



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105837741 B

(45)授权公告日 2018.01.02

(21)申请号 201610315273.4
 (22)申请日 2016.05.14
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 105837741 A
 (43)申请公布日 2016.08.10
 (73)专利权人 上海大学
 地址 200444 上海市宝山区上大路99号
 (72)发明人 张阿方 赵鑫 张修强 孙豪
 刘坤
 (74)专利代理机构 上海上大专利事务所(普通合伙) 31205
 代理人 顾勇华
 (51)Int.Cl.
 C08F 220/36(2006.01)
 C08F 220/34(2006.01)
 (56)对比文件
 CN 102718979 A,2012.10.10,实施例1,说明书第3段.
 US 2014024776 A1,2014.01.23,全文.

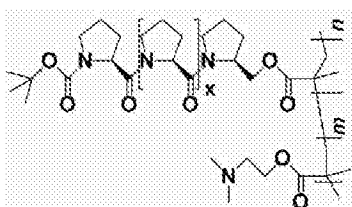
US 2005131201 A1,2005.06.16,全文.
 US 2006194053 A1,2006.08.31,全文.
 US 2009232871 A1,2009.09.17,全文.
 CN 101693755 A,2010.04.14,全文.
 CN 102010491 A,2011.04.13,全文.
 CN 102040711 A,2011.05.04,全文.
 CN 102250278 A,2011.11.23,全文.
 CN 102603982 A,2012.07.25,全文.
 CN 103232561 A,2013.08.07,全文.
 CN 103275253 A,2013.09.04,全文.
 CN 103275254 A,2013.09.04,全文.
 CN 103861112 A,2014.06.18,全文.
 Feng Chen et al. "Thermoresponsive oligoprolines".《Soft Matter》.2012,第8卷(第18期),第4869-4872页. (续)

审查员 肖常磊

权利要求书1页 说明书3页 附图3页

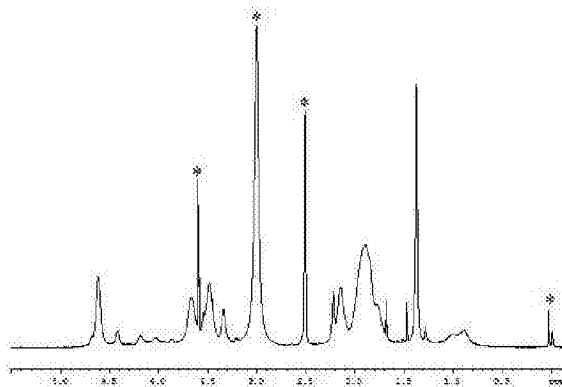
(54)发明名称
 寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯/二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物及其制备方法

(57)摘要
 本发明涉及一类具有双亲性质的寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯与二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物及其制备方法。该共聚物以甲基丙烯酸酯为主链,寡聚脯氨酸和二甲氨乙基为侧链的无规共聚物,其结构式为:



其中,x=0~14,m=50~1000,n=50~1000,且m:n=1:(0.1~10)。该类共聚物在水中由于其双亲性质而发生自组装,且组装尺寸随pH变化而改变。该发明利用无规共聚得到双亲聚合物,合成方法

简单;该发明利用二甲氨乙基甲基丙烯酸酯对pH和温度的响应性以及寡聚脯氨酸特殊的手性螺旋特征和生物相容性,制备新型双亲无规共聚物,在基础研究和新材料开发,特别是药物可控释放领域具有重要意义。



CN 105837741 B

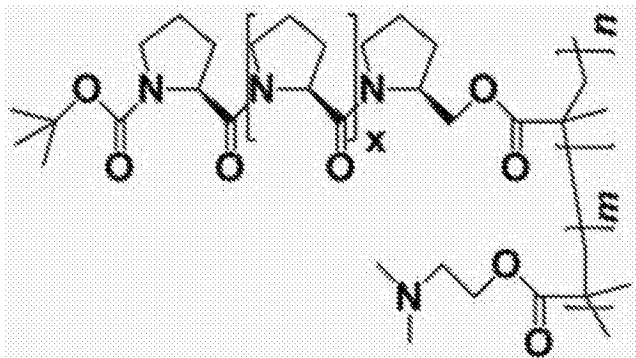
[接上页]

(56)对比文件

Afang Zhang et al. "High Stability of the Polyproline II Helix in Polypeptide Bottlebrushes".《Chemistry - A European Journal》.2008,第14卷(第29期),第8939-8946页.

Wen Li et al. "Doubly dendronized chiral polymers showing thermoresponsive properties".《Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry》.2013,第51卷(第23期),第5143-5152页.

