



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101316860 B

(45) 授权公告日 2012.02.01

- (21) 申请号 200680044066.4 WO 03/064452 A2, 2003.08.07,  
(22) 申请日 2006.11.15 Juan Rodriguez-Hernandez et  
(30) 优先权数据 al.Highly Branched Poly(L-lysine).  
102005056592.1 2005.11.25 DE 《Biomacromolecules》.2003, 第4卷(第2  
(85) PCT申请进入国家阶段日 期), 249-258.  
2008.05.26 Harm-Anton Klok et al.Dendritic-Graft  
(86) PCT申请的申请数据 Polypeptides. 《Macromolecules》.2002, 第35  
PCT/EP2006/068479 2006.11.15 卷(第23期), 8718-8723.  
(87) PCT申请的公布数据 审查员 李晨  
W02007/060119 DE 2007.05.31  
(73) 专利权人 巴斯夫欧洲公司  
地址 德国路德维希港  
(72) 发明人 B·布鲁赫曼 H-A·克洛克  
M·T·舍尔  
(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247  
代理人 刘金辉 林柏楠  
(51) Int. Cl.  
C07K 14/00(2006.01)  
(56) 对比文件  
WO 03/064452 A2, 2003.08.07,

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图 1 页

- (54) 发明名称  
高官能、高支化或超支化聚赖氨酸的生产和  
用途  
(57) 摘要  
本发明涉及新的高官能、高支化或超支化聚  
赖氨酸、其生产方法及其用途。

1. 一种制备非交联的超支化聚赖氨酸的方法,其包括使
  - (A) 赖氨酸与至少一种酸的盐,
  - (B) 任选至少一种不同于赖氨酸的氨基酸,
  - (C) 任选至少一种二羧酸或多元羧酸或其可共聚衍生物,和
  - (D) 任选至少一种二胺或多胺或其可共聚衍生物,
  - (E) 任选在至少一种溶剂中,在 120-200°C 的温度下
  - 在至少一种选自下列的催化剂 (F) 存在下反应:
    - (F1) 叔胺和脒,
    - (F2) 碱金属盐、碱土金属盐或季铵盐,和
    - (F3) 选自元素周期表的第 IIIA-VIIIA 族或第 IB-VB 族的金属的醇盐、链烷酸盐、螯合物或有机金属化合物。
2. 根据权利要求 1 的方法,其中反应时间为 1-72 小时。
3. 根据权利要求 1 的方法,其中所述赖氨酸与至少一种酸的盐为盐酸盐。
4. 根据权利要求 2 的方法,其中所述赖氨酸与至少一种酸的盐为盐酸盐。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中在反应混合物中氨基与羧基的摩尔比为 3 : 1-1 : 3。
6. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中比例如下:
  - (B) 基于 (A) 为至多 100mol%,
  - (C) 基于 (A) 为 0-50mol%,
  - (D) 基于 (A) 为 0-50mol%,
  - (E) 基于组分 (A)-(D) 的总和为 0-200 重量%,和
  - (F1) 或
  - (F2) 基于与赖氨酸形成盐的酸为至多 110mol%,且通常至少 80mol%,和 / 或
  - (F3) 基于组分 (A)-(D) 的总和为 0.1-20mol%。
7. 根据权利要求 5 的方法,其中比例如下:
  - (B) 基于 (A) 为至多 100mol%,
  - (C) 基于 (A) 为 0-50mol%,
  - (D) 基于 (A) 为 0-50mol%,
  - (E) 基于组分 (A)-(D) 的总和为 0-200 重量%,和
  - (F1) 或
  - (F2) 基于与赖氨酸形成盐的酸为至多 110mol%,且通常至少 80mol%,和 / 或
  - (F3) 基于组分 (A)-(D) 的总和为 0.1-20mol%。
8. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中存在至少一种除含有氨基和 / 或羧基外还含有如下基团的其它组分 (G):羟基、巯基、叔氨基、醚基、脲基、磺酸基、膦酸基、硅烷基、硅氧烷基、芳基或短链或长链烷基,任选该短链或长链烷基还部分氟化或全氟化。
9. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中存在至少一种不含有氨基和羧基,但含有不同于氨基或羧基的官能团的其它组分 (H)。
10. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中存在至少一种包含酸基、异氰酸酯基团、

酮基或醛基或活性双键,但不具有氨基或羧基的其它组分(I)。

11. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中使所得聚赖氨酸与至少一种氧化烯(J1)进一步反应。

12. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中使所得聚赖氨酸与氨基封端或酸基封端且具有 1、2 或更高官能度的聚氧化烯(J2)进一步反应。

13. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中使所得聚赖氨酸与烷基化试剂(K)进一步反应。

14. 根据权利要求 1-4 中任一项的方法,其中使所得聚赖氨酸与饱和或不饱和长链羧酸(L)、饱和或不饱和长链羧酸(L)的氨基反应性衍生物或者与脂族或芳族异氰酸酯、卤化三烷基硅烷、部分或完全氟化的醇、烷基卤、羧酸或胺进一步反应。

## 高官能、高支化或超支化聚赖氨酸的生产 and 用途

[0001] 本发明涉及新的高官能、高支化或超支化聚赖氨酸、生产它们的方法及其用途。

[0002] 在研究和工业中,对树枝状和超支化多肽存在增加的兴趣。潜在的生物医药应用例如为开发新的多抗原肽 (MAP),作为造影剂载体平台用于磁共振成像或作为基因转移物 (gene transporter)。

[0003] 称作树枝状聚合物的具有完美对称结构的树状聚合物可起始于中心分子通过使两种或更多种双官能或多官能单体受控地与在每种情况下已经连接的各单体逐步联接而制备。在该程序中,对于各联接步骤,单体端基 (以及联接) 增加,得到具有树状结构的,理想球形的,其支链各自包含正好相同数目的单体单元的聚合物。该完美结构赋予聚合物有利性能,观察到的有利性能例如包括惊人低的粘度和高反应性,这是因为在球表面上存在大量官能团。然而,由于各联接步骤要求引入和除去保护基团以及提纯操作使得制备复杂,并由于这些原因树枝状聚合物通常仅在实验室规模上制备。

[0004] 与之相反,称作超支化聚合物的具有略微不完美结构的树状聚合物可通过工业方法制备。除完美树枝状结构外,超支化聚合物还含有线性聚合物链和不等同的聚合物支链,然而,与完美树枝状聚合物相比,这基本不损害聚合物性能。

[0005] 超支化聚合物可通过所谓的 AB<sub>2</sub> 路线制备。AB<sub>2</sub> 分子是用于描述一种三官能单体的术语,该单体含有一个反应性基团 A 和两个反应性基团 B。其中这些基团 A 和 B 相互反应,超支化聚合物可通过分子间反应而生产。

[0006] 对于树枝状聚合物和超支化聚合物的定义还参见 P. J. Flory, J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 2718 和 H. Frey 等, Chemistry-A European Journal, 2000, 6, 第 14 期, 2499。

[0007] 在本发明上下文中,“超支化”是指支化度 (DB) 为 10-99.9%, 优选 20-99%, 更优选 20-95%。

[0008] 在本发明上下文中,“树枝状”是指支化度为 99.9-100%。

[0009] 支化度如下所定义:

[0010]  $DB[\%] = 100 * (T+Z) / (T+Z+L)$

[0011] 其中 T 表示末端单体单元的平均数, Z 为支化单体单元的平均数, 以及 L 为线性单体单元的平均数。对于支化度的定义还参见 H. Frey 等, Acta Polym. 1997, 48, 30。

[0012] 在本发明上下文中,超支化多肽是指由氨基酸合成的非交联大分子,其不仅具有结构性而且具有分子不均匀性。一方面它们可起始于中心分子类似于树枝状聚合物合成,但在支链中具有不均匀的链长度。另一方面,它们也可线性合成并具有官能侧基,或者作为两种极端情况的组合,可具有线性和支化结构部分。

[0013] 对于超支化聚赖氨酸的合成,原则上存在三种已知方法:

[0014] 方法 1 基于  $\epsilon$ -保护的 L-赖氨酸-N-羧酸酐 (NCA) 与亲核起始物的开环加聚;

[0015] 方法 2 使用在羧基上活化的 L-赖氨酸 \*2HCl 衍生物;

[0016] 方法 3 涉及 L-赖氨酸的直接热加聚。

[0017] 方法 1, 基于  $\epsilon$ -保护的 L-赖氨酸-N-羧酸酐开环加聚的超支化 L-赖氨酸聚合物

[0018] 超支化聚 (L-赖氨酸) 由 Klok 等 (WO 2003/064452 和 Macromolecules 2002, 35,

8718-8723) 描述。使垂直地  $N^\epsilon$ -保护的丁氧羰基-L-赖氨酸 (Boc-赖氨酸;=临时保护基团) 和  $\epsilon$ -苄氧羰基-L-赖氨酸 (Z-赖氨酸;=长期保护基团) NCA 经受开环加聚并使用脂族胺 (如己胺) 作为起始物。临时保护基团使用三氟乙酸 (TFA) 除去, 且游离氨基进一步用作新聚合的起始物。在最后步骤中, Z 保护基团使用氢溴酸 / 乙酸 (HBr/AcOH) 除去。

