



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101035823 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 04

(21) 申请号 200580033763. 5

(22) 申请日 2005. 10. 10

(30) 优先权数据

04104955. 2 2004. 10. 08 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007. 04. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2005/003023 2005. 10. 10

(87) PCT申请的公布数据

W02006/038110 EN 2006. 04. 13

(73) 专利权人 弗门尼舍有限公司

地址 瑞士日内瓦

(72) 发明人 拉乌西内·瓦利

安德烈亚斯·赫尔曼

塞利娜·泰尔纳特

克里斯托夫·约翰·乔治·普卢默

哈尔姆-安东·克洛克

乔治·克罗伊策

扬-安德斯·E·蒙松

霍斯特·佐默

玛丽亚·伊内斯·贝拉斯科

(74) 专利代理机构 北京三幸商标专利事务所

11216

代理人 刘激扬

(51) Int. Cl.

C08F 293/00 (2006. 01)

C08L 53/00 (2006. 01)

C08G 81/00 (2006. 01)

C08G 83/00 (2006. 01)

A61K 47/48 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2002156047 A1, 2002. 10. 24, 实施例 3, 4, 18.

审查员 张倩

权利要求书 1 页 说明书 28 页 附图 4 页

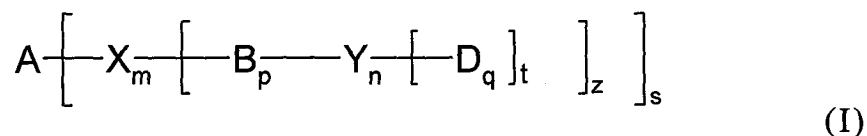
(54) 发明名称

两亲星型嵌段共聚物

(57) 摘要

本发明涉及一种基本球形的具有内部疏水嵌段和外部亲水嵌段的高分支嵌段共聚物。在共聚物球体中,疏水嵌段组成适合于包封或联合疏水生物活性试剂的疏水层,同时亲水嵌段提供适合于使共聚物溶解或分散于水溶液中的外层。同时要求了适合用于包封如香料、调味料、药物、农用化学品的共聚物的制备方法。

1. 含有通式 (I) 的嵌段共聚物的复合物,



其中

A 是具有 s 官能度的核心 ;s 乘以 z 定义了共聚物的臂的数量,由此 s*z 的乘积 > 30 ;

X_m 和 Y_n 相互独立地为线型或分支的连接部, m 或 n 相互独立地为 0 或 1,一旦枝接到核心上,该连接部适合作为至少一种聚合反应的起始点 ;

z 和 t 分别是由该连接部 X 和 Y 提供的分枝的数量, z 和 t 各自独立地在 1 ~ 10 的范围内 ;

B 是计算的汉森溶度参数 ≤ 25 的聚合部,其通过共价连接到 A 的官能度或 X 的官能度上, p 为聚合的 B 部的平均数, p 在 3 ~ 300 的范围内 ;

D 是汉森溶度参数 > 25 的聚合部,选自由聚(甲基丙烯酸)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯)、聚(丙烯酸三甲基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酰氧乙基三甲基铵盐)、聚(甲基丙烯酸羟基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲醚基乙二醇酯)、聚(乙烯吡咯烷酮)、聚(丙烯酸聚乙二醇酯)、聚(甲基丙烯酸聚乙二醇酯)、聚氨基酸、聚丙烯腈、聚(乙烯亚胺)和聚噁唑啉和它们的组合组成的组, q 为聚合的 D 部的平均数, q 在 3 ~ 300 的范围内 ;

该复合物进一步含有至少一种包封于或联合于共聚物上的亲脂功能试剂,该功能试剂选自由调味料、香料、药物、农用化学品、染料和它们的混合物组成的组。

2. 根据权利要求 1 所述的复合物,其中该共聚物具有 2 ~ 150nm 的平均直径。

3. 根据前述任一权利要求所述的复合物,其中该共聚物具有 Mn > 100,000g/mol 的分子量。

4. 根据权利要求 1 所述的复合物,其中嵌段 B 选自由聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸正丁酯)、聚(丙烯酸正丁酯)、聚交酯、聚己内酯、聚丙二醇、聚酞、聚硅氧烷、聚腈、聚唑啉和它们的组合组成的组。

5. 主要由权利要求 1 的复合物组成的纳米胶囊。

6. 含有权利要求 1 所述的复合物的香味产品。

7. 制造权利要求 1 所述的复合物中的嵌段共聚物的方法,该方法包含以下步骤 :

- 提供具有 s 官能度的核心 (A), s > 5,

- 非强制性选择地将核心的官能度连接到连接部 (X),

- 将疏水嵌段 (B) 聚合到核心 (A) 的官能度上,或如果存在连接部 (X),聚合到连接部 (X) 上,

- 非强制性选择地将另一连接部 (Y) 连接到疏水嵌段 (B) 上,和

- 将亲水嵌段 (D) 聚合到疏水嵌段 (B) 的官能度上,或如果存在另一连接部 (Y),聚合到该另一连接部 (Y) 上,或者,作为另外的选择,

- 将第二疏水嵌段聚合到疏水嵌段 (B) 上,或如果存在另一连接部 (Y),聚合到该另一连接部 (Y) 上,接下来将第二疏水嵌段化学转变为亲水嵌段 (D)。

两亲星型嵌段共聚物

技术领域

[0001] 本发明涉及嵌段共聚物,该共聚物含有多官能度核心、疏水嵌段和亲水嵌段。本发明还涉及由该嵌段共聚物形成的纳米胶囊以及制造嵌段共聚物的方法。

背景技术

[0002] 对几乎所有应用科学来说,功能试剂,分子,成分或组合物如调味料,香料,药物,农用化学品如除草剂、杀菌剂或杀虫剂,染料以及其它许多物质的输送是非常重要的问题。没有浓缩的容易运输和可加工形式的功能试剂的稳定性,输送是不可信的并且该试剂在预定的地点和时间仅很少地表现出其有益的特性。实际上,为了保护敏感添加剂不被降解和控制它们的释放以及由此根据应用的需要优化它们的性能,广范围的应用都需要有效的包封。

[0003] 因而,就稳定化的功能试剂的输送而言,包封是关键,到目前为止已经开发出了许多不同的包封技术和系统。包封系统,微米或纳米胶囊的特殊组群牵涉到提供包含疏水功能试剂如香料、调味料的颗粒的问题,但是该试剂在水环境,例如乳剂的水相,例如香波,洗液或沐浴乳中是可分散或可溶解的。

[0004] EP 04101930.8 中公开了含有多糖骨架和两亲二嵌段共聚物的可生物降解的共聚物组合物。但是,进一步具有输送系统是有利的,其可能包封更高负荷的生物活性分子。另外,较接近球形的胶囊是有利的。

[0005] 单个球型分子形成的聚合的微米和纳米胶囊是 EP 1443058 A1 的主题。这些胶囊由单一的交联疏水聚合物形成,该聚合物通过化学试剂方式进行化学改性使得在它的表面包含亲水部分。在颗粒的表面添加羧酸、季铵、氢氧根、磺酸或甚至硫醇进行化学改性。但是,通过乳化-聚合反应来制备这些胶囊,这就意味着包封物占据了整个胶囊的核心,而聚合物以外壳的形式位于包封物的周围。这种胶囊对于机械应力没有很好的抵抗力。

[0006] 在 US 6,723,789 B1、US 6,552,146 B1 和 US 6,476,124 B1 中,公开了具有化学式 $A-[(M1)_{p1}-(M2)_{p2}\dots(Mi)_{pi}]_n$ 星型结构的嵌段共聚物,其基本上用于化妆品应用(指甲,睫毛,眉毛和头发)。然而,这些共聚物并不是两亲的并且不适于包封系统。