1. 一种寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯/二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物,其特征在于该共聚物以甲基丙烯酸酯为主链,寡聚脯氨酸和二甲氨乙基为侧链的无规共聚物,其结构式为:



其中, $x=0\sim 14$, $m=50\sim 1000$, $n=50\sim 1000$,且 $m:n=1:(0.1\sim 10)$ 。

2. 一种制备根据权利要求1所述的寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯/二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物的方法,其特征在于该方法的具体步骤为:将寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯单体A和二甲氨乙基甲基丙烯酸酯单体B溶于二甲亚砜中,加入偶氮二异丁腈AIBN,在 $60\sim 80^{\circ}\text{C}$,在惰性气氛下搅拌反应1~3天;用二氯甲烷稀释反应液,在乙醚中沉淀,沉淀物再经分离纯化即得到所述共聚物;其中单体A和单体B的摩尔比为 $0.05\sim 20$,单体A和单体B在二甲亚砜中的总浓度为 $0.2\sim 3\text{g/mL}$,单体与偶氮二异丁腈的摩尔比: $20\sim 1000:1$ 。

寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯/二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种双亲无规共聚物及其制备方法,特别是一种具有双亲性质的寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯/二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物及其制备方法。

背景技术

[0002] 双亲共聚物一般指具有亲疏水性差异的基团有序或无序地排列在聚合物链上从而使聚合物在溶液中因不同基团的溶剂化程度的差异表现出双亲性的聚合物。双亲聚合物,尤其是水溶性的双亲聚合物,由于其能在水中形成不同尺寸和形状的组装体,因而在药物可控释放等多个领域有着潜在应用。近年来,对于双亲聚合物的研究大多集中在嵌段共聚物上,但因其合成相对困难,因而规模化受限。无规共聚物合成简单,单体组成更丰富,较之嵌段共聚物更具应用价值。在双亲共聚物的单体选择上,目前更多工作选取的是亲疏水性差异较大的单体,此类共聚物双亲性表现显著,容易在水中得到特定的组装形貌。选用同样亲水且亲疏水性差异不大的两种单体进行聚合得到具有双亲性的聚合物则需要对结构更精妙的把握。然而,相比前类共聚物,该类共聚物在水中的组装体对环境变化的响应更为灵敏,因而在智能响应性材料领域,如药物靶向释放上,更具应用潜力。

[0003] 胶原蛋白是人体中含量最为丰富的结构蛋白之一,广泛存在于皮肤、骨骼及细胞外基质中。胶原蛋白含有除色氨酸和半胱氨酸外的18种氨基酸,其中甘氨酸占30%,脯氨酸和羟脯氨酸共占25%。其具有特征的三螺旋结构,其中每条链分别采取左手II型聚脯氨酸螺旋构象(PPII)。这种特殊的超螺旋结构与其高含量的脯氨酸有着密切的关系。因此研究脯氨酸多肽构象的工作有着重要的价值。脯氨酸多肽在生理环境中采取左手的PPII构象,而在其它一些条件下则采取右手的PPI构象。脯氨酸多肽的两种构象可以在不同条件下发生相互切换。将脯氨酸多肽引入到双亲共聚物中,结合了脯氨酸多肽的可变二次有序构象和生物相容性以及双亲共聚物的自组装两方面的优势,在超分子聚集组装、生物功能材料以及纳米尺度催化材料等领域有着重要的研究价值和应用前景。

发明内容

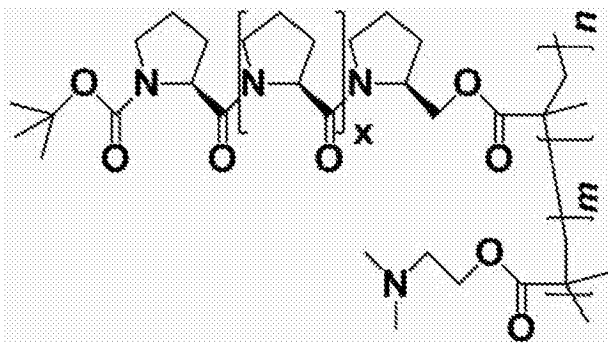
[0004] 本发明的目的之一在于一种具有双亲性质的寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯与二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物。该共聚物能在水中发生自组装,形成纳米尺度的组装体,从而在医药学领域尤其是控制药物释放有潜在的应用价值。

[0005] 本发明的目的之二在于提供该共聚物的制备方法。

[0006] 为达到上述目的,本发明采用如下技术方案:

[0007] 一类寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯/二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物,其特征在于该共聚物以甲基丙烯酸酯为主链,寡聚脯氨酸和二甲氨乙基为侧链的无规共聚物,其结构式为:

[0008]



[0009] 其中, $x=0\sim 14$, $m=50\sim 1000$, $n=50\sim 1000$, 且 $m:n=1:(0.1\sim 10)$ 。

[0010] 一种制备上述的寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯/二甲氨乙基甲基丙烯酸酯共聚物的方法, 其特征在于该方法的具体步骤为: 将寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯单体A和二甲氨乙基甲基丙烯酸酯单体B溶于二甲亚砜中, 加入偶氮二异丁腈AIBN, 在 $60\sim 80^{\circ}\text{C}$, 在惰性气氛下搅拌反应1~3天; 用二氯甲烷稀释反应液, 在乙醚中沉淀, 沉淀物再经分离纯化即得到所述共聚物; 其中单体A和单体B的摩尔比为 $0.05\sim 20$, 单体A和单体B在二甲亚砜中的总浓度为 $0.2\sim 3\text{g/mL}$, 单体与偶氮二异丁腈的摩尔比: $20\sim 1000:1$ 。

[0011] 寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯的制备方法参照郑州大学博士论文“结构规整的大尺度聚合物的合成与表征”。

[0012] 本发明通过两种单体的无规自由基聚合, 通过控制合适的共聚比, 可以得到具有双亲性质的共聚物; 该共聚物, 兼具脯氨酸多肽的可变二次有序构象和生物相容性以及双亲共聚物的自组装两方面的优势, 在药物控制释放、智能材料等领域具有应用前景。

附图说明

[0013] 图1. 当 $x=6$, $m:n=4:6$ 时的聚合物P1在氘代二氯亚砜中的核磁氢谱。证明得到了目标产物, 通过比较 $4.0\sim 4.1$ 的峰与 $1.3\sim 1.4$ 的峰的积分比可知 $m:n=4:6$ 。

[0014] 图2. 聚合物P1在DMF为流动相, PMMA为表样的凝胶渗透色谱截留时间曲线, 在图后的表格中列出了与该结果对应的数均分子量和分子量分布等信息。证明目标聚合物的数均分子量为6.4万, 分子量的多分散系数为1.4。

[0015] 图3. 聚合物P1的水溶液, 20°C 下的圆二色光谱曲线。呈现了典型的PPII手性构象的典型谱图。

[0016] 图4. 聚合物P1不同pH的水溶液 ($\text{pH}=1.00$, 蓝; $\text{pH}=7.00$, 绿; $\text{pH}=9.18$, 红), 25°C 下, 通过动态光散射仪测得的流体力学半径分布。证明目标聚合物在水中发生自组装, 且聚集体尺寸随pH值变化而变化。

[0017] 图5. 聚合物P1的原子力显微镜图像。证明目标聚合物在中性水中聚集得到球型胶束。

具体实施方式

[0018] 实施例1: 以当 $x=6$, $m:n=4:6$ 为例, 本发明的优选实施例详述如下:

[0019] 将脯氨酸八肽甲基丙烯酸酯 (285mg , 0.300mmol) 和二甲氨乙基甲基丙烯酸酯 (31.4mg , 0.200mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (0.1mL) 和三氟乙醇 (0.1mL) 混合溶剂中, 加入偶氮二异丁腈AIBN (2mg , 0.01mmol), 60°C 至 80°C , 在惰性气氛下搅拌1~3天; 用二氯甲

烷稀释反应液,在乙醚中沉淀,沉淀物再经分离纯化即得到所述共聚物。

[0020] 当结构式中 $x \neq 6$ 或 $m:n \neq 4:6$ 时,此类聚合物的合成方法参照实施例1本发明合成的聚合物结构、分子量、二次有序构象及组装体流体力学半径分别经过核磁氢谱、凝胶渗透色谱、圆二色光谱和动态光散射的手段进行表征。

[0021] 本发明所得聚合物,在结构上首次将具有潜在温敏性(均聚物有温度敏感性)和pH响应性的单体二甲氨乙基甲基丙烯酸酯与具有构象转变特征的寡聚脯氨酸甲基丙烯酸酯单体进行共聚,得到生物相容性的双亲共聚物,该共聚物在特定共聚比范围内具有温敏性,该共聚物可以在水相可以发生自组装得到纳米尺寸的聚集体,该共聚物可以在不同pH水溶液中发生聚集和解聚集,表现出对pH值的响应性。