[0019] 此外, 超支化聚 (L-赖氨酸) 已由 Rodriguez-Hernández 等 (Biomacromolecules 2003, 4, 249-258) 描述。使  $N^\epsilon$ -三氟乙酰基-L-赖氨酸-NCA (TFA-Lys-NCA) 和 Z-赖氨酸-NCA 的混合物经受与脂族胺的开环聚合。在分开的偶联步骤中, 引入  $N^\alpha, N^\epsilon$ -二 (9-苄基甲氧羰基)-L-赖氨酸 ( $N^\alpha, N^\epsilon$ -二 Fmoc Lys) 作为支化点。在 DMF 中用哌啶脱保护得到两个新的胺基, 这使得 TFA-Lys-NCA 和 Z-Lys-NCA 开环聚合。将这些反应循环重复多次。结构类似的超支化嵌段共聚物还由 Birchall 等 (Chem. Commun. 1998, 1335-1336) 描述。使  $\alpha$ -氨基酸 NCA 经受与脂族胺的开环聚合。引入  $N, N$ -二 (苄氧羰基)-L-赖氨酸对硝基苯基酯作为支化点, 且在  $H_2/Pd/C$  脱保护之后具有两个游离胺基以用于氨基酸 NCA 的进一步开环。将这些反应循环重复多次。

[0020] 所有这些反应路线的缺点为要求保护基团, 这使得反应明显更困难。

[0021] 方法 2, 基于在羧基上活化的 L-赖氨酸 \*2HCl 衍生物的超支化 L-赖氨酸聚合物。

[0022] 超支化聚赖氨酸在一步合成中制备且借助  $N$ -羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 活化羧基。将 NHS-活化的 L-赖氨酸 \*2HCl 在二甲亚砜 (DMSO) 中搅拌 23 小时并加入催化量的二甲氨基吡啶 (DMAP) 和 3 当量二异丙基乙胺 (DIEA), 聚合物从乙酸乙酯中沉淀出。聚合物的分子量为  $M_w = 5100$ 。在“假逐步”聚合中使用相同的反应剂, 并重复加入单体, 得到分子量  $M_w = 8640$ 。此外, 单体也可聚合到作为核分子的三 (2-氨基乙基) 胺上。就此而言, 还参见 T. L. Menz and T. Chapman, Polym. Prep. 2003, 44 (2), 842-743。

[0023] 由 Menz 公开的反应路线的缺点在于羧基官能必须由特定的反应剂活化, 从而使反应路线复杂。

[0024] 方法 3, 氨基酸混合物的热加成共聚:

[0025] 游离赖氨酸的热加成聚合是已知的且已经在各种反应条件下进行。

[0026] Plaquet 和合作人员 (Biochimie 1975, 57 1395-1396) 在水溶液中在  $105^\circ\text{C}$  下聚合 L-赖氨酸长达 10 周, 或者通过在  $165^\circ\text{C}$  下加热 8 小时。反应不使用催化剂且产率无例外地小于 72.5%, 这是非常低的。

[0027] Harada (Bull. Chem. Soc. Japan 1959, 32, 1007-1008) 在  $180$ - $230^\circ\text{C}$  和氮气氛下使 L-赖氨酸聚合 30 分钟至 2 小时。在  $180^\circ\text{C}$  以下反应时, 报道了仅形成内酰胺。对结构分子量没有任何报道。所得均聚物具有明显的凝胶含量。没有实现赖氨酸盐酸盐的均聚 (第 1008 页, 右下栏)。

[0028] Rohlfing 和合作人员 (Archives of Biochemistry and Biophysics 1969, 130, 441-448) 在  $186$ - $192^\circ\text{C}$  和氮气氛下聚合 L-赖氨酸 (游离碱)。它们得到高达 3600Da 和更高的分子量。此处支化部分也是假定的 (参见对比例 11)。在对比试验中没有发现 Rohlfing 等所述的分子量  $> 100000$ 。

[0029] WO 00/71600 描述了 L-赖氨酸一水合物在压力装置中的缩合。所得均聚物的分子量是低的。游离赖氨酸碱的缩合导致交联的缩合产物且无催化进行, 或用无机酸或其盐催化。盐酸盐必须预先反应转化为游离碱, 这使用一当量碱进行, 之后它们可根据 WO

00/71600 反应。

[0030] Fox 等 (BioSystems 1976,8,40-44) 不仅将 L- 赖氨酸而且将 L- 赖氨酸 \* HCl 作为起始单体用于在 195°C 下热聚合。此时,当在 170°C 的反应温度下使用 L- 赖氨酸时,得到环状内酰胺。仅在 195°C 下并加入正磷酸时使 L- 赖氨酸 \* HCl 反应。此处,所得分子量是低的 (参见对比例 12)。

[0031] 本发明的目的是提供制备聚赖氨酸的简单方法,其不需要保护基团操作或活化羧基,其中还可以得到比现有技术已知的更高的分子量。

[0032] 该目的借助一种制备非交联的超支化聚赖氨酸的方法而实现,该方法包括使

[0033] - (A) 赖氨酸与至少一种酸的盐,

[0034] - (B) 合适的话至少一种不同于赖氨酸的氨基酸,

[0035] - (C) 合适的话至少一种二羧酸或多元羧酸或其可共聚衍生物,和

[0036] - (D) 合适的话至少一种二胺或多胺或其可共聚衍生物,

[0037] - (E) 合适的话在至少一种溶剂中,

[0038] 在 120-200°C 的温度下,

[0039] - 在至少一种选自下列的催化剂 (F) 存在下反应:

[0040] -- (F1) 叔胺和脒,

[0041] -- (F2) 碱金属盐、碱土金属盐或季铵盐,和

[0042] -- (F3) 选自元素周期表的第 IIIA-VIIIA 族或第 IB-VB 族的金属的醇盐、链烷酸盐、螯合物或有机金属化合物。

[0043] 对于本发明方法,可以制备重均分子量  $M_w$  高达 750000Da, 优选高达 700000Da, 更优选高达 650000Da, 非常优选高达 600000Da, 尤其是高达 550000Da 的非交联的超支化聚赖氨酸。

[0044] 通过本发明反应路线,第一次可以制备重均分子量  $M_w$  超过 5000Da, 优选超过 7500Da, 更优选超过 10 000Da, 非常优选超过 12 000Da, 尤其是超过 15 000Da, 特别是超过 20 000Da, 甚至超过 25 000Da 的非交联的超支化聚赖氨酸,并且这些聚赖氨酸同样由本发明提供。

[0045] 这类仅由组分 (A) 与合适的话组分 (B) 合成的本发明聚赖氨酸的显著之处在于对于 5000Da, 优选超过 6000Da, 更优选超过 7000Da 的摩尔重量,在 50°C 下在水中的溶解度超过 90 重量%。

[0046] 根据 ASTM 规定 D3418-03 经由差热扫描量热法测定的玻璃化转变温度  $T_g$  通常为 -20°C 至 100°C, 优选 -10°C 至 80°C, 更优选 0-60°C。

[0047] 根据本发明,术语“非交联”是指由赖氨酸与至少一种酸的盐 (A) 得到的本发明聚赖氨酸比通过游离赖氨酸碱聚合得到的相同重均分子量  $M_w$  的聚赖氨酸的交联度低。

[0048] 用于此的一种量度例如为比较聚赖氨酸的凝胶含量,即在室温 (23°C) 下在水中储存 24 小时不可溶解的聚赖氨酸级分除以样品总量并乘以 100。

[0049] 对于本发明聚赖氨酸,与通过聚合游离赖氨酸碱得到的聚赖氨酸相比,凝胶含量通常不超过 20%, 优选不超过 10%, 更优选不超过 5%。

[0050] 此外,本发明提供改性聚赖氨酸。

[0051] 本发明反应通常在 120-200°C, 优选 130-180°C, 更优选 150-170°C, 非常优选

150-160℃的温度下进行。

[0052] 进行本发明反应的压力起较小作用。如果使用沸点比所需反应温度低的溶剂 (E)，则明智的是施加可获得所需反应温度的压力。

[0053] 反应时间根据所需分子量变化且通常为至少一个小时，优选至少 2 小时，更优选至少 4 小时，非常优选至少 6 小时，尤其是至少 8 小时。通常反应持续不超过 72 小时，优选不超过 60 小时，更优选不超过 48 小时，非常优选不超过 36 小时。

[0054] 通常而言，聚赖氨酸的所需分子量越高，反应时间也必须选择更长。

[0055] 反应可连续，或优选分批进行。赖氨酸反应物可全部包括在起始装料中，或者可缓慢地连续加入反应器中。后一模式也称为缓慢单体加料。反应优选以所谓的一步模式进行，其中单体全部包括在起始装料中且反应在反应器中在返混下进行。然而，还可接受的是，在分段反应器体系，如搅拌釜级联中，或在管式反应器中的反应路线。在本发明的一个优选替代实施方案中，反应可在配混器、挤出机、强烈混合器或桨式干燥器中进行。