[0007] WO 01/58987 A2 中公开了高分支的两亲聚合添加剂,但是,并非用于生物活性试剂的包封。相反,EP 0858797 A1 涉及用于治疗腋臭的带有末端氨基官能的树枝状的聚合物。另一方面,包含亲脂活性组分和不溶于水的连续聚合包膜的脂质核心是 US 6,379,683B1 的主题。

[0008] 另一用聚合物包封领域的参考文献是 WO 02/26867 A2,其中将树枝状高分子的特殊家族应用于药物的输送。但是,这些分子相对较小,因而限制被输送的包封物的数量。

[0009] 对于现有技术来说,显然需要进一步的包封系统,特别是那些适合于在水环境中包封脂溶性的、非强制性选择的挥发性的生物活性试剂。通常,在水中胶囊的好的溶解性或可分散性意味着沉淀以及胶囊在含水液体表面的漂浮会被避免。另一些重要的参数是每重量单位胶囊可负载或包封的生物活性试剂的含量,控制它的释放的能力以及胶囊的物理稳

定性。

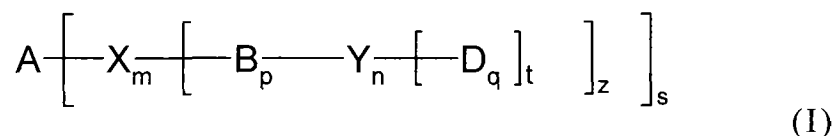
[0010] 本发明涉及以上提出的问题。

发明内容

[0011] 明显地,基本上球形的嵌段共聚物能够被提供,其含有多官能度核心,聚合于核心之上的疏水嵌段或适当的连接分子,和邻近的能够很好溶解或分散在含水液体中的亲水嵌段。由于疏水嵌段,该聚合物含有相对大的球面或层,其中疏水的(生物)活性试剂容易地联合或结合。

[0012] 因而,第一方面本发明提供了包含通式(I)的嵌段共聚物化合物,

[0013]



[0014] A是具有s官能度的核心;s乘以z定义了共聚物的臂的数量,由此s*z的乘积>6;

[0015] X_m和Y_n相互独立地为线型或分支的连接部,m或n相互独立地为0或1,一旦枝接到核心上,该连接部适合作为至少一种聚合反应的起始点;

[0016] z和t分别是由该连接部X和Y提供的分枝的数量,z和t各自独立地在1~10的范围内;

[0017] B是计算的汉森溶度参数≤25的聚合部,其通过共价连接到A的官能度或X的官能度上,p为聚合的B部的平均数,p在3~300的范围内;

[0018] D是汉森溶度参数>25的聚合部,q为聚合的D部的平均数,q在3~300的范围内。

[0019] 第二方面,本发明提供了主要由本发明嵌段共聚物组成的纳米胶囊。

[0020] 第三方面,本发明提供了嵌段共聚物,其适合于疏水生物活性分子的包封,该嵌段共聚物按以下顺序含有:

[0021] - 位于中心的、亲脂的或亲水的、多官能度核心(A),

[0022] - 亲脂嵌段(B),和

[0023] - 亲水嵌段(D);

[0024] 和非强制性选择的在核心和亲脂嵌段(X)之间和/或在亲脂嵌段和亲水嵌段(Y)之间的一个或多个连接分子。

[0025] 第四方面,本发明提供了制造嵌段共聚物的方法,其包含以下步骤:

[0026] - 提供具有s官能度的核心(A),s>5,

[0027] - 非强制性选择地将核心的官能度连接到连接部(X),

[0028] - 将疏水嵌段(B)聚合到核心的官能度上,或如果存在连接部(X),聚合到连接部(X)上,

[0029] - 非强制性选择地将另一连接部(X)连接到疏水嵌段(B)上,和

[0030] - 将亲水嵌段(D)聚合到疏水嵌段(B)的官能度上或聚合到另一连接部(X)的官能度上,或者,作为另外的选择,将第二个疏水嵌段聚合到第一嵌段上或到另一连接部

上,接下来将第二疏水嵌段化学转变为亲水嵌段(D)。

[0031] 本发明进一步提供了以上用于包封和/或联合至少一种亲脂的功能试剂的嵌段共聚物的应用。此外,本发明提供了充分列举在权利要求中的用于包封和/或联合的方法。本发明还提供了含有本发明嵌段共聚物的香味产品。

附图说明

[0032] 图1表明的是本发明共聚物的结构实例,其详细地描述了本发明共聚物的一个分支(在此: $s = 11$)。根据这个结构,存在连接分子X和Y,并且两者都具有 $t, z = 3$ 的官能度。虚线用于简化该图并且表明聚合物的分支遵循上述通式(I)给出的原则而延伸的位置。

[0033] 图2表示将香料包封入两亲的 $H40-X-(Pn-BuMA)_{30}-(PPEGMA)_{32}$ 星型嵌段共聚物获得的 ^1H-NMR 量化数据。曲线显示了溶液中聚合物含量和发现的香料的量之间的线性相关,因而表明成功包封香料分子于聚合物中。

[0034] 图3显示了分别包封于 $H40-X-(PPEGMA)_{40}$ 和 $H40-X-(Pn-BuMA)_{30}-(PPEGMA)_{32}$ 中的乙酸苄酯含量的对比。曲线证实了具有疏水嵌段和亲水嵌段的星型嵌段共聚物的优点。

[0035] 图4显示了与纯的没有包封的柠檬醛相比在本发明聚合物或纳米胶囊中香味化合物(柠檬醛)增加的保持力。从图中可以看出与未包封的柠檬醛相比,本发明纳米胶囊中柠檬醛的释放经过10h明显被减缓。

[0036] 图5表示热解重量分析举例说明单独香叶醇、香叶醇在Boltorn® H40 HBP存在下和香叶醇在两亲星型嵌段共聚物 $H40-(PCL)_{10}-Y-(PAA)_{70}$ 存在下的蒸发(以相对于试验起始最初重量的重量份作为以分钟表示的时间的函数)。

[0037] 图6显示通过香料模型的动态顶空分析,在存在(—■—)或不存在(--o--)两亲星型嵌段共聚物 $H40-(PCL)_{10}-Y-(PAA)_{70}$ 时3-环己基丙酸烯丙酯的蒸发分布。

[0038] 图7显示了通过在织物柔软剂应用中的动态顶空分析,存在(—■—)或不存在(--o--)两亲星型嵌段共聚物 $H40-(PCL)_{10}-Y-(PAA)_{70}$ 时,随着3-环己基丙酸烯丙酯释放的时间变化测量的顶空浓度。

具体实施方式

[0039] 本说明书上下文中术语“包含”表示“除了其它之外,还包括”。它不能被解释为“仅由...组成”。

[0040] 本发明上下文中,除非另外说明,百分比是干物质的重量百分比。同样,如果指出份数的比例,我们指干物质的重量份。

[0041] 所用的术语“平均”或“均数”,例如在表述“平均聚合度”或“平均直径”中指的是算数平均数。

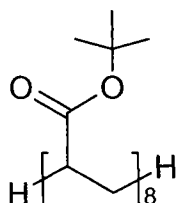
[0042] 术语“官能度”指的是化合物的适于以共价方式连接到另一化合物或适于作为共价结合反应的媒介的官能团,它为连接化合物或是可被聚合的一部分。合适的上述意义的官能度可选自例如 $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-NCO$, $-COOH$, $-X$ (X为卤素,优选Cl和/或Br)。“多官能度的”因而指特殊化合物具有几种如s种官能度。