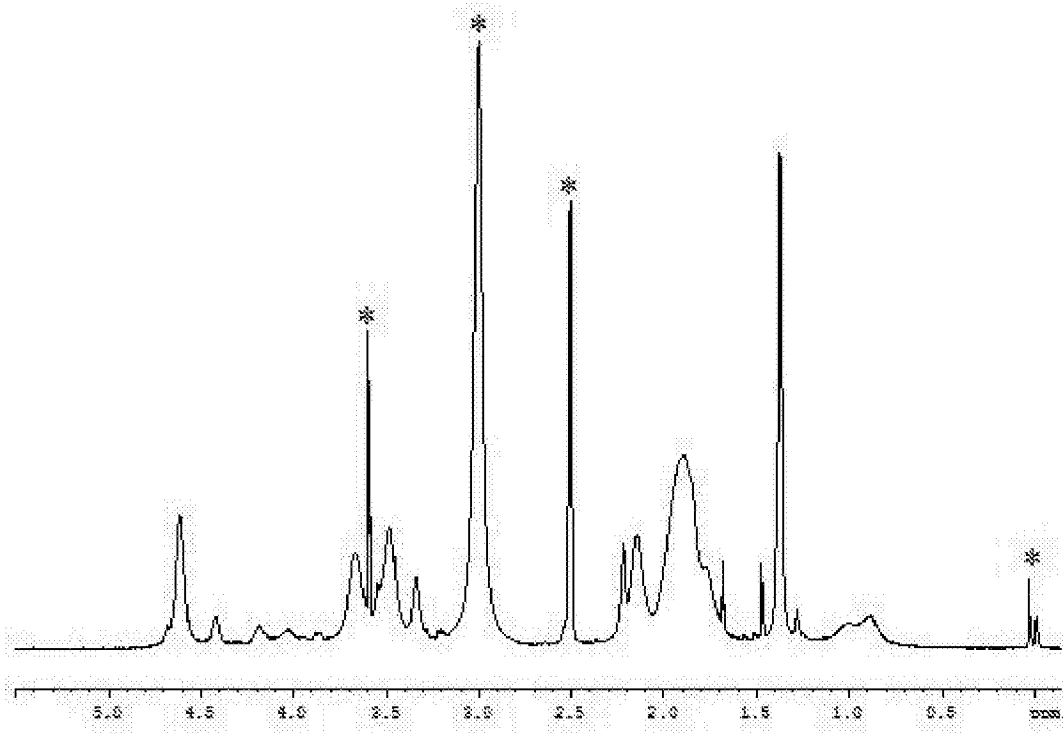
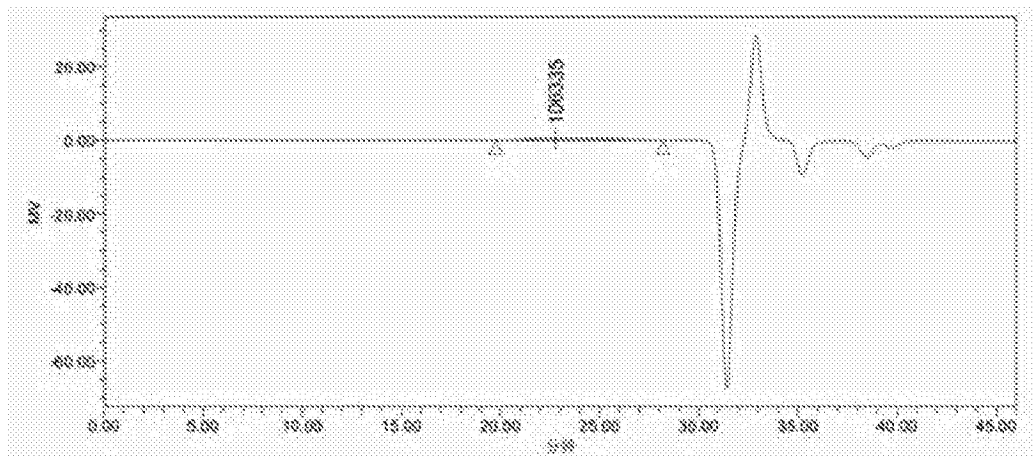


图1



分布名	Mn (道尔顿)	Mw (道尔顿)	MP	Mz (道尔顿)	Mz+1 (道尔顿)	多分散性	MW 标记 1 (道尔顿)	MW 标记 2 (道尔顿)
1	64126	91226	106335	122212	154334	1.422603		