[0056] 合适的话，反应也可借助超声或微波辐照进行。

[0057] 各反应组分可在反应路线起始时加入，或者以交错形式加入，这取决于在形成的聚合物段时所需的掺入聚合物的各反应组分。

[0058] 根据本发明，赖氨酸以游离赖氨酸碱与酸，优选  $pK_a$  小于 2.2 的酸，更优选强酸的盐 (A) 的形式使用。

[0059] 酸的实例为乙酸、甲酸、碳酸、羟基乙酸、丙酸或乳酸。

[0060]  $pK_a$  小于 2.2 的酸的实例例如包括磷酸 ( $H_3PO_4$ )、亚磷酸 ( $H_3PO_3$ )、焦磷酸 ( $H_4P_2O_7$ ) 或硫酸氢根 ( $HSO_4^-$ )。

[0061] 强酸的实例为硫酸 ( $H_2SO_4$ )、高氯酸、盐酸和氢溴酸。

[0062] 非常特别优选硫酸和盐酸，特别是盐酸。

[0063] 此处，赖氨酸形成的内盐并不包括在形成的盐中；酸必须是不同于赖氨酸的酸。

[0064] 还可以使用以任何所需水合物形式的赖氨酸盐。使用何种水合物对本发明目的的不相关。

[0065] 因为赖氨酸具有两个氨基，可以基于赖氨酸的量使用优选超过 50mol%，更优选 50-200mol%，非常优选 75-200mol%，尤其是 100-200mol% 的酸用于形成盐。

[0066] 合适的话，虽然是较不优选的，赖氨酸的羧基也可以酯的形式如  $C_1-C_{10}$  烷基酯，优选  $C_1-C_4$  烷基酯的形式存在。

[0067] 赖氨酸可以以纯对映体形式或作为外消旋体，优选作为外消旋体，或以 L-赖氨酸形式，更优选以 L-赖氨酸形式使用。

[0068] 应理解的是，L-赖氨酸可以与其它氨基酸 (B) 共聚。此处例如可提及甘氨酸、丙氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、叔亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺酸、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、精氨酸、组氨酸、4-氨基丁酸、胱氨酸、瓜氨酸、茶氨酸、高半胱氨酸、4-羟基脯氨酸、蒜氨酸或鸟氨酸。

[0069] 就此而言，氨基酸 (B) 为具有至少一个伯氨基或仲氨基和至少一个羧基的氨基酸。

[0070] 此外，非交联的超支化聚赖氨酸还可以与羧酸 (C) 或胺 (D) 无规或嵌段共聚，此时，应确保在反应混合物中，氨基与羧基的总摩尔比例为 3 : 1-1 : 3，优选 3 : 1-1 : 2，

更优选 3 : 1-1 : 1, 非常优选 2.5 : 1-1.5 : 1。

[0071] 适于该共聚的二羧酸和多元羧酸 (C) 通常具有至少 2 个, 优选 2-4, 更优选 2-3, 非常优选 2 个羧基。优选二羧酸和多元羧酸 (C) 包含 2-30 个碳原子并且可为脂族、脂环族或芳族的。

[0072] 合适的二羧酸的实例包括: 草酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、癸二酸、十一烷- $\alpha$ ,  $\omega$ -二甲酸、十二烷- $\alpha$ ,  $\omega$ -二甲酸、顺-和反-环己烷-1, 2-二甲酸、顺-和反-环己烷-1, 3-二甲酸、顺-和反-环己烷-1, 4-二甲酸、顺-和反-环戊烷-1, 2-二甲酸以及顺-和反-环戊烷-1, 3-二甲酸, 二羧酸可以被一个或多个选自如下的基团取代:  $C_1$ - $C_{10}$  烷基, 实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、1, 2-二甲基丙基、异戊基、正己基、异己基、仲己基、正庚基、异庚基、正辛基、2-乙基己基、正壬基或正癸基,

[0073]  $C_3$ - $C_{12}$  环烷基, 实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基; 优选环戊基、环己基和环庚基,

[0074] 亚烷基如亚甲基或亚乙基, 和 / 或

[0075]  $C_6$ - $C_{14}$  芳基如苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基、9-蒎基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基和 9-菲基, 优选苯基、1-萘基和 2-萘基, 更优选苯基。

[0076] 可提及的取代二羧酸的实例包括: 2-甲基丙二酸、2-乙基丙二酸、2-苯基丙二酸、2-甲基琥珀酸、2-乙基琥珀酸、2-苯基琥珀酸、衣康酸和 3, 3-二甲基戊二酸。

[0077] 还合适的是芳族二羧酸如邻苯二甲酸、间苯二甲酸或对苯二甲酸。

[0078] 合适的三元羧酸和四元羧酸的实例包括 1, 3, 5-苯三酸、1, 2, 4-苯三酸、1, 2, 4, 5-苯四酸、丁烷三甲酸、萘三甲酸和环己烷-1, 3, 5-三甲酸。

[0079] 从所考虑的作为组分 (C) 中排除的是具有活性双键如  $\alpha$ ,  $\beta$ -烯属不饱和双键的二羧酸或多元羧酸和 / 或氨基酸 (B)。

[0080] 优选组分 (C) 为除羧基外不再含有其它官能团的那些二羧酸或多元羧酸。

[0081] 此外, 还可以使用两种或更多种上述羧酸的混合物。羧酸可以直接或以衍生物形式使用。这类衍生物尤其为:

[0082] - 以单体或聚合形式的上述羧酸的酸酐;

[0083] - 上述羧酸的酯, 如:

[0084] ● 单烷基酯或二烷基酯, 优选  $C_1$ - $C_4$  烷基酯, 更优选单甲基酯或二甲基酯, 或对应的单乙基酯或二乙基酯, 以及衍生于更高级醇如正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、叔丁醇、正戊醇和正己醇的单烷基酯和二烷基酯,

[0085] ● 单乙烯基酯和二乙烯基酯, 和

[0086] ● 混合酯, 优选甲乙酯。

[0087] 还可以使用羧酸和一种或多种其衍生物的混合物, 或一种或多种二羧酸的两种或更多种不同衍生物的混合物。

[0088] 特别优选使用琥珀酸、戊二酸、己二酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸、对苯二甲酸或它们的单甲基酯或二甲基酯作为羧酸。

[0089] 合适的胺 (D) 通常具有至少 2, 优选 2-6, 更优选 2-4 个氨基, 通常具有 2-30 个碳原子且可为脂族、脂环族或芳族的。胺 (D) 具有伯氨基和 / 或仲氨基。



[0090] 合适的二胺优选为式  $R^1-NH-R^2-NH-R^3$  的那些, 其中  $R^1$  和  $R^3$  相互独立地为氢或具有 1-20 个碳原子的烷基、环烷基、芳基或芳烷基。亚烷基  $R^2$  可为线性或环状。

[0091] 优选二胺的实例为乙二胺、丙二胺 (1,2-二氨基丙烷和 1,3-二氨基丙烷)、N-甲基乙二胺、哌嗪、四亚甲基二胺 (1,4-二氨基丁烷)、N,N'-二甲基乙二胺、N-乙基乙二胺、1,5-二氨基戊烷、1,3-二氨基-2,2-二乙基丙烷、1,3-二(甲基氨基)丙烷、六亚甲基二胺 (1,6-二氨基己烷)、庚二胺、辛二胺、壬二胺、癸二胺、十二烷二胺、十六烷二胺、甲苯二胺、苯二甲胺、二氨基二苯基甲烷、二氨基二环己基甲烷、苯二胺、环己二胺、二(氨基甲基)环己烷、二氨基二苯基砜、1,5-二氨基-2-甲基戊烷、3-(丙基氨基)丙基胺、N,N'-二(3-氨基丙基)哌嗪、N,N'-二(3-氨基丙基)哌嗪、异佛尔酮二胺 (IPDA)、3(或 4),8(或 9)-二(氨基甲基)-三环 [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] 癸烷异构体混合物、2-丁基-2-乙基-1,5-五亚甲基二胺、2,2,4-或 2,4,4-三甲基-1,6-六亚甲基二胺、2-氨基丙基环己基胺、3(4)-氨基甲基-1-甲基环己基胺、1,4-二氨基-4-甲基戊烷、胺封端的聚氧亚烷基多元醇 (所谓的 Jeffamine) 或胺封端的聚四亚甲基二醇。

[0092] 优选丁二胺、戊二胺、六亚甲基二胺、甲苯二胺、苯二甲胺、二氨基二苯基甲烷、二氨基二环己基甲烷、苯二胺、环己二胺、二氨基二苯基砜、异佛尔酮二胺、二(氨基甲基)环己烷、胺封端的聚氧亚烷基多元醇 (所谓的 Jeffamine) 或胺封端的聚四亚甲基二醇。