[0043] 汉森溶度参数 ≤ 22 或 > 22 ,例如,是决定聚合部的亲水性/疏水性的量度,并且

对于本发明来说,通过 Norgwyn Montgomery Software Inc, ©2003 商业可用的 Molecular Modeling Pro 的 5.22 版本的软件进行计算。汉森溶度参数的单位是 $(\text{MPa})^{1/2}$, 其在本发明中都是有效的。

[0044] 为了本发明的目的明确地确定出汉森溶度参数, 由此确定将一些具有被 H- 取代的无重复末端的 8 聚合单体单元用上述软件来计算参数。例如, 对于作为单体部的含有丙烯酸叔丁酯的聚合物, 下述分子用于计算汉森溶度参数。用 Molecular Modeling Pro 获得的值为 19.84。

[0045]



[0046] 发明者发现汉森溶度参数的值 25 为亲水嵌段 (D) 的值, 高于这个值本发明的共聚物变得可分散或可溶于水。

[0047] 术语“亲脂的功能试剂”或“疏水的功能试剂”指的是具有计算的辛醇 / 水分配系数 (clogP) ≥ 1 的分子, 优选 ≥ 0 , 更优选 ≥ 2 , 最优选 ≥ 4 。这个参数通过 T. Suzuki 的软件, 1992 CHEMICALC 2, QCPE Program No 608, Department of chemistry, Indiana University 计算得到。也可见 T. J. Suzuki, Y. Kudo, J. Comput. -Aided Mol. Design (1990), 4, 155-198。

[0048] 本发明的一个方面提供了主要由本发明的嵌段共聚物组成的纳米胶囊。该纳米胶囊由于核心的多官能度 ($s > 5$), 以及非强制性选择的另外的由该核心 (A) 延伸的分支臂, 通过本发明共聚物形成。嵌段共聚物的臂的数目由核心上的官能度的数目 (s) 和在连接部 X 上的潜在分支数目 (z) 的乘积决定。如果没有连接部 X ($m = 0$), z 等于 1, 如下述二嵌段共聚物枝接连接于核心的官能度 s 上。在这种情况下, 嵌段共聚物含有 s 个臂。根据另一个例子, 如果存在含有单一分支的连接部 X, z 变为 2 并且全部臂的数目是核心官能度的数目的 2 倍。

[0049] 优选的臂的数目 ($s \cdot z$) 为 > 8 。根据一种实施方式, 本发明嵌段共聚物含有 > 12 的臂 ($s \cdot z$)。更优选, 臂的数目 > 15 , 甚至更优选 > 20 , 并且最优选 > 25 。根据优选实施方式, 臂的数目是 > 30 、 > 40 或者甚至 > 50 。存在的臂越多, 本发明的嵌段共聚物越大, 并且在共聚物中疏水部分越大, 能够在本发明的嵌段共聚物中联合更多的亲脂试剂。嵌段共聚物优选具有 ≤ 100 个臂, 更优选具有 ≤ 800 个臂, 并且甚至更优选 ≤ 70 个臂以及最优选 ≤ 64 个臂。分析上, 臂的数目可根据核心 A 的官能度 s 的数目进行推算。

[0050] 本发明共聚物的每一个臂可通过至少一种疏水嵌段 B 和至少一种亲水嵌段 D 的存在来定义。在本发明的共聚物的整个球形内嵌段 B 形成疏水层。臂进一步包含更加远端的至少一种相对更加亲水的嵌段 D, 形成胶囊的外层。外层适于使胶囊在水中表现出可溶和 / 或可分散性。

[0051] 每个嵌段, 其可为 B 或 D, 被定义为无分支的、线型的聚合物。本发明的共聚物的分支可在 X 或 Y 位置产生, 这些位置可为非强制性选择的连接部, 将不同的嵌段分开。分支也可出现在核心 A 中。

[0052] 本发明还提供了功能试剂的输送系统, 该输送系统包含本发明的纳米胶囊。

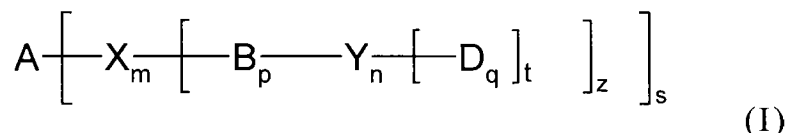
[0053] 优选地,本发明的化合物是星型嵌段共聚物,更优选它是两亲星型嵌段共聚物,最优选它是多臂的两亲星型嵌段共聚物。

[0054] 在一种实施方式中,本发明的共聚物具有 2 ~ 150nm 的平均直径。优选地,它具有 10 ~ 100nm 的直径,更优选 15 ~ 80nm。

[0055] 在一种实施方式中,本发明的共聚物具有 $M_n > 100,000\text{g/mol}$ 的分子量。优选 $M_n > 120,000$, 例如 $> 140,000$, 更优选 $> 160,000$, 例如 $> 180,000$ 。甚至更优选 $M_n > 200,000$, 例如 $> 250,000$, 并且最优选它具有 $M_n > 300,000\text{g/mol}$ 的分子量。

[0056] 本发明提供了通式 (I) 的共聚物

[0057]



[0058] 其中 A 代表核心。该核心可为提供适合作为附加连接分子的起始点 (也称为起始因子) 或作为发生聚合反应的起始点的官能度的任何分子。因而该核心优选在表面上具有如上定义的官能度 ($s > 5$), 优选它可具有多于 10 的官能度 ($s > 10$), 更优选多于 15 ($s > 15$), 多于 20 ($s > 20$), 多于 30 ($s > 30$) 并且最优选它多于 40 ($s > 40$)。例如它可在其表面上具有如上所述多于 100 ($s > 100$) 的官能度。因而该核心可为聚合物, 如高分支聚合物、树枝状高分子或多官能度低分子量的分子。低分子量的分子在这里理解是在 500 ~ 1500 范围内具有固定的或不变的分子量的单分散性的分子。

[0059] 在本发明的优选实施方式中,核心 A 是高分支或树枝状聚合物。

[0060] 被用于本发明意义上的合适的核心是聚 (芳基醚), 例如 C. Hawker 和 J. M. J. Fréchet 的 “A New Convergent Approach to Monodisperse Dendritic Macromolecules”, J. Chem. Soc., Chem Commun. 1990, 1010-1013 中公开的那些物质, 它们的表面被官能化, 或者 Y. Zhao 等在 “Synthesis of novel dendrimer-like star block copolymers with definite numbers of arms by combination of ROP and ATRP”, Chem. Commun, 2004, 1608-1609 中描述的在它们的表面具有 -OH 基的那些物质。

[0061] 本发明的另一类合适的高分支或树枝状的核心 (A) 是聚 (酰胺-胺) (PAMAM), 在表面具有 -NH₂ 官能, 其从 Dendritech® Inc., USA 商业可得。

[0062] 作为另一选择, 同样在表面具有 -NH₂ 官能度的适合核心分子 (A) 可引用由 Hyperpolymers GmbH, Germany 商品化的聚 (乙烯亚胺), 或者由 DSM, The Netherlands 商品化的聚 (丙烯亚胺) Astramol™。

[0063] 另外的一组合适的核心结构 (A) 是聚 (酰胺酯), 如 J. Park 和合作者公开在 “Cationic Hyperbranched Poly(amino ester): A Novel Class of DNA Condensing Molecule with Cationic Surface, Biodegradable Three-Dimensional Structure, and Tertiary Amine Groups in the Interior”, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 2460-2461 中的物质。

[0064] 其它的可被用于本发明的核心 (A) 是在它们表面具有 -OH 和 / 或 -NCO 官能的聚氨酯, 其公开于 DE 19524045 A1 中, 或者是在表面同样具有 -OH 官能的并且由 Hyperpolymers GmbH, Germany 商品化的聚丙三醇。

