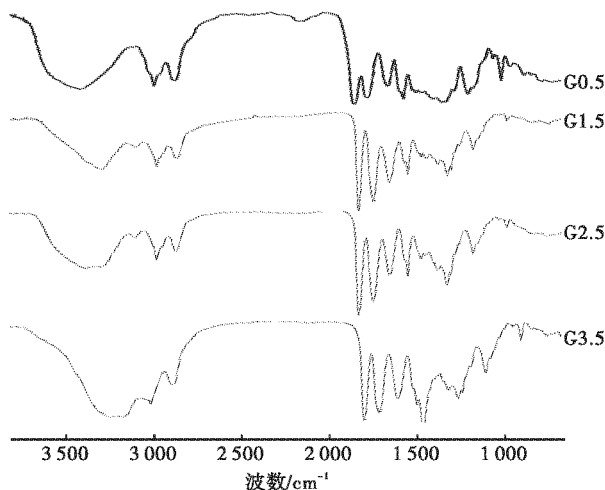


图3 半代产物的红外表征

Fig. 3 IR spectrum of half-generation products

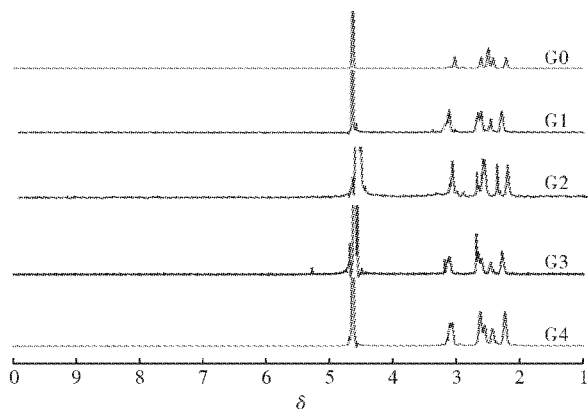


图4 满代产物的核磁谱图

Fig. 4 ^1H NMR spectrum of full-generation products. 文中以不同化学位移范围作为参照,将各吸收峰的积分面积比与理论个数比进行比较.各产物的核磁数据统计如表1,满代产物的氢核磁数据和表2半代各产物的氢核磁数据.例如G0的核磁谱图,不同化学范围的理论氢原子个数比为1:4:1,核磁谱图中的积分面积比为1.00:3.86:1.00,两者比值较接近,可证明为目标产

物.再如G1.5,图中的不同化学范围内氢原子理论个数比为14:19:5:8,而核磁图中的各峰面积比为2.64:3.89:1.04:2.13,两者比值极其相似,说明所得产物为我们所需.

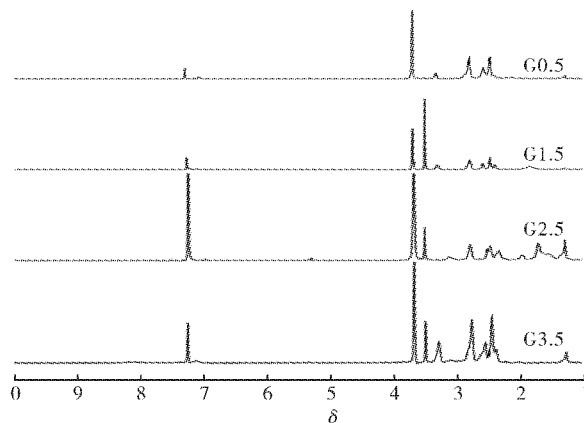


图5 半满代产物的核磁谱图

Fig. 5 ^1H NMR spectrum of half-generation

表1 满代产物的氢核磁数据

Table 1 The data of ^1H NMR of full-generation products

化合物	不同化学位移范围的理论 氢原子个数比(2.0~2.5: 2.5~3.0:3.0~4.0)	核磁谱图中 积分面积比
G0	1:4:1	1.00:3.86:1.00
G1	6:11:5	2.00:4.55:1.96
G2	13:27:13	1.35:2.26:1.35
G3	30:59:29	1.38:3.42:1.23
G4	62:123:62	2.05:4.09:2.03

表2 半代各产物的氢核磁数据

Table 2 The data of ^1H NMR of half-generation products

化合物	不同化学位移范围的 理论氢原子个数比 (2.0~2.5:2.5~3.0: 3.0~3.5:3.5~4.0)	核磁谱图中 积分面积比
G0.5	6:7:1:4	6.53:8.47:1.00:5.30
G1.5	14:19:5:8	2.64:3.89:1.04:2.13
G2.5	30:43:13:16	3.18:3.44:1.00:1.75
G3.5	61:90:29:32	2.16:3.23:1.00:1.35

3 结 语

本文突破常规的加成路线,从过量的乙二胺与丙烯酸甲酯的反应出发,经过传统的迈克尔加成和酰胺化反应得到G0—G4的核内带有羰基的聚酰胺胺型树形分子.该化合物不但具有聚酰胺胺树形分子的独特结构,其核链长于传统的乙二胺核,而且核内的官能团更加多样,不仅仅局限于

碳链结构,出现了羰基基团.近年来,树形分子的研究趋向于表面基团的修饰及内部中心核的改变,本文中的树形分子的内部中心核的改变以及核链变长导致的分子内空腔增大,为树形分子作为药物载体的研究提供更多的参考.

致谢

感谢国家自然科学基金委员会对本研究的资助.