图2

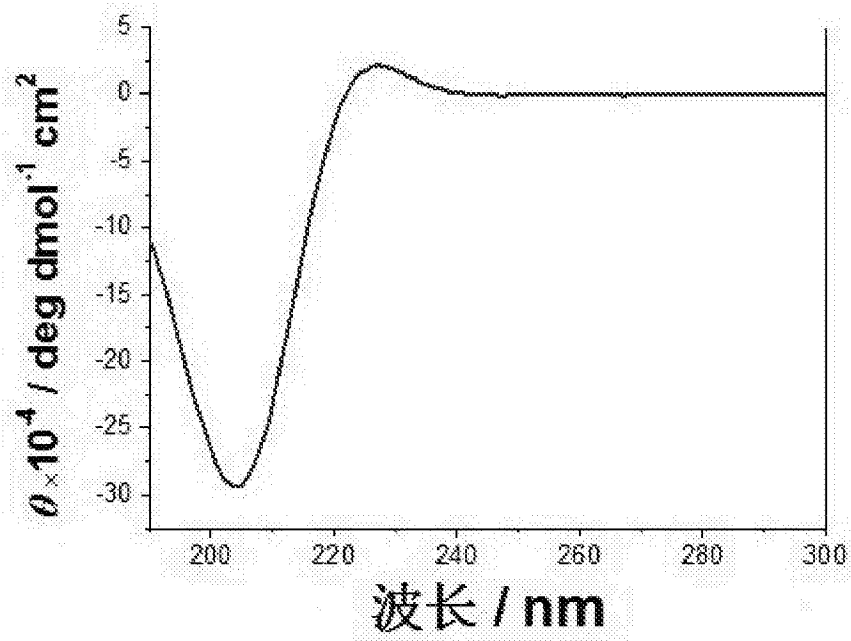


图3

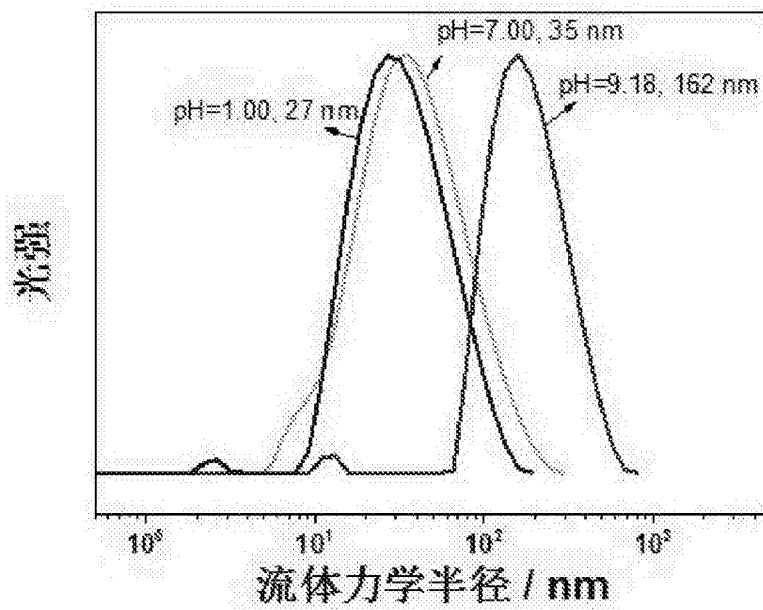


图4

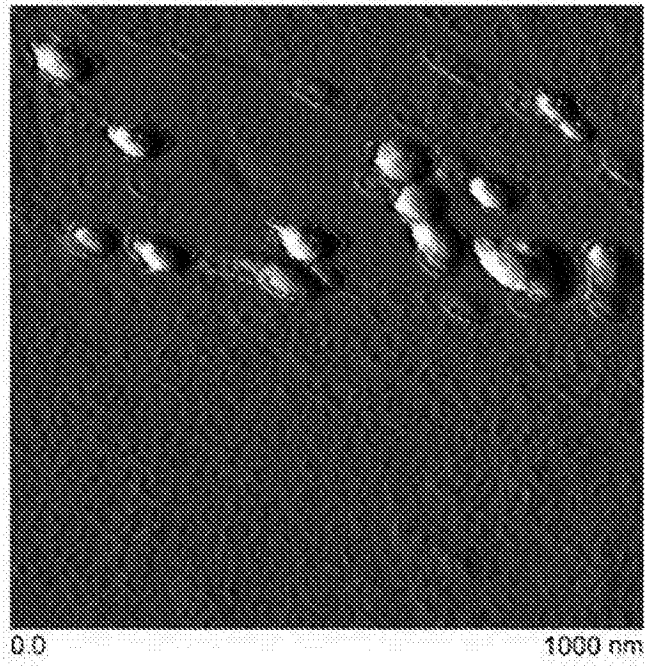


图5