[0065] 以上给出的本发明聚合物中适合的核心物质的非常典型的例子可被进一步由它们表面上具有 -OH 官能的聚酯来完善,例如那些在 WO 01/46296 A1 中公开的物质,或优选的那些由瑞典的 Perstorp 市场化的商标名为 **Boltorn®** 的产品,特别是 H20、H30 和 H40 的产品。在本发明的一种实施方式中,核心 (A) 是高分支的聚酯。

[0066] 在 US 6,476,124 B1 的实施例 1 中公开的杯(8)芳烃基的起始因子也可根据本发明的目的被用作核心 (A)。这是单分散性低分子量分子的例子。

[0067] 基本上,任何在表面具有官能度的高分支聚合物或树枝状高分子都可被选择。技术人员可基于工艺技术,例如从 Newkome 等的书“Dendrimers and Dendrons”, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001 或其它书中选择合适的核心。

[0068] 本发明提供含有嵌段 B_p 和嵌段 D_q 的嵌段共聚物,当聚合时其分别为具有计算的汉森溶度参数 ≤ 25 (嵌段 B_p) 或 > 25 (嵌段 D_q) 的聚合部。

[0069] 嵌段 B 共价连接到 A 的表面的官能度上,或者,如果存在 X, 连接到 X 的官能度上,其中 p 为聚合的 B 部的数目。p 的值在 3 ~ 300 的范围内。优选 p 在 5 ~ 200 的范围内,例如 10 ~ 100,更优选 8 ~ 60,甚至更优选 9 ~ 40,最优选 10 ~ 35。

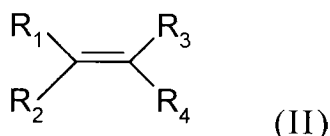
[0070] 嵌段 B 也指作为疏水或亲脂的嵌段,因为它具有包封、吸收或联合亲脂或疏水生物活性分子的目的。

[0071] 为本发明的目的,计算的汉森溶度参数 ≤ 25 包含能够联合或者包封亲脂化合物的聚合物。

[0072] 关于聚合部 B 的实际结构,非常清楚的是满足汉森溶度参数 ≤ 25 的标准的任何结构都可被使用,因为仅仅这种溶度参数决定了嵌段共聚物的包封和 / 或联合疏水生物活性试剂的能力。为了避免任何疑惑,需要澄清的是溶度参数需要基于部分最终嵌段共聚物的所述部进行计算。因而为了获得需要的汉森溶度参数值,可能在聚合之后的另外的步骤中对嵌段之一,例如 B 和 / 或 D 进行化学改性。

[0073] 通常,对于嵌段 B 的单体部分可从现有技术中选择。对于原子转移自由基聚合 (ATRP) 的合适单体的说明性例子在 US 6,692,733, col.4, line 12-col.6, line 38 中给出,其给出了通式 (II) 的通常结构,

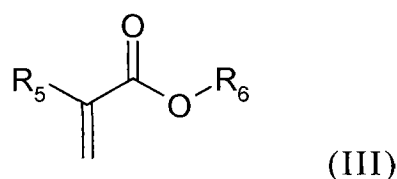
[0074]



[0075] 其中 R₁, R₂, R₃ 和 R₄ 定义于上述指出的文字部分,在此明确地将其并入作为参考。如技术人员所知,这些单体部分适合被应用于其它类型的聚合中。当然,根据以上结构的可能单体,仅可选择那些满足本发明的汉森溶度参数条件的单体。

[0076] 优选地,用于制备本发明嵌段 B 的单体可选择具有通式 (III) 的单体,

[0077]

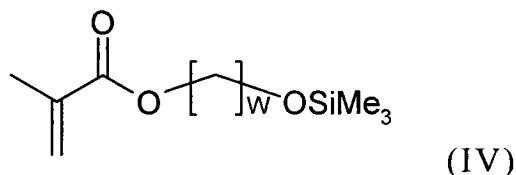


[0078] 其中 R_5 是 H 或者 CH_3 和 R_6 是线型或分支的 C_nH_{2n+1} , $n = 1 \sim 10$ 。

[0079] 这种类型的单体的例子是甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丙酯、丙烯酸丙酯、甲基丙烯酸丁酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸叔丁酯、丙烯酸叔丁酯、甲基丙烯酸戊酯、丙烯酸戊酯、甲基丙烯酸己酯、丙烯酸己酯。

[0080] 另一典型适合本发明嵌段 B 制备的合适的单体部具有通式 (IV)

[0081]



[0082] 其中 w 为 1 或 2。

[0083] 另外的适合制备疏水嵌段 B 的单体部是醋酸乙烯酯。

[0084] 烷基苯乙烯也是制备嵌段 B 的另一单体部。烷基优选 $C_1 \sim C_5$ 线型或分支的烷基。无烷基残基的苯乙烯本身也可被应用。

[0085] 特别地提及开环聚合 (ROP), 单体 ϵ -己内酯能被直接聚合在高分支的核心 (A) 或非强制性选择的连接部 (X) 的 $-OH$ 上并且因此优选被应用作为本发明嵌段 B 的制备中的一部分。通常, 嵌段 B 可以是选自自由聚交酯、聚己内酯、聚丙二醇和聚酞组成的组中的聚合物。

[0086] 因此, 在本发明的一种实施方式中, 本发明的共聚物的嵌段 B 选自自由聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸正丁酯)、聚(丙烯酸正丁酯)、聚交酯、聚己内酯例如聚(ϵ -己内酯)、聚丙二醇、聚酞、聚硅氧烷、聚膦腈、聚唑啉 (polyazoline) 和它们的组合组成的组。

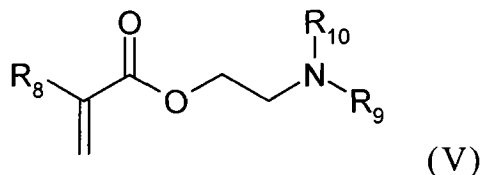
[0087] 本发明的嵌段共聚物化合物含有嵌段 D_q , 该化合物是具有汉森溶度参数 > 25 的聚合物, 其中 q 是聚合的 D 部的数目。 q 的值在 $3 \sim 300$ 范围内。优选 q 在 $5 \sim 200$ 范围内, 更优选 $10 \sim 150$ 例如 $10 \sim 100$, 甚至更优选 $15 \sim 80$ 如 $15 \sim 70$, 并且最优选 $25 \sim 75$ 如 $30 \sim 73$ 。

[0088] 嵌段 D 通常指的是亲水或疏脂嵌段, 因为这个嵌段的目的是使得共聚物在水中可溶或可分散。关于汉森溶度参数, 上面的注释同样适用, 其中参数的值为嵌段 B 和 D 的重要差别。

[0089] 因而在聚合时, 嵌段 D 的单体部可选择自任何使汉森溶度参数 > 25 的部分。嵌段 D 可以是中性或者它可带正和 / 或负电荷。

[0090] 合适的用于聚合的嵌段 D 或本发明的聚合物可选自由下述通式 V 覆盖的化合物,

[0091]



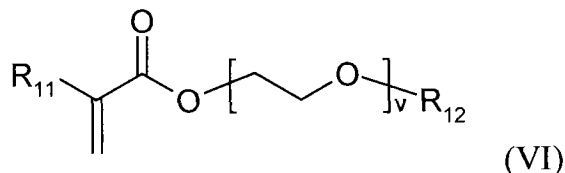
[0092] 其中 R_8 , R_9 和 R_{10} 相互独立地选自 H, $-CH_3$, $-CH_2-CH_3$ 。这些化合物的例子包括甲基丙烯酸二乙氨酯、丙烯酸二乙氨酯、甲基丙烯酸二甲氨酯、丙烯酸二甲氨酯。通式 (VI) 的化合物在聚合后可通过 N 原子的季铵化作用进一步被改性以获得正电荷部。