[0093] 合适的具有三个或更多个反应性伯氨基和 / 或仲氨基的胺的实例为三(氨基乙基)胺、三(氨基丙基)胺、三(氨基己基)胺、三氨基己烷、4-氨基甲基-1,8-辛二胺、三氨基壬烷、二(氨基乙基)胺、二(氨基丙基)胺、二(氨基丁基)胺、二(氨基戊基)胺、二(氨基己基)胺、N-(2-氨基乙基)丙二胺、蜜胺、低聚二氨基二苯基甲烷 (聚合物-MDA)、N,N'-二(3-氨基丙基)乙二胺、N,N'-二(3-氨基丙基)丁二胺、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)乙二胺、N,N,N',N'-四(3-氨基丙基)丁二胺、具有三个或更多个官能团的胺封端的聚氧亚烷基多元醇 (所谓的 Jeffamine)、具有三个或更多个官能团的聚氮丙啶, 或具有三个或更多个官能团的胺封端的聚丙烯亚胺。

[0094] 优选具有三个或更多个反应性伯氨基和 / 或仲氨基的胺为三(氨基乙基)胺、三(氨基丙基)胺、三(氨基己基)胺、三氨基己烷、4-氨基甲基-1,8-辛二胺、三氨基壬烷、二(氨基乙基)胺、二(氨基丙基)胺、二(氨基丁基)胺、二(氨基戊基)胺、二(氨基己基)胺、N-(2-氨基乙基)丙二胺、蜜胺或者具有三个或更多个官能团的胺封端的聚氧亚烷基多元醇 (所谓的 Jeffamine)。

[0095] 特别优选具有三个或更多个伯氨基的胺, 例如三(氨基乙基)胺、三(氨基丙基)胺、三(氨基己基)胺、三氨基己烷、4-氨基甲基-1,8-辛二胺、三氨基壬烷或者具有三个或更多个官能团的胺封端的聚氧亚烷基多元醇 (所谓的 Jeffamine)。

[0096] 也可以使用两种或更多种羧酸和 / 或羧酸衍生物的混合物, 或两种或更多种胺的混合物。各种羧酸或胺的官能数可相同或不同。

[0097] 赖氨酸 (A) 和合适的话额外单体 (B)-(D) 的反应可任选在溶剂 (E) 存在下进行。就此而言, 通常可以使用所有溶剂, 优选对反应条件下的各反应物呈惰性的那些。优选在有机溶剂如癸烷、十二烷、苯、甲苯、氯苯、二氯苯、二甲苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺或溶剂石脑油中操作。然而, 还可接受且额外优选的是水和具有 1-10 个碳原子的链烷醇, 特别是甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇和 2-乙基己醇。

[0098] 在本发明方法的一个优选实施方案中,反应本体进行,换言之没有溶剂。

[0099] 然而,也可以存在少量水,例如基于赖氨酸的盐为至多 20 重量%,优选至多 15 重量%,更优选至多 10 重量%,非常优选至多 5 重量%。

[0100] 反应过程中释放的水可通过蒸馏分离,合适的话使在反应条件下惰性的气体通过液相,合适的话在减压下进行,水可以这种方式从反应平衡中除去。这也可对加速反应有效果。

[0101] 在反应条件下惰性的气体例如可为稀有气体如氦气或氩气,例如还有氮气、一氧化碳或二氧化碳。

[0102] 反应通过加入催化剂 (F) 或催化剂混合物而加速。

[0103] 合适的催化剂为催化酯化和酰胺化的化合物且选自:

[0104] --(F1) 叔胺和脒,

[0105] --(F2) 碱金属盐、碱土金属盐或季铵盐,和

[0106] --(F3) 选自元素周期表第 IIIA-VIIIA 族或第 IB-VB 族的金属的醇盐、链烷酸盐、螯合物或有机金属化合物。

[0107] 叔胺和脒 (F1) 为在氨基上不具有游离氢原子,相反其氮原子仅经由三个键与碳原子联接的那些。优选叔胺和脒为  $pK_b$  超过 8.9,更优选超过 10.3 的那些。非常特别优选叔胺和脒在反应温度下仅具有低挥发性,尤其是具有高于反应温度的沸点。

[0108] 叔胺的实例为三辛基胺、三(十二烷基)胺、三苄基胺、N, N, N', N' - 四甲基乙二胺、1- 甲基吡咯、吡啶、4- 二甲基氨基吡啶、甲基吡啶、N, N' - 二甲基哌嗪、N- 甲基吗啉、N- 甲基哌啶、N- 乙基哌啶、N, N- 二甲基苯胺、N, N- 二甲基苄基胺、1, 4- 二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷、1, 5- 二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬-5- 烯或 1, 8- 二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一-7- 烯。脒的实例为咪唑类如 N- 甲基咪唑、咪唑、1- 甲基咪唑、2- 甲基咪唑或 1, 2- 二甲基咪唑。

[0109] 碱金属盐、碱土金属盐或季铵盐 (F2) 为阳离子选自碱金属或碱土金属或季铵离子的氢氧化物、氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、 $C_1$ - $C_{10}$  醇盐或  $C_1$ - $C_{10}$  链烷酸盐。

[0110] 碱金属优选为 Li、Na、K 或 Cs,更优选 Na 和 K。碱土金属优选为 Mg 和 Ca。季铵离子可具有 4-32 个碳原子且可被烷基、环烷基、芳基或芳烷基取代,优选被烷基或芳烷基取代,更优选被烷基取代。

[0111] 优选  $C_1$ - $C_{10}$  醇盐为  $C_1$ - $C_4$  醇盐,更优选甲醇盐、乙醇盐、异丙醇盐和正丁醇盐,非常优选甲醇盐和乙醇盐,尤其是甲醇盐。

[0112] 优选  $C_1$ - $C_{10}$  链烷酸盐为  $C_1$ - $C_4$  链烷酸盐,特别优选乙酸盐。

[0113] 优选化合物 (F2) 为锂、钠、钾或铯的氢氧化物,锂、钠、钾或铯的碳酸盐,锂、钠、钾或铯的乙酸盐,特别优选氢氧化钠或氢氧化钾。

[0114] 化合物 (F3) 为选自元素周期表第 IIIA-VIIIA 族或第 IB-VB 族的金属的醇盐、链烷酸盐、螯合物或有机金属化合物。

[0115] 醇盐的实例为  $C_1$ - $C_{10}$  醇盐,优选  $C_1$ - $C_4$  醇盐,更优选甲醇盐、乙醇盐、异丙醇盐和正丁醇盐,非常优选甲醇盐和乙醇盐,尤其是甲醇盐。

[0116] 链烷酸盐的实例为  $C_1$ - $C_{20}$  链烷酸盐,优选  $C_1$ - $C_4$  链烷酸盐,特别优选乙酸盐。

[0117] 螯合物为环状化合物,其中金属和具有孤对电子的结构部分形成环。优选螯合物形成体为乙酰丙酮化物。

[0118] 有机金属化合物为具有直接的金属 - 碳键的那些。

[0119] 优选金属为硼、铝、锡、锌、钛、锑、锆或铋。

[0120] 优选化合物 (F3) 为四丁醇钛、四异丙醇钛、乙酰丙酮化锆、四丁醇锆、正辛酸亚锡 (II)、2-乙基己酸亚锡 (II)、月桂酸亚锡 (II)、氧化二丁锡、二丁基二氯化锡、二丁基二乙酸锡、二丁基二月桂酸锡、二丁基二马来酸锡、二丁基二乙酸锡、三乙醇锑或硼酸衍生物如吡啶硼酸。

[0121] 优选催化剂为 (F1) 和 (F2), 特别优选化合物 (F2)。

[0122] 对于本发明反应, 使化合物 (A)-(E) 以如下比例相互反应:

[0123] (B) 基于 (A) 为至多 100mol%, 优选 0-75mol%, 更优选 0-50mol%, 非常优选 0-25mol%, 尤其是 0-15mol%, 特别是 0mol%,

[0124] (C) 基于 (A) 为 0-50mol%, 优选 0-30mol%, 更优选 0-25mol%, 非常优选 0-10mol%, 尤其是 0-5mol%, 特别是 0mol%,

[0125] (D) 基于 (A) 为 0-50mol%, 优选 0-30mol%, 更优选 0-25mol%, 非常优选 0-10mol%, 尤其是 0-5mol%, 特别是 0mol%,

[0126] (E) 基于组分 (A)-(D) 的总和为 0-200 重量%, 优选 0-100%, 更优选 0-75%, 非常优选 0-50%, 尤其是 0-25%, 特别是 0 重量%, 和

[0127] (F1) 或

[0128] (F2) 基于与赖氨酸形成盐的酸为至多 110mol%, 优选至多 105mol%, 更优选至多 100mol%, 且通常至少 80mol%, 和 / 或