参考文献:

- [1] Buhleier E, Wehner W, Vogtle F. Cascade and Nonskid-chain-like syntheses of molecular cavity topologies[J]. *Synthesis*, 1978,78(2): 155-158.
- [2] Tomalia D A, Baker H, Dewald J, et al. A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules[J]. *Polymer J*, 1985, 17(1): 117-132.
- [3] Tomalia D A, Naylor A M, Goddard W A. Starburst dendrimers: molecular-level control of size, shape, surface chemistry, topology, and flexibility from atoms to macroscopic matter[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1990, 29(2): 138-175.
- [4] Gillies E R, Frechet J M J. Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery [J]. *Drug Discovery Today*, 2005, 10(1): 35-37.
- [5] Boas U, Heegaard P M H. Dendrimers in drug research[J]. *Chem Soc Rev*, 2004, 33(1):43-63.
- [6] 叶玲,张锦南,周玉兰,等. PAMAM 树状大分子对烟酸增溶效果的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2002, 23(1):17.
Ye Ling, Zhang Jin-lan, Zhou Yu-lan, et al. Solubility enhancement of nicotinic acid in PAMAM dendrimers [J]. *Journal of capital university of medical sciences*. 2002,23(1):17. (in Chinese)
- [7] 周贵忠,谭惠民,罗运军,等. 一种稠油原油污水处理破乳剂的合成及性能研究[J]. *工业用水与废水*, 2004,35(2):79-81.
Zhou Guizhong, Tan Huimin, Luo Yunjun, et al. Synthesis of a demulsifier for dense oil-polluted water and study of its characteristics[J]. *Industrial Water & wastewater*. 2004, 35 (2): 79-81. (in Chinese)
- [8] 李国平,罗运军,谭惠民. 以树形分子为模板制备银纳米颗粒[J]. *化学学报*, 2004,62(12):1158-1161.
Li Guoping, Luo Yunjun, Tan Huimin. Preparation of Silver Nanoparticles Using Dendrimer as Template [J]. *Acta Chimica Sinica*, 2004, 62(12):1158-1161. (in Chinese)
- [9] Lei Ziqiang, Yang Zhiwang, Han Qiaorong, et al. Oxidation of cyclohexene catalyzed by PAMAM-SAM Dend-rimers[J]. *Chinese Chem Lett*, 2002, 13(6):491-494.
- [10] 叶玲,顾微,周玉兰. 生物材料聚酰胺-胺树状大分子在医学领域研究进展[J]. *高分子通报*, 2002, 4: 1-5.
Ye Ling, Gu Wei, Zhou Yulan. Applications of Bio-material Polyamidoamine Dendrimers in Medicine [J]. *Polymer bulletin*, 2002, 4:1-5. (in Chinese)
- [11] Milhem O M, Myles C, McKeown N B, et al. Polyamidoamine Star-burst dendrimers as solubility enhancers[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000,197: 239-241.
- [12] Bharathi Devarakonda, Ronald A Hill, Melgardt Mde Villiers. The effect of PAMAM dendrimer gene-rationsize and surface functional group on the aque-ous solubility of nifedipine[J]. *International Journal of Pharma-ceutics*. 2004, 284:133-140.
- [13] Cheng Yiyun, Xu Tongwen, Fu Rongqiang. Poly-amidoamine dendrimers used as solubility enhancers of keto-profen [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 40:1390-1393.
- [14] Cheng Yiyun, Xu Tongwen. Dendrimers as Potential Drug Carriers. Part I. Solubilization of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Presence of Polyamidoamine Dendrimers[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 40:1188-1192.
- [15] Cheng Yiyun, Xu Tongwen. Solubility of nicotinic acid in Polyamidoamine dendrimer solutions [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 40:1384-1389.
- [16] Ma Minglu, Cheng Yiyun. Evaluation of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as drug carriers of anti-bacterial drugs using sulfamethoxazole (SMZ) as a model drug[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 42: 93-98.
- [17] Cheng Yiyun, Li Mingzhong, Xu Tongwen. Potential of poly(amidoamine) dendrimers as drug carriers of camptothecin based on encapsulation studies [J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 43:1791-1795.

Synthesis and characterization of new type of polyamidoamine dendrimer

WU Jiang-yu, XU Mei-ying, HUANG Wei-zhe, HE Zi-ying

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

Abstract: Polyamidoamine (PAMAM) dendrimers are used in molecular recognition agents, catalysts, and biomedical materials for their unique structural features, such as the cavities inside the molecule and a large number of functional groups on the surface. The flexibility of dendrimer molecules exhibits obvious effect on gene transfer and drug delivery. The increase of the core size of the dendrimer efficiently improves its flexibility. By reaction of methyl acrylate with excess ethylenediamine, a compound was synthesized, which has longer molecular structure than ethylenediamine, and the related G1-G4 PAMAM dendrimers were prepared using the compound, through iterative Michael addition and amidation reaction. The products were purified using column chromatography and ether-involved sedimentation, and characterized by fourier transform infrared spectroscopy(FT-IR) and proton nuclear magnetic resonance spectra(^1H NMR) spectra. The FT-IR results validate the synthetic procedure, and the ^1H NMR spectra confirms the structure of desired core unit and the PAMAM dendrimers. These synthetic compounds not only possess the structural properties of traditional PAMAM dendrimer, but also have a lager core unit with an amide group. This kind of desired core unit increases the flexibility of dendrimer molecule and improves the hydrophilicity of the core section, and may provide reference to dendrimer on gene transfer and drug delivery.

Key words: polyamidoamine; dendrimer; core unit; flexibility.

本文编辑:龚晓宁