[0093] 在本发明嵌段 D 的制备中有用的单体部的另一例子是甲基丙烯酸叔丁酯或丙烯

酸叔丁酯,其已经在上文中适合嵌段 B 部提及到了。然而,为满足汉森溶度参数 > 25 的条件,由甲基丙烯酸叔丁酯或丙烯酸叔丁酯构成的嵌段 D 必须被进一步改性使得它更加极化或亲水。这可在聚合之后通过叔丁基的水解轻易实现,在叔丁基酯处留下 $-OH$ 基。根据选择的反应物和条件,水解可以是不完全的。在水中溶解本发明共聚物所需的水解的程度可由技术人员决定以及依赖于不同的因素如嵌段 B 和 D 的 DP、聚合物的本质特性等等。

[0094] 另外,嵌段 D 的疏水部可选自通式 (VI) 的化合物,

[0095]



[0096] 其中 R_{11} 和 R_{12} 相互独立地为 H 或 $-\text{CH}_3$, 并且 v 为 $1 \sim 10$ 。

[0097] 作为另外一个例子,甲基丙烯酸羟乙酯和丙烯酸羟乙酯也可被应用作为嵌段 D 制备中的单体部。

[0098] 作为更进一步的例子,为了成为嵌段 D 的亲水部,如果在聚合后醋酸乙烯酯被水解,那么它可被用作单体单元。在这种情况下,嵌段 D 为聚乙烯醇。

[0099] 如在嵌段 B 的上文中描述的,用于嵌段 D_q 的单体单元可选自通式 (II),只要满足嵌段 D 的汉森溶度条件。这些单体单元特别适合 ATRP。

[0100] 在本发明的一种实施方式中,本发明的共聚物的 D_q 可选自由以下物质组成的组:聚(甲基丙烯酸)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酸三甲基氨基乙酯)、聚(丙烯酸三甲基氨基乙酯)、聚(甲基丙烯酰氧乙基三甲基铵盐)、聚(甲基丙烯酸羟基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲醚基二乙二醇酯)、聚(环氧乙烷)、聚(乙烯吡咯烷酮)、聚(丙烯酸聚乙二醇酯)、聚(甲基丙烯酸聚乙二醇酯)、聚氨基酸、聚丙烯腈、聚(乙烯亚胺)和聚噁唑啉和它们的组合。

[0101] 两种嵌段,疏水嵌段 B 和 / 或亲水嵌段 D 可进一步包含所谓的 AB* 型单体,该单体可以用于通过自缩合乙烯基共聚合在嵌段 B 和 / 或 D 中引入分支。这种单体的一个例子是甲基丙烯酸 2-(溴代异丁酰氧基)乙酯,其它的例子公开在 H. Mori, A. H. E. Müller, Adv. Polym. Sci. 2003, 228, 1-37 中。这样,本发明的纳米胶囊的外壳将由进一步分支的聚合物组成并且因此而变得更浓密。在嵌段制备过程中 AB* 型单体可以 $0.5 \sim 5\text{mol}\%$ 的量被添加到嵌段 B 和 / 或嵌段 D 的疏水 / 亲水单体中。

[0102] 大体上,聚合的任何类型能够被应用于聚合疏水嵌段 B 或亲水嵌段 D。可能的聚合方法的例子是阴离子和 / 或阳离子聚合,聚加成反应,缩聚,自由基聚合,如受控制的自由基聚合,自由基聚合包括原子转移自由基聚合 (ATRP) 和可逆加成 - 断裂链转移 (RAFT) 和稳定自由基聚合 (SFRP) 例如由硝基氧介导的聚合,以及其它类型的聚合:开环聚合 (ROP)。

[0103] 优选地,本发明的共聚物通过 ATRP, RAFT, ROP 或它们中的两种进行制造。

[0104] 本发明的共聚物的嵌段 B 和 D 可应用相同或不同类型的聚合来制备。

[0105] 本发明的嵌段共聚物非强制性选择地含有共价结合于核心上的和 / 或结合于疏水嵌段 B 上的线型或分支的连接化合物 (X 和 / 或 Y)。该连接化合物可被应用于为聚合提供合适的起始位点,也可叫做起始因子。如果连接部 X 例如提供两个起始位点,它是 z 为 2

的分支连接部。优选, z 和 t 独立地在 1 ~ 5 的范围内。

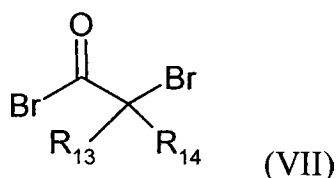
[0106] 连接部可以是多价的, 即它可以通过在每个连接部中为多于一个的聚合反应提供起始因子的方式分支。如果该连接部是多价的或分支的, 在通式 (I) 的化合物中的 t 和 / 或 z 值将会变得 > 1 , 即 t 和 / 或 z 相应于由连接部开始的分支的数目。

[0107] 依靠选择用于聚合嵌段 B 和 / 或嵌段 D 的聚合的类型, 技术人员能够选择适合作为起始因子的连接化合物 (X 和 / 或 Y)。合适的连接部的典型的例子在以下给出。

[0108] ATRP 的连接部可以是二代 C_2 - C_{15} 烷基卤化物, 优选二代 C_3 - C_{10} 烷基卤化物。优选地, 卤化物选自氯化物, 碘化物和 / 或溴化物组成的组。优选地, 卤化物为溴化物。其它合适的 ATRP 的连接部例如卤代甲苯、卤代酯、卤代酮、卤代腈、硫酰卤化物, 烯丙基卤化物、卤代胺等。

[0109] 例如, 连接化合物的特征在于至少一种自由转移的原子或基团的存在。例如, 通式 (VII) 的分子,

[0110]



[0111] 其中 R_{13} 和 R_{14} 相互独立地选自溴、H 或非强制性选择的进一步被取代的 C_1 - C_3 烷基残基, 优选甲基。

[0112] 这种和其它连接部的例子是 2-溴代异丁酰溴, 2-溴代丙酰溴, 其中在 C2 位上的溴原子可自由转移。当然, 上述化合物相应的氯化物和碘化物同样适合。分支连接部的例子是 2, 2-二溴代丙酰溴。

[0113] 适合 ATRP 的连接部 (X, Y) 的其它的例子公开于 K. Matjaszewski, J. Xia, Chem. Rev. 2001, 101, 2921-2990 和 M. Kamigaito, T. Ando, M. Sawamoto, Chem. Rev. 2001, 101, 3689-3745 中。

[0114] 适合 RAFT 的连接部例如是烷基碘化物, 黄原酸盐 (见 M. H. Stenzel, L. Cummins, E. Roberts, T. P. Davis, P. Vana, C. Bamer-Kowollik, Macromol. Chem. Phys. 2003, 204, 1160-1168) 和二硫代氨基甲酸酯 (W09935177)。

[0115] 适合 SFRP 的连接部是硝基氧, 烷氧基胺 (对于硝基氧介导的聚合, 见 C. J. Hawker, A. W. Bosman, E. Harth, Chem. Rev. 2001, 101, 3661-3688), borinate, (芳基偶氮) 氧自由基系统, 取代的和非取代的三苯基、四联氮基 (verdazyl)、三唑啉基 (triazoliny) 基、氢硒基的系统 (见 T. S. Kwon, S. Kumazawa, T. Yokoi, S. Kondo, H. Kunisada, Y. Yuki, J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem. 1997, A34, 1553), 四苯基乙烷的衍生物和在 Kamigaito 等和 Hawker 等的上述引用的文献中提到的连接部。