[0129] (F3) 基于组分 (A)-(D) 的总和为 0.1-20mol%, 优选 0.1-15mol%。

[0130] 在反应之后, 换言之在没有额外的改性之后, 通过本发明方法制备的高官能高支化多肽经由氨基和 / 或羧基封端。它们易于溶于极性溶剂如水, 醇如甲醇, 且以改性形式溶于乙醇、丁醇、醇 / 水混合物、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、氯仿、碳酸亚乙酯或碳酸亚丙酯。

[0131] 对本发明而言, 高官能多肽为具有至少 3 个, 优选至少 6 个, 尤其是至少 10 个官能团的产物。尽管具有非常大量官能团的产物可能具有不希望的性能如高粘度或低溶解度, 但原则上对官能团的数目的上限没有限制。本发明高官能多肽通常含有不超过 200 个官能团, 优选不超过 100 个官能团。此处, 官能团是指伯氨基、仲氨基或叔氨基或羧基。此外, 高官能高支化多肽可具有不参与高支化聚合物合成的其它官能团 (见下文)。这些其它官能团可借助除伯氨基和仲氨基或羧基外还含有其它官能团的二胺或多胺或二羧酸或多元羧酸引入。

[0132] 在本发明的另一实施方案中, 本发明多肽可包含其它官能团。此时, 官能化可在反应过程中, 即在使分子量增加的缩聚反应过程中进行, 或者在缩聚反应结束后通过随后官能化所得多肽而进行。

[0133] 如果在分子量增加之前或过程中, 加入除氨基和 / 或羧基外还具有其它官能团的组分, 则得到具有无规分布的其它官能团, 即不同于氨基或羧基的官能团的多肽。

[0134] 例如在缩聚之前或过程中, 可加入除伯氨基或仲氨基或羧基外还具有如下基团的组分 (G): 羟基、巯基、叔氨基、醚基、脲基、磺酸基、膦酸基、硅烷基、硅氧烷基、芳基, 或短链或长链、线性或支化烷基, 其中合适的话短链或长链、线性或支化烷基也可部分氟化或全氟

化。

[0135] 可加入用于官能化的含羟基组分(G)例如包括乙醇胺、N-甲基乙醇胺、丙醇胺、异丙醇胺、丁醇胺、2-氨基-1-丁醇、2-(丁基氨基)乙醇、2-(环己基氨基)乙醇、2-(2'-氨基乙氧基)乙醇或氨的高级烷氧基化产物,或4-羟基哌啶、1-羟基乙基哌啶、二乙醇胺、二丙醇胺、二异丙醇胺、三(羟基甲基)氨基甲烷或三(羟基乙基)氨基甲烷,以及二羟甲基丙酸、二羟甲基丁酸、羟基新戊酸、乳酸或羟基乙酸。

[0136] 可加入用于官能化的含巯基组分例如包括半胱胺、巯基乙酸或巯基乙醇。对于叔氨基,高支化多肽例如可通过伴随使用二(氨基乙基)甲基胺、二(氨基丙基)甲基胺或N,N-二甲基乙二胺而官能化。对于醚基,高支化多肽可通过伴随使用胺封端的聚醚醇(所谓的Jeffamine)或聚醚羧酸而官能化。对于磺酸基和膦酸基,高支化多肽例如可通过伴随使用氨基磺酸或氨基膦酸而官能化。对于含硅基团,高支化多肽可通过伴随使用六甲基二硅烷基胺、N-(3-三甲基甲硅烷基乙基)乙二胺、3-氨基丙基三甲基硅氧烷、3-氨基丙基三乙基硅氧烷、3-异氰酸根合丙基三甲基硅氧烷或3-异氰酸根合丙基三乙基硅氧烷而官能化。对于长链烷基,高支化多肽可通过伴随使用烷基胺、烷基羧酸,烷基磺酸或烷基异氰酸酯而官能化。

[0137] 此外,多肽也可通过使用少量不具有氨基和羧基,但具有不同于氨基或羧基且可与氨基或羧基反应的官能团的单体(H)而官能化。此处,例如可提及官能度为2、3或更高的醇,其可经由酯官能掺入多肽中。因此,例如可通过加入长链的链烷二醇获得疏水性能,而聚氧化烯二醇或三醇在多肽中产生亲水性。

[0138] 在缩聚之前或过程中引入的不同于氨基或羧基的所述官能团通常基于氨基和羧基的总和以0.1-80mol%,优选1-50mol%的量引入。

[0139] 本发明进一步提供了改性聚赖氨酸,其中易于接近的氨基和/或羧基至少部分被进一步改性,即与改变聚赖氨酸性能并因此将其改性的反应物反应。这些性能的实例包括溶解度、分散性、亲水性、疏水性和流变性能。

[0140] 优选改性上述基于赖氨酸与酸的盐的反应而制备的本发明聚赖氨酸。然而,还可接受的是,改性以任何所需方式得到的,例如通过使不同于(A)的含赖氨酸反应物-游离赖氨酸碱聚合或共聚而制备的聚赖氨酸。

[0141] 可用于这类改性的聚赖氨酸应具有或超过1000Da,优选超过1500Da,更优选超过2000Da,非常优选超过2500Da,尤其是3000Da,特别是5000Da的重均分子量 $M_w$ 。有利的是还可使用具有或超过7500Da,超过10000Da、超过15000Da,或甚至超过20000Da的 $M_w$ 的聚赖氨酸。

[0142] 重均分子量 $M_w$ 的上限对本发明并不关键。例如可以使用具有至多750 000Da,优选至多600 000Da,更优选至多500 000Da,非常优选至多400 000Da,尤其是至多300 000Da的 $M_w$ 的聚赖氨酸。

[0143] 可使用的聚赖氨酸例如以 $NH_2$ 计算以1-21.9重量%,优选3-18重量%包含伯氨基、仲氨基或叔氨基,游离或质子化氨基。

[0144] 可使用的聚赖氨酸例如以 $COOH$ 计算具有0-30重量%,优选0-15重量%游离或脱质子酸基含量。

[0145] 包含氨基的高官能高支化多肽的随后官能化例如可通过加入不含氨基或羧基但

包含酸基、异氰酸酯基团、酮基或醛基,或活性双键的分子,如包含丙烯酸类双键的分子(I)而实现。例如可通过与丙烯酸或马来酸及其衍生物如酯反应,随后合适的话水解而得到包含酸基的多肽。

[0146] 此外,包含氨基的高官能多肽可通过与氧化烯(J1)如氧化乙烯、氧化丙烯或氧化丁烯反应而转化为高官能多肽多元醇。

[0147] 使高官能多肽中的氨基官能化的另一可能性为使氨基与内酯和/或内酰胺至少部分反应,以形成起始于这些氨基的具有端羟基的聚酯链。内酰胺的实例为 $\epsilon$ -己内酰胺、 $\delta$ -戊内酰胺、 $\gamma$ -丁内酰胺、N-甲基己内酰胺和N-甲基吡咯烷酮。内酯的实例为 $\epsilon$ -己内酯、 $\delta$ -戊内酯和 $\gamma$ -丁内酯。

[0148] 制备多肽/聚醚化合物的另一可能性为使多肽与氨基或酸基封端的且官能度为1、2或更高的聚氧化烯(J2),优选聚氧化乙烯、聚氧化丙烯或聚乙炔-氧化丙烯反应。

[0149] 通过与质子酸形成盐或通过用烷基化试剂(K)如甲基卤、对甲苯磺酸烷基酯、或硫酸二烷基酯使氨基官能季铵化,可使高官能高支化多肽可溶于水或可分散于水中。

[0150] 形成盐也可通过使化学计量或超化学计量的本发明超支化聚合物的氨基与酸性组分或其盐混合或反应而进行,其中所述酸性组分或其盐具有长链的线性或支化烷基、合适的话被取代的环烷基或合适的话被取代的芳基,其通常以皂或表面活性剂已知。

[0151] 这类酸性组分可优选含有至少一个,特别优选精确地为1个羧基、磺酸基、硫酸根或膦酸基。

[0152] 超支化聚合物例如可与烷基羧酸或链烯基羧酸如辛酸、壬酸、癸酸、十二烷酸、十六烷酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸或它们的Li、Na、K、Cs、Ca或铵盐,与烷基磺酸,实例为辛烷磺酸、十二烷磺酸、硬脂基磺酸或油基磺酸,或它们的Li、Na、K、Cs、Ca或铵盐,与樟脑磺酸、环十二烷基磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、4-己基苯磺酸盐、4-辛基苯磺酸盐、4-癸基苯磺酸盐或4-十二烷基苯磺酸盐,或它们的Li、Na、K、Cs、Ca或铵盐,或与烷基硫酸盐,实例为正烷基硫酸盐或仲烷基硫酸盐反应。这产生了离子型聚赖氨酸-表面活性剂配合物,其例如具有液晶性能或可作为聚合物离子液体。

[0153] 烷基、环烷基或芳基此时具有至多20,优选6-20,更优选7-20个碳原子。

[0154] 为获得拒水性(疏水性),可使胺封端、高官能、高支化多肽与饱和或不饱和和长链羧酸(L)、其氨基反应性衍生物或者与脂族或芳族异氰酸酯、卤化三烷基硅烷、部分或完全氟化的醇、烷基卤、羧酸或胺反应。