[0116] 特别适合 ROP 的连接部是包含 OH -, NH_2 - 或甲苯磺酸酯基 (OTs) 的化合物, 甲苯磺酸酯基是噁唑啉的 ROP 的起始因子。

[0117] 为了避免疑惑要指出的是连接分子 X 和 Y 可在本发明的共聚物中的两个位置存在, 即在核心 (A) 和疏水嵌段 (B) 之间和 / 或在疏水嵌段 (B) 和亲水嵌段 (D) 之间。当然, 如果两个连接部在两个位置 (X 和 Y) 都出现, 连接部可相互独立地具有相同或者不同的结

构。因而本发明共聚物的连接部相互独立地选自上述给出的例子,这对于技术人员来说是便利的。

[0118] 为了生产具有分支的连接部,连接部(X和/或Y)可以是由几种上述提及的化合物组成的化合物,如使 t 和/或 $z > 1$ 。

[0119] 在一种实施方式中,本发明的共聚物进一步含有至少一种被包封或被联合在共聚物上的亲脂的功能试剂。在本发明的优选实施方式中,功能试剂选自由调味料、香料、药物、农业化学品、染料和它们的混合物组成的组。术语“功能分子”或“功能试剂”指具有特殊期望的活性或功能的分子。因此,功能试剂例如可以是药物如人或动物用的药剂,维生素,微量元素。它也可以是农用化学品包括除草剂,杀虫剂,杀菌剂等等。

[0120] 功能试剂的另一例子是食品添加剂例如脂肪、油、酸化剂、面团性质改进剂、肉类加工助剂、着色剂、发酵剂、矿物质和酶。因而功能试剂可以是给产品例如食品或香味制品提供某种益处(如营养或健康益处)的任何试剂。

[0121] 优选地,功能试剂是药物试剂。优选地,它具有生物活性。

[0122] 优选地,功能试剂是调味料和/或香料。

[0123] 通过术语“调味料”指的是化合物,该化合物可以单独使用或者与其它化合物结合使用可给予想要的味觉效果。要被视为调味料,它必须被本领域技术人员认知能够以想要的方式改变组合物的味道。这种组合物用于食用消费并且由此通常是食品、营养组合物等等。另外,术语“香料”指的是化合物,该化合物可以单独使用或与其它化合物结合使用可给予想要的嗅觉效果。要被视为香料,它必须可被本领域技术人员认知能够以想要的方式改变组合物的气味。

[0124] 由作者Steffen Arctander 1969年出版的书“Perfume and Flavour Chemicals”收集了技术人员知道的香料和调味料并且在此特别地将它全部并入作为参考文献。同样,“Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients”,CRC Press或M.B. Jacobs的Synthetic Food Adjuncts, vanNostrand Co., Inc. 收集了在给消费品加香、调味和/或芳香化(即给予消费品气味或味道)的领域的技术人员公知的调味料和/或香料。在这些文献中公开的化合物为本发明上下文中的调味料和/或香料。

[0125] 在一种实施方式中,本发明的共聚物是多臂的星型嵌段共聚物。多臂星型嵌段共聚物是从中心结构延伸出来多个聚合的臂的共聚物,这些臂给予聚合物星型的外观,并且依赖于臂的数目可提供总体上为球形的胶囊。另外,该臂包含聚合物的不同嵌段,其中每个嵌段可为来自化学相似或完全不同的单体部的聚合物。星型嵌段共聚物的臂可以是线型和/或是分支的。

[0126] 本发明一方面提供了星型嵌段共聚物的制造方法。因此,提供核心(A),其在以上定义为A并且它是商业可得的或者在文献中提及过它的合成。

[0127] 在该方法的一个非强制性选择的步骤中,核心(A)的官能度连接到连接部(X)上。依赖于选择的A和X的结构,技术人员可以选择合适的反应条件,例如反应的合适溶剂。

[0128] 在另一步骤中,疏水嵌段(B)被聚合到核心(A)的官能度上或者如果连接部存在的话聚合到连接部上。疏水嵌段B的单体部在上面讨论过。依赖于选择的特定聚合反应,技术人员可以调整反应条件。优选地,嵌段B的聚合在催化剂的存在下于 $20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 温度下进行。

[0129] 在另外一个非强制性选择的步骤中,可能的另一连接部(Y)与疏水嵌段(B)连接。当然,该连接部可独立地选自非强制性选择地邻接于核心(A)存在的连接部,并且因而可以具有相同或者不同的结构。

[0130] 在该方法的另一步骤中,亲水嵌段(D)直接被聚合到疏水嵌段(B)的官能度上或者非强制性选择的另一连接部(Y),或者,另一选择,另一疏水嵌段被聚合到嵌段(B)或者如果存在连接部(Y)聚合到非强制性选择的连接部(Y)上,接下来通过化学改性,例如疏水残基的水解,将该疏水嵌段转换成为亲水嵌段(D)。

[0131] 与以上嵌段B所述相同,反应条件很大程度上依赖于应用的聚合的类型,因此可由技术人员决定,他们知道对于各种聚合反应的最佳的条件。

[0132] 本发明也包含通式(I)的化合物,其中疏水嵌段(B)和亲水嵌段(D)的位置是颠倒的,化合物的其它组成部分(A, X, Y)保持不变。例如,如果亲水的功能试剂要被包封,纳米胶囊被分散或溶解到疏水基质中(如在软膏中)或乳浊液的油相中,这些化合物是优选的。

[0133] 因此,本发明还包含通式A-X-D-Y-B的化合物,组成部分的意义如上所述。同样地,这种化合物的合成以及单体部与以上讨论的相同,各自不同是嵌段D替代了嵌段B被聚合以及嵌段B替代了嵌段D。

[0134] 本发明提供了含有本发明嵌段共聚物的香味产品。香味产品的例子包括精细香料(香水、花露水),身体护理产品例如香波,其它头发护理产品,沐浴乳,身体乳液,面霜,须后水,剃须膏,肥皂,家居护理产品例如衣物产品洗涤剂,织物柔软剂,液体洗涤剂等等。

[0135] 优选地,香味产品是香味配方。US 2003/0148901中很好地定义了这种产品,特别是[0026-0034]段,特别在此并入作为参考。

[0136] 在特别优选的实施方式中,香味产品是精细香料。优选地,这些是加香成分在乙醇,乳浊液或其它溶剂和/或载体系统中的溶液。在这些应用中,本发明共聚物的缓慢释放效果变得特别有用和方便。例如,当包括共聚物的香料应用于表面(织物,皮肤等)时,如通过喷洒和/或分散,香料或加香成分将会从表面缓慢释放使得产生较长持续加香的效果。

[0137] 本发明现在将会通过以下的例子作进一步详细说明,其中缩写具有本领域的常规含义。NMR光谱数据是在CDCl₃中在400或500MHz下对¹H和在101或126MHz下对¹³C进行记录的,化学移位 δ 是以TMS为标准,用ppm表示的,¹H NMR积分代表位于聚合物一个分支上的氢的数目,并且所有的缩写具有本领域的常规含义。UV/Vis光谱由Perkin Elmer Lambda 900仪器记录,热解重量分析仪采用的是Mettler Toledo Module TGA/SDTA 851e。

[0138] 如果不另外声明,商业可得的试剂和溶剂不进一步纯化即可使用。反应在标准玻璃器具中惰性环境下进行。GPC分析在装有两个连续的TSK-Gel Alpha 3,000+4,000和/或4,000+5,000柱的Waters150cv仪器(对微分黏度法改良的)中进行,并在60℃下用含有1g/L的LiBr的二甲基甲酰胺(DMF)在流速为0.6mL/min下洗提。已知分子量的聚(甲基丙烯酸甲酯)(PMMA)被用作校准用标准。聚合物的浓度为4mg/mL。

[0139] 这些例子详细说明了上述方法步骤,并非本发明范围的限定,同时也显示了对于不同聚合类型的最佳反应条件。

[0140] 实施例1

[0141] 通过两步开环和原子转移自由基聚合方法制备两亲星型嵌段共聚物

[0142] **Boltorn® H40 HBP** (来源:Perstorp, Sweden) 被用作 ϵ -己内酯的开环聚合反应的起始因子。连同**Boltorn® H40 HBP**本身一起,得到的聚(ϵ -己内酯)(PCL)嵌段提供了最终多臂星型嵌段共聚物的亲脂中心。为了将亲水嵌段枝接到该前体上,为 ATRP 提供起始因子的功能基团(如 2-溴代异丁酰溴)被引入到 PCL 臂(连接部 Y)的末端。接下来单体例如甲基丙烯酸聚乙二醇酯(PEGMA)或丙烯酸叔丁酯(*tert*-BuA)的聚合分别得到聚(甲基丙烯酸聚乙二醇酯)(PPEGMA)和聚(丙烯酸叔丁酯)(*Ptert*-BuA)。在前一例子中,外壳是完全亲水可在水中分散,在后一例子中,叔丁基酯保护基团的除去获得了相应的聚(丙烯酸)(PAA),使分子表现出水溶性。

[0143] 1. i 在商业可得的高分支的核心上制备嵌段 B_p : 将 ϵ -己内酯聚合到 **Boltorn® H40 HBP** 上以得到 $H40-(PCL)_p$

[0144] $H40-(PCL)_{17}$ 的合成

[0145] 在二乙醚中沉淀后,将 **Boltorn® H40 HBP** ($M_n=7300\text{g/mol}$) 在真空中干燥 2 天。 ϵ -己内酯在 CaH_2 上干燥并且在使用前蒸馏。将 **Boltorn® H40 HBP** ($2.50\text{g}, 5.65 \cdot 10^{-4}\text{mol}$) 在惰性环境中加入 250mL 三颈烧瓶并置于 107°C 的油浴中。将 ϵ -己内酯 ($43\text{mL}, 407\text{mmol}$) 缓慢加入。然后加入催化剂量的 2-乙基己酸锡。该聚合反应混合物搅拌 21h, 用 THF (100mL) 稀释, 在冷庚烷 (800mL) 中沉淀得到 45.5g (93%) 的白色晶体粉末。

[0146] $^1\text{H-NMR}$ ($500\text{ MHz}, \text{CDCl}_3$): $4.05(\text{t}, 32\text{H})$; $3.65(\text{t}, 2\text{H})$; $2.31(\text{t}, 34\text{H})$; $1.70-1.60(\text{m}, 68\text{H})$; $1.45-1.32(\text{m}, 34\text{H})$ 。

[0147] $^{13}\text{C-NMR}$ ($126\text{MHz}, \text{CDCl}_3$): $173.55(\text{s})$; $64.16(\text{t})$; $34.13(\text{t})$; $28.37(\text{t})$; $25.55(\text{t})$; $24.59(\text{t})$ 。

[0148] GPC(DMF): $M_n \sim 90000\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.99$ 。

[0149] 对应于每个臂上己内酯的重复单元的数目的聚合度 $DP_p = 17$, 由 $^1\text{H-NMR}$ 光谱根据以下等式确定:

$$[0150] \quad DP_p = \frac{I_{\text{CH}_2\text{OCO}}}{I_{\text{CH}_2\text{OH}}}$$

[0151] 其中 $I_{\text{CH}_2\text{OH}}$ 对应于每一分支末端的亚甲基的积分和 $I_{\text{CH}_2\text{OCO}}$ 对应于与酯官能相邻的亚甲基的积分。化合物的平均结构因此指定为 $H40-(PCL)_{17}$ 。

[0152] $H40-(PCL)_{10}$ 的合成

[0153] 如上所述用 2.00g 的 **Boltorn® H40 HBP** 和 17.4mL 的 ϵ -己内酯搅拌 16h 得到 19.6g (95%) 白色晶体粉末。

[0154] $^1\text{H-NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$): $4.05(\text{t}, 18\text{H})$; $3.65(\text{t}, 2\text{H})$; $2.31(\text{t}, 20\text{H})$; $1.70-1.60(\text{m}, 40\text{H})$; $1.45-1.32(\text{m}, 20\text{H})$ 。

[0155] $^{13}\text{C-NMR}$ ($126\text{MHz}, \text{CDCl}_3$): $173.55(\text{s})$; $64.16(\text{t})$; $34.13(\text{t})$; $28.37(\text{t})$; $25.55(\text{t})$; $24.59(\text{t})$ 。

[0156] GPC(DMF): $M_n \sim 65380\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.03$ 。

[0157] 相应于每个臂上的己内酯的重复单元的数目的聚合度 $DP_p = 10$ 被确定, 化合物的平均结构因此指定为 $H40-(PCL)_{10}$ 。

[0158] $H40-(PCL)_{50}$ 的合成

[0159] 如上所述用 0.40g 的 **Boltorn® H40 HBP** 和 19.09mL 的 ϵ -己内酯搅拌 14h 得到

19.8g(94.6%) 的白色晶体粉末。

[0160] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) :4.05(t,98H) ;3.65(t,2H) ;2.31(t,100H) ;1.70-1.60(m,200H) ;1.45-1.32(m,100H)。

[0161] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) :173.55(s) ;64.16(t) ;34.13(t) ;28.37(t) ;25.55(t) ;24.59(t)。

[0162] GPC(DMF) : $M_n \sim 155590\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.06$ 。

[0163] 相应于每个臂上的己内酯的重复单元的数目的聚合度 $\text{DP}_p = 50$ 被确定,化合物的平均结构因此指定为 H40-(PCL)_{50} 。

[0164] 应用相似的条件,制备并完全表征了下述化合物 : H40-(PCL)_{20} , H40-(PCL)_{28} 和 H40-(PCL)_{40} 。

[0165] 1.ii 嵌段 B 上连接部 Y 的枝接 :PCL 的官能化获得 $\text{H40-(PCL)}_p\text{-Y}$

[0166] $\text{H40-(PCL)}_{17}\text{-Y}$ 的合成

[0167] H40-(PCL)_{17} (43g, $5.79 \cdot 10^{-4}\text{mol}$) 在真空下干燥 15 分钟。加入干燥的 THF(108mL), 接下来用注射器将 2- 溴代异丁酰溴 (5.2mL, $4.17 \cdot 10^{-2}\text{mol}$) 逐滴加入,最后加入三乙胺 (5.8mL, $4.17 \cdot 10^{-2}\text{mol}$)。反应在室温下进行并在 65h 后停止。反应混合物在冷水中沉淀并在真空中干燥 2h, 聚合物再次在冷水中沉淀然后在庚烷中沉淀。在 50°C 真空中干燥过夜, 获得 43.3g(93%) 的 $\text{H40-(PCL)}_{17}\text{-Y}$ 的白色晶体粉末。

[0168] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) :4.17(t,2H) ;4.05(t,32H) ;2.31(t,34H) ;1.93(s,6H) ;1.70-1.57(m,68H) ;1.43-1.33(m,34H)。

[0169] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) :173.54(s) ;171.68(s) ;64.15(t) ;55.93(s) ;34.13(t) ;30.77(q) ;28.07(t) ;25.54(t) ;24.59(t)。

[0170] GPC(DMF) : $M_n \sim 106000\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.79$ 。