[0155] 羧酸封端的多肽可通过与长链烷基胺或长链脂族一元醇反应而疏水化。

[0156] 为了获得非离子亲水化,可以使胺封端、高官能、高支化多肽与额外包含聚乙二醇链的脂族或芳族异氰酸酯反应。

[0157] 羧酸基封端的多肽可通过与长链的,优选单官能的聚乙二醇或聚乙二醇胺(Jeffamine)反应而非离子亲水化。

[0158] 为了获得两亲性特征,也可同时用疏水和亲水试剂-例如用长链脂族羧酸、醇、胺或具有1、2或更高官能度的异氰酸酯,同时用含有聚乙二醇链且具有1、2或更高官能度的醇、胺、酸或异氰酸酯改性高官能高支化多肽。

[0159] 对于纯化,尤其是分离制备过程中形成无机盐,可将本发明聚合物例如溶于极性或非极性溶剂中,盐不进入溶液中且可通过过滤与聚合物分离。此处,例如可提及将未改性

的聚赖氨酸溶于乙醇中,其中反应过程中形成的氯化钾作为沉积物沉淀且可通过过滤与聚合物溶液分离。

[0160] 本发明还提供了本发明的高官能高支化多肽作为粘合促进剂和触变(thioxotropic)试剂、加溶剂、水不溶性化学品的相转移试剂、水溶性化学品的相转移试剂、表面改性剂的用途,以及作为生产印刷油墨、漆、涂料、粘合剂、密封剂、腐蚀控制产品、流延弹性体和泡沫的组分的用途。

[0161] 实施例:

[0162] 实施例 1:L-赖氨酸 \*HCl 的缩合产物,在 150°C 下并加入 NaOH 且不在减压下反应

[0163] 将 L-赖氨酸 \*HCl (11g, 60mmol) 和固体 NaOH (2.4g, 60mmol) 在研钵中研磨,随后将混合物在 Schlenk 管中在 150°C 下加热。在反应过程中,在 14, 24, 38 和 48 小时后取样,将其溶于水中,将溶液过滤,通过 GPC 分析测定分子量。GPC 分析对直接从反应混合物中取出未处理样品进行,并在水溶液中在 30°C 下借助包含 OHpak SB-803HQ 和 SB-804HQ (Shodex) 的柱组合并加入 0.1mol/l 碳酸氢钠而进行,其中流速为 0.5ml/min 并将聚氧化乙烯用作标样。使用在 230nm 的波长下操作的 UV 检测器进行检测。

[0164] 表 1:L-赖氨酸 \*HCl 在 150°C 下并加入 NaOH 缩合

[0165]

反应时间	分子量 (Mw)	多分散性
14 小时	2500g/mol	2.2
24 小时	3400g/mol	2.4
38 小时	14600g/mol	5
48 小时	28100g/mol	9.3

[0166] 实施例 2:L-赖氨酸 \*HCl 的缩合产物,在 150°C 下并加入 KOH 且不在减压下反应

[0167] 将 L-赖氨酸 \*HCl (11g, 60mmol) 和 KOH (3.3g, 60mmol) 在研钵中研磨,随后将混合物在 Schlenk 管中在 150°C 下加热。在反应过程中,在 14, 24, 38 和 48 小时后取样,将其溶于水中,将溶液过滤,分子量如实施例 1 所述测定(参见表 2)。

[0168] 表 2:L-赖氨酸 \*HCl 在 150°C 下并加入 KOH 缩聚

[0169]

反应时间	分子量 (Mw)	多分散性
14 小时	3300g/mol	2.8
24 小时	9900g/mol	4.9
38 小时	36100g/mol	11.3
48 小时	283700g/mol	61.8

[0170] 实施例 3:L-赖氨酸 \*HCl 的缩合产物,在 150°C 下并加入 NaOH 和丁醇锆(IV)且不在减压下反应

[0171] 将 L-赖氨酸 \*HCl (11g, 60mmol) 和 NaOH (2.4g, 60mmol) 在研钵中研磨,在加入 1ml 丁醇锆(IV) (Zr(OBu)<sub>4</sub>) 之后将混合物在 150°C 下在 Schlenk 管中加热。在反应过程中,在 14, 24, 38 和 48 小时后取样,将其溶于水中,将溶液过滤,分子量如实施例 1 所述通过 GPC 测定(参见表 3)。

[0172] 表 3:L-赖氨酸 \*HCl 在 150°C 下并加入 NaOH 和丁醇锆(IV) 缩聚

[0173]

反应时间	分子量 (Mw)	多分散性
------	----------	------

14 小时	3100g/mol	2.0
24 小时	7700g/mol	2.8
38 小时	25700g/mol	5.5
48 小时	57300g/mol	10.4

[0174] 实施例 4 :L- 赖氨酸 \*HCl 的缩合产物, 在 150°C 下并加入 KOH 和丁醇锆 (IV) 且不在减压下反应

[0175] 将 L- 赖氨酸 \*HCl (11g, 60mmol) 和 KOH (3.3g, 60mmol) 在研钵中研磨, 在加入 1ml 丁醇锆 (IV) ( $Zr(OBu)_4$ ) 之后将混合物在 150°C 下在 Schlenk 管中加热。在反应过程中, 在 14, 24, 38 和 48 小时后取样, 将其溶于水中, 将溶液过滤, 分子量如实施例 1 所述通过 GPC 测定 (参见表 4)。

[0176] 表 4 :L- 赖氨酸 \*HCl 在 150°C 下并加入 KOH 和丁醇锆 (IV) 缩聚

[0177]

反应时间	分子量 (Mw)	多分散性
14 小时	4900g/mol	2.5
24 小时	19400g/mol	4.6
38 小时	139000g/mol	23
48 小时	510000g/mol	107

[0178] 实施例 5 :L- 赖氨酸 \*HCl 的缩合产物, 在 150°C 下并加入 NaOH 和二月桂酸二丁锡且不在减压下反应

[0179] 将 L- 赖氨酸 \*HCl (11g, 60mmol) 和 NaOH (2.4g, 60mmol) 在研钵中研磨, 在加入 1ml 二月桂酸二丁锡之后将混合物在 150°C 下在 Schlenk 管中加热。在反应过程中, 在 14, 24, 38 和 48 小时后取样, 将其溶于水中, 将溶液过滤, 分子量如实施例 1 所述通过 GPC 测定 (参见表 5)。

[0180] 表 5 :L- 赖氨酸 \*HCl 在 150°C 下并加入 NaOH 和二月桂酸二丁锡缩聚

[0181]

反应时间	分子量 (Mw)	多分散性
14 小时	2300g/mol	2.5
24 小时	5300g/mol	4.1
38 小时	37000g/mol	21.2
48 小时	49400g/mol	27.9

[0182] 实施例 6 :L- 赖氨酸 \*HCl 的缩合产物, 在 150°C 下并加入 NaOH 和三苯基亚磷酸酯且不在减压下反应

[0183] 将 L- 赖氨酸 \*HCl (11g, 60mmol) 和 NaOH (2.4g, 60mmol) 在研钵中研磨, 在加入 1ml 三苯基亚磷酸酯之后将混合物在 150°C 下在 Schlenk 管中加热。在反应过程中, 在 14, 24, 38 和 48 小时后取样, 将其溶于水中, 将溶液过滤, 分子量如实施例 1 所述通过 GPC 测定 (参见表 6)。

[0184] 表 6 :L- 赖氨酸 \*HCl 在 150°C 下并加入 NaOH 和三苯基亚磷酸酯缩聚

[0185]

反应时间	分子量 (Mw)	多分散性
14 小时	3200g/mol	3.2
24 小时	6400g/mol	4.6
38 小时	14000g/mol	8.7
48 小时	18400g/mol	12.7

[0186] 实施例 7 :L- 赖氨酸 \*HCl 的缩合产物, 在 180°C 下并加入 NaOH 且不在减压下反应

[0187] 将 L-赖氨酸 \*HCl (5.5g, 30mmol) 和 NaOH (1.2g, 30mmol) 在研钵中研磨, 随后将混合物在 Schlenk 管中在 180°C 下加热。在 24 小时之后, 将混合物冷却至室温, 将粘稠熔体溶于水并过滤。根据实施例 1 通过 GPC 测得聚合物的分子量  $M_w$  为 20600g/mol, 多分散性为 4.9。

[0188] 实施例 8 :L-赖氨酸 \*HCl 的缩合产物, 在 150°C 和减压下并加入 NaOH 反应

[0189] 将 L-赖氨酸 \*HCl (11g, 60mmol) 和 NaOH (2.4g, 60mmol) 在研钵中研磨, 随后将混合物在 Schlenk 管中在 150°C 和减压下加热。在反应过程中, 在 14, 24, 38 和 48 小时后取样, 将其溶于水中, 将溶液过滤, 分子量如实施例 1 所述通过 GPC 测定 (参见表 8)。

[0190] 表 8 :L-赖氨酸 \*HCl 在 150°C 和减压下并加入 NaOH 缩聚

[0191]

反应时间	分子量 ( $M_w$ )	多分散性
14 小时	5800g/mol	3.3
24 小时	29300g/mol	8.4
38 小时	122800g/mol	24.7
48 小时	503600g/mol	133.1

[0192] 实施例 9 :L-赖氨酸 \*HCl 的缩合产物, 在 150°C 和减压下在 NaOH 和二月桂酸二丁锡下反应

[0193] 在配有搅拌器、内部温度计、气体进入管和具有减压连接的下降式冷凝器和接收器的 4L 四颈烧瓶中装入 100g L-赖氨酸盐酸盐、218g 固体氢氧化钠、100g 水和 0.3g 二丁基二月桂酸锡, 并将混合物在搅拌和 150°C 的内部温度下加热。在 5 小时的反应时间之后, 在减压下 (200 毫巴) 蒸除水, 在绝大部分量的水蒸除之后, 温度缓慢升至 180°C 且压力降至 10 毫巴。在 8 小时之后, 收集到 240g 水蒸馏物。

[0194] 将高粘度聚合物热排出, 倾注在金属冷却盘上, 然后在研钵中细碎研磨。

[0195] 测得玻璃化转变温度  $T_g$  为 36.8°C。

[0196] 为测定分子量分布, 将固体产物溶于水中, 将溶液过滤并通过 GPC 根据实施例 1 所述的方法测量。重均分子量  $M_w$  为 15 000g/mol, 多分散性为 5.0。

[0197] 对比例 10, 在没有催化剂下缩合 L-赖氨酸 (类似于 Harada, Bull. Chem. Soc. Japan 1959, 32, 1007-1008)

[0198] 将 L-赖氨酸在 Schlenk 管中在 150°C 下加热。在 48 小时之后, 将产物溶于水中, 将溶液过滤, 并如实施例 1 所述测定分子量。重均分子量  $M_w$  为 2400g/mol, 多分散性为 2.2。

[0199] 对比例 11, 根据 Rohlfing 等, Arch. Biochem. Biophys. 130, 441 (1969))

[0200] 将 L-赖氨酸在 Schlenk 管中在 192°C 和氮气氛下加热。在 3 小时后, 发现分子量  $M_w = 7400$  (多分散性 = 3.9), 在 8 小时之后发现  $M_w = 15900$  (多分散性 = 10)。然后开始交联, 在恰好 24 小时之后, 所用材料的 70% 不溶于水。

[0201] 对比例 12, 根据 Fox 等 (BioSystems 1976, 8, 40-44, 实施例第 40 页, 右上栏)

[0202] 将 L-赖氨酸 \*HCl 与正磷酸 (基于 0.64g 赖氨酸盐酸盐为 1ml) 一起在 Schlenk 管中在 195°C 下加热。在 10 小时之后, 将反应产物溶于水中, 用 NaOH 中和酸, 通过 GPC 分析产物: 重均分子量  $M_w = 1100$ , 多分散性 = 3.1。对比例 13, 根据 Fox 等 (BioSystems 1976, 8, 40-44)

[0203] 将 L-赖氨酸 \*HCl 与正磷酸 (基于 3.5g 赖氨酸盐酸盐为 1ml) 一起在 Schlenk 管



中在 195°C 下加热。在 10 小时之后,将反应产物溶于水中并用 NaOH 中和酸,通过 GPC 分析产物:重均分子量  $M_w = 4300$ ,多分散性 = 1.07。

[0204] 实施例 14:疏水改性聚赖氨酸

[0205] 在配有搅拌器、内部温度计、气体进入管和具有减压连接的下降式冷凝器和接收器的 1L 四颈烧瓶中装入 100g L-赖氨酸盐酸盐、21.8g 固体氢氧化钠和 20g 水,并将混合物在搅拌和 160°C 的内部温度下加热。在 5 小时的反应时间之后,在减压下 (200 毫巴) 蒸除水。然后加入 10g 硬脂酸,温度升至 180°C,使批料在 80 毫巴下反应 1 小时并连续分离水。将高粘度聚合物热排出,倾注在金属冷却盘上,然后在研钵中细碎研磨。

[0206] 测得玻璃化转变温度  $T_g$  为 29°C。

[0207] 为测定分子量分布,将固体产物溶于水中,将溶液过滤并通过 GPC 根据实施例 1 所述的方法测量。重均分子量  $M_w$  为 7400g/mol,多分散性为 3.0。

[0208] 实施例 15:疏水改性聚赖氨酸

[0209] 在配有搅拌器、内部温度计、气体进入管和具有减压连接的下降式冷凝器和接收器的 1L 四颈烧瓶中装入 100g L-赖氨酸盐酸盐、21.8g 固体氢氧化钠和 20g 水,并将混合物在搅拌和 160°C 的内部温度下加热。在 5 小时的反应时间之后,在减压下 (200 毫巴) 蒸除水。然后加入 30g 硬脂酸,温度升至 180°C,使批料在 80 毫巴下反应 1 小时并连续分离水。将高粘度聚合物热排出,倾注在金属冷却盘上,然后在研钵中细碎研磨。

[0210] 测得玻璃化转变温度  $T_g$  为 36°C。

[0211] 为测定分子量分布,将固体产物溶于水中,将溶液过滤并通过 GPC 根据实施例 1 所述的方法测量。重均分子量  $M_w$  为 24100g/mol,多分散性为 9.3。

[0212] 实施例 16:聚赖氨酸的随后改性

[0213] 将 7.1g 硬脂酸加入 1.5g 如实施例 9 的固体聚赖氨酸中,将混合物在 Schlenk 管中在 150°C 下加热。在 6 小时之后,将其冷却至室温并溶解在四氢呋喃 (THF) 中,将溶液过滤。随后,将聚合物从丙酮中沉淀并通过过滤分离固体,将其在减压和 60°C 下干燥。

[0214]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.45 (m, 1H,  $\text{O} = \text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 4.02 (m, 1H,  $\text{O} = \text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3.19 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}$ ); 2.31 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ); 1.61 (q, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ); 1.26 (m, 30H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ); 0.86 (t, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )。

[0215] IR: 3280m, 3076w, 2922s, 2852m, 1637m, 1533m, 1456m, 1377w, 1246w。

[0216] 实施例 17:聚赖氨酸的随后改性

[0217] 将 6.7g 油酸加入 1.5g 如实施例 9 的固体聚赖氨酸中,将混合物在 Schlenk 管中在 150°C 下加热。在 6 小时之后,将其冷却至室温并溶解在四氢呋喃 (THF) 中,将溶液过滤,在减压和 60°C 下在旋转蒸发器中除去 THF。

[0218]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.33 (m, 2H,  $-\text{CH} = \text{CH}-$ ); 4.47 (mb, 1H,  $\text{O} = \text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3.75 (t, 1H,  $\text{O} = \text{C}-\text{CH}-\text{NH}-$ ); 3.2 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}$ ); 2.32 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ); 2.01 (d, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH}_2-$ ); 1.85 (q, 2H,  $\text{O} = \text{C}-(\text{NH})\text{CH}-\text{CH}_2-$ ); 1.61 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ); 1.28 (m, 24H,  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}$ ); 0.85 (t, 3H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ )。

[0219] IR: 3295wb, 2926s, 2852m, 1709m, 1639m, 1548w, 1460w。

[0220] 实施例 18:聚赖氨酸的随后改性

[0221] 将 5.5g 聚乙二醇-羧酸 (平均分子量 750g/mol) 加入 1.5g 如实施例 9 的固体聚

赖氨酸中,将混合物在 Schlenk 管中在 150°C 下加热。在 6 小时之后,将其冷却至室温并溶解于水中,将溶液过滤并使用渗析管 (MWC0 1000) 除去低分子量组分。随后,经由冷冻操作除去水。

[0222]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :4.39 (m, 1H, O = C-CH-NH-) ;3.92 (m, 1H, O = C-CH-NH-) ;3.7-3.2 (m, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-) ;1.91-1.04 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH, O = C-(NH)CH-CH<sub>2</sub>-)。

[0223] IR :3298wb, 2881s, 1657m, 1529w, 1466w, 1342m, 1279w, 1240m, 1103s, 962m, 843m。

[0224] 实施例 19 :聚赖氨酸的随后改性

[0225] 将 7.0g 如实施例 9 的固体聚赖氨酸悬浮在 50ml 乙酸酐中,将混合物在回流下沸腾 6 小时。然后在减压下在旋转蒸发器上除去溶剂。对产率定量分析。

[0226]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :4.39 (m, 1H, O = C-CH-NH-) ;3.92 (m, 1H, O = C-CH-NH-) ;3.25 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH) ;2.87 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH) ;1.98 (s, 3H(O)C-CH<sub>3</sub>) ;1.96 (s, 3H(O)C-CH<sub>3</sub>) ;1.75 (mb, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) ;1.48 (mb, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ;1.31 (mb, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)。

[0227] IR :2931s, 2761w, 2646w, 2114w, 1635m, 1566m, 1490m, 1350m, 1304m, 1241w, 1149m, 1095m, 1026s, 980m, 895m, 825w, 717m。

[0228] 实施例 20 :聚赖氨酸的随后改性

[0229] 将 1.5g 如实施例 9 的固体聚赖氨酸悬浮在 10ml 三氟乙酸酐中,将混合物在回流下沸腾 6 小时。然后在减压和 40°C 下在旋转蒸发器上除去溶剂。随后在室温和 < 0.1 毫巴的高真空下干燥聚合物。

[0230] 实施例 21 :聚赖氨酸的随后改性

[0231] 将 1.5g 如实施例 9 的固体聚赖氨酸在 25°C 下悬浮在 100ml 干燥二氯甲烷中。在加入 0.3ml 三乙胺之后,缓慢滴加入 6ml 氯化三甲基硅烷。在加料之后,将混合物搅拌 6 小时。然后用水萃取,收集萃取物,在 90°C 和减压下在旋转蒸发器上除去水。对改性产物的产率定量分析。

[0232]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :4.15 (mb, 1H, O = C-CH-NH-) ;4.00 (m, 1H, O = C-CH-NH-) ;3.88 (mb, 1H, O = C-CH-NH-) ;3.16-3.07 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH(CO)) ;2.93 (mb, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH) ;1.80 (mb, 1H, -CH-CHH' -CH<sub>2</sub>-) ;1.70 (mb, 1H, -CH-CHH' -CH<sub>2</sub>-) ;1.48 (mb, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH) ;1.31 (mb, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) ;1.18 (td, J = 7.34, 3.4Hz, 6H, Si-(CH<sub>3</sub>))。

[0233] IR :3218w, 2929s, 2866w, 1660s, 1556m, 1497w, 1393w, 1252w, 1157w, 671m。

[0234] 实施例 22 :改性聚赖氨酸作为转移试剂

[0235] 制备 41.8mg 刚果红在 1 升水中的溶液 ( $6 \times 10^{-5}$  mol/l)。将该染料溶液缓慢移入 50mg 实施例 16 的赖氨酸聚合物在 5ml 氯仿中的 5ml 溶液中,该溶液容纳在锁扣盖的玻璃容器中。形成两相,染料位于上层水相。将锁扣盖玻璃容器密闭并剧烈振摇。在相分离之后,染料位于下层氯仿相。

[0236] 体系描述于图 1 :

[0237] 上层相为水相,下层相为有机氯仿相。

[0238] 最左边 :具有染料的水 - 顶部,氯仿 - 底部

[0239] 从左边的第 2 个体系 :混入硬脂酸 (10mg/ml),在振摇并重新相分离之后,具有染料的水 - 顶部,氯仿 - 底部,

[0240] 从右边的第 2 个体系:在振摇并重新相分离之后,水,染料,氯仿和硬脂酸改性的聚赖氨酸(10mg/ml)

[0241] 最右边:氯仿和硬脂酸改性的聚赖氨酸(10mg/ml)

[0242] 实施例 23:聚赖氨酸与十二烷基硫酸钠(SDS)配位

[0243] 将 1g 实施例 9 的高支化聚赖氨酸(8.24mmol  $\text{NH}_2$  当量)溶于 30ml MilliQ 水中,并使用 0.1M HCl 将溶液的 pH 调节至 3.5。与此平行,将 2.38g 十二烷基硫酸钠(SDS, 8.26mmol)溶于 100ml 水中并使用 0.1M HCl 将溶液的 pH 同样调节至 3.5。然后在搅拌下将 SDS 溶液缓慢加入聚赖氨酸水溶液中,反应混合物变混浊并形成沉淀。在加料结束之后,将混合物再搅拌 15 分钟,然后通过过滤分离沉淀。将过滤残留物溶于 50ml 1-丁醇中并将丁醇溶液缓慢加入 pH 为 3.5 的 500ml 水中。又通过过滤分离形成的沉淀,并用 pH 调节至 3.5 的 2000ml 水充分洗涤。在干燥器中经  $\text{P}_2\text{O}_5$  干燥得到白黄色残留物。对产率定量分析;发现聚赖氨酸的负载度基于  $\text{NH}_2$  基团为 95%。

[0244]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , rt):4.28(br, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 4.00(t, 2H,  $\text{J} = 6.92\text{Hz}$ ,  $\text{SDS-C(1)H}_2$ ), 3.89(br, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 3.23(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.98(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 1.86(br m, 2H,  $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 1.66(q, 2H,  $\text{J} = 6.78\text{Hz}$ ,  $\text{SDS-C(2)H}_2$ ), 1.58(br m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1.38(br m, 2H,  $\text{SDS-C(3)H}_2$ ), 1.35-1.20(br m, 18H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{SDS-C(4)-SDS-(C11)H}_2$ ), 0.90(d, 3H,  $\text{J} = 6.76\text{Hz}$ ,  $\text{SDS-C(12)H}_2$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR(100.6MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , rt):168.4( $\text{COCH(R)NH}$ ), 67.36( $\text{SDS-C(1)}$ ), 52.59( $\text{COCH(R)NH}$ ), 52.37( $\text{COCH(R)NH}$ ), 38.45( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 38.20( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 31.14( $\text{SDS-C(2)}$ ), 30.32( $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 30.12( $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 28.88, 28.83, 25.55, 28.52( $7 \times \text{SDS-C(3)-SDS-C(9)}$ ), 29.74( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 25.01( $\text{SDS-C(10)}$ ), 21.80( $\text{SDS-C(11)}$ ), 21.36( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 20.99( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 12.54( $\text{SDS-C(12)}$ )。

[0245] 实施例 24:聚赖氨酸与辛基硫酸钠(SOS)配位

[0246] 重复实施例 23 的程序,但代替 SDS 使用 1.92g 辛基硫酸钠(SOS)。

[0247] 对白黄色固体定量分析;发现负载度基于  $\text{NH}_2$  基团为 90%。

[0248]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , rt):4.29(br, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 4.00(d, 2H,  $\text{J} = 5.46\text{Hz}$ ,  $\text{SOS-C(1)H}_2$ ), 3.89(br, 1H,  $\text{COCH(R)NH}$ ), 3.24(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.98(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ), 1.88(br m, 2H,  $\text{COCH(CH}_2\text{)NH}$ ), 1.67(br m, 2H,  $\text{SOS-C(2)H}_2$ ), 1.60(br m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$ ), 1.40(br m, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.32(br m, 10H,  $\text{SOS-C(3)H}_2\text{-SOS-(C7)H}_2$ ), 0.91(d, 3H,  $\text{J} = 4.75\text{Hz}$ ,  $\text{SOS-C(8)H}_2$ )。

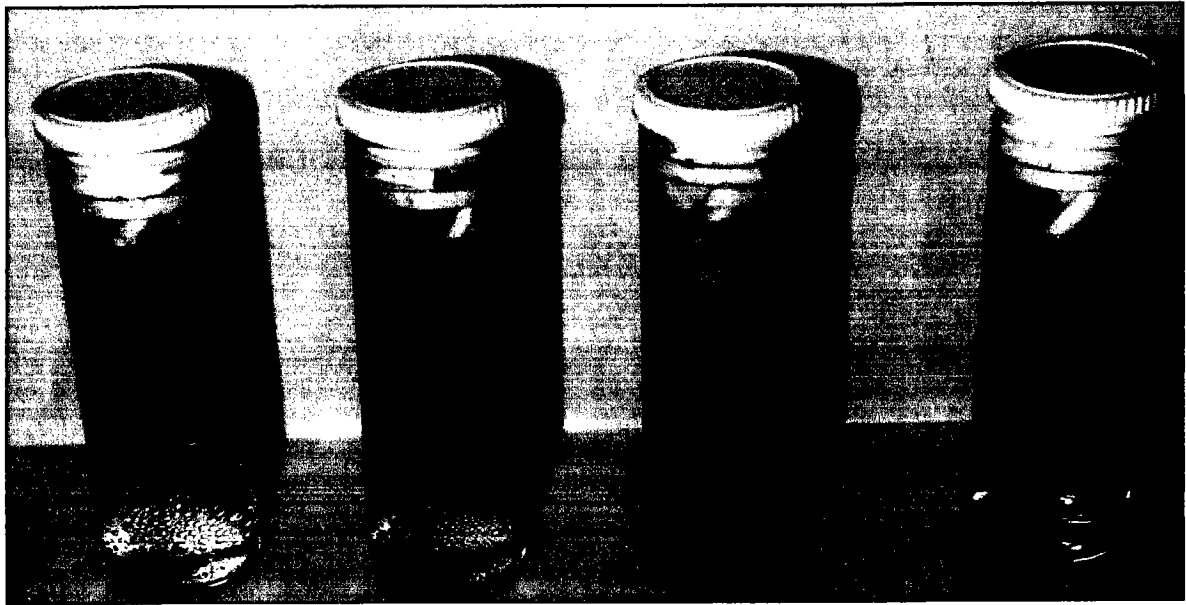


图 1