[0171] 转化率 :100%。

[0172] $\text{H40-(PCL)}_{10}\text{-Y}$ 的合成

[0173] 如上所述用 15g 的 H40-(PCL)_{10} , 2.95mL 的 2- 溴代异丁酰溴 ($2.37 \cdot 10^{-2}\text{mol}$) 和 3.30mL 的三乙胺 ($2.37 \cdot 10^{-2}\text{mol}$) 进行 48h 获得 9.50g(56.6%) 的 $\text{H40-(PCL)}_{10}\text{-Y}$ 白色晶体粉末。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) :4.17(t,2H) ;4.05(t,18H) ;2.31(t,20H) ;1.93(s,6H) ;1.70-1.57(m,40H) ;1.43-1.33(m,20H)。

[0175] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) :173.54(s) ;171.68(s) ;64.15(t) ;55.93(s) ;34.13(t) ;30.77(q) ;28.07(t) ;25.54(t) ;24.59(t)。

[0176] GPC(DMF) : $M_n \sim 54350\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.27$ 。

[0177] $\text{H40-(PCL)}_{50}\text{-Y}$ 的合成

[0178] 如上所述用 15g 的 H40-(PCL)_{50} , 3.13mL 的 2- 溴代异丁酰溴 ($2.53 \cdot 10^{-2}\text{mol}$) 和 2.10mL 的三乙胺 ($1.51 \cdot 10^{-2}\text{mol}$) 进行 63h 获得 14.10g(93.4%) 的 $\text{H40-(PCL)}_{50}\text{-Y}$ 白色晶体粉末。

[0179] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) :4.17(t,2H) ;4.05(t,98H) ;2.31(t,100H) ;1.93(s,6H) ;1.70-1.57(m,200H) ;1.43-1.33(m,100H)。

[0180] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) :173.54(s) ;171.68(s) ;64.15(t) ;55.93(s) ;34.13(t) ;

30.77(q);28.07(t);25.54(t);24.59(t)。

[0181] GPC(DMF): $M_n \sim 125700\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.38$ 。

[0182] 应用相似的条件,制备并完全表征了下述化合物:H40-(PCL)₂₀-Y, H40-(PCL)₂₈-Y 和 H40-(PCL)₄₀-Y。

[0183] 1. iii 连接部 Y 上嵌段 D 的聚合:丙烯酸叔丁酯(tert-BuA)的 ATRP 由 H40-(PCL)_p-Y 获得 H40-(PCL)_p-Y-(Ptert-BuA)_q

[0184] H40-(PCL)₁₇-Y-(Ptert-BuA)₅₀ 的合成

[0185] 将多官能大分子起始因子(H40-(PCL)₁₇-Y)(7g, $8.758 \cdot 10^{-5}\text{mol}$), 碳酸乙二酯(4.04g, 10% wt.) 和 2,2'-联吡啶(984.80mg, $6.306 \cdot 10^{-3}\text{mol}$) 加入三颈烧瓶中并且将内容物在真空中干燥 1 小时 30 分钟。将 tert-BuA(40.41g, 45.76mL, 0.315mol) 纯化(除去任何抑制剂)后加入并且将得到的混合物进行三次冷冻-真空-熔化(freeze-vacuum-thaw)循环。加入 CuBr(452mg, $3.153 \cdot 10^{-3}\text{mol}$) 然后再进行一次冷冻-真空-熔化循环。然后将烧瓶置于 100℃ 恒温调节油浴中。17h 后, 通过将烧瓶置于冰浴中终止反应。搅拌后, 将聚合物稀释在 THF 中并将内容物通过中性氧化铝柱除去铜盐。将 THF 蒸发并将聚合物在甲醇/水 9:1(v/v) 的混合物中沉淀, 过滤并在真空中干燥几小时。转化率由 NMR 确定并且用 GPC 证实。

[0186] ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃):4.06(t, 32H);2.33-2.15(m, br., 50H);2.31(t, 34H);1.70-1.60(m, 68H);1.58-1.30(m, 484H)。

[0187] ¹³C-NMR(126MHz, CDCl₃):174.20 和 173.97(s);173.54(s);80.34(s);64.15(t);42.37 和 41.9(d);34.13(t);30.33(q);28.03(q);28.37(t);25.55(t);24.59(t)。

[0188] GPC(DMF): $M_n \sim 263500\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.27$ 。

[0189] 转化率:50%。

[0190] 相应于每个臂上的 tert-BuA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_q = 50$, 由 ¹H-NMR 光谱根据以下等式确定:

$$[0191] \quad DP_q = \frac{I_{(m, br, 1.60-1.28\text{ppm})} - I_{CH_2(PCL)}}{9 * \frac{I_{CH_2(PCL)}}{2 * DP_p}}$$

[0192] 其中 DP_p 为聚己内酯的聚合度,

[0193] $I_{(m, br, 1.60-1.28\text{ppm})} - I_{CH_2(PCL)}$ 对应于 tert-BuA 的叔丁基的积分和 $I_{CH_2(PCL)}$ 对应于 PCL 的亚甲基在 4.06ppm 时的积分。

[0194] 化合物的平均结构因此指定为 H40-(PCL)₁₇-Y-(Ptert-BuA)₅₀。

[0195] H40-(PCL)₁₀-Y-(Ptert-BuA)₇₀ 的合成

[0196] 如上所述用 1g 的 H40-(PCL)₁₀-Y, 2.05g 的碳酸乙二酯, 222mg($1.41 \cdot 10^{-3}\text{mol}$) 的 2,2'-联吡啶, 20.6mL 的 tert-BuA($1.41 \cdot 10^{-1}\text{mol}$) 和 101.6mg($7.08 \cdot 10^{-4}\text{mol}$) 的 CuBr 在 90℃ 进行 21h 获得 14.28g 的白色晶体粉末。

[0197] ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃):4.06(t, 18H);2.40-2.10(m, 70H);2.30(t, 20H);1.70-1.60(m, 40H);1.59-1.30(m, 650H)。

[0198] ¹³C-NMR(126MHz, CDCl₃):174.20 和 173.97(s);173.54(s);80.34(s);64.15(t);42.37 和 41.9(d);34.13(t);30.33(q);28.03(q);28.37(t);25.55(t);24.59(t)。

[0199] GPC(DMF) : $M_n \sim 459740\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.84$ 。

[0200] 相应于每个臂上的 *tert*-BuA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_q = 70$ 被确定,化合物的平均结构因此指定为 $H40-(PCL)_{10}-Y-(Ptert-BuA)_{70}$ 。

[0201] $H40-(PCL)_{10}-Y-(Ptert-BuA)_{115}$ 的合成

[0202] 如上所述用 1g 的 $H40-(PCL)_{10}-Y$, 2.05g 的碳酸乙二酯, 222mg ($1.41 \cdot 10^{-3}\text{mol}$) 的 2,2'-联吡啶, 20.6mL 的 *tert*-BuA ($1.41 \cdot 10^{-1}\text{mol}$) 和 101.6mg ($7.08 \cdot 10^{-4}\text{mol}$) 的 CuBr 在 90°C 进行 48h 获得 14.28g 的白色晶体粉末。

[0203] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : 4.06 (t, 18H) ; 2.34-2.15 (m, 115H) ; 2.30 (t, 20H) ; 1.70-1.61 (m, 40H) ; 1.60-1.28 (m, 1055H) 。

[0204] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) : 174.20 和 173.97 (s) ; 173.54 (s) ; 80.34 (s) ; 64.15 (t) ; 42.37 和 41.9 (d) ; 34.13 (t) ; 30.33 (q) ; 28.03 (q) ; 28.37 (t) ; 25.55 (t) ; 24.59 (t) 。

[0205] GPC(DMF) : $M_n \sim 549000\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.06$ 。

[0206] 相应于每个臂上的 *tert*-BuA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_q = 115$ 被确定,化合物的平均结构因此指定为 $H40-(PCL)_{10}-Y-(Ptert-BuA)_{115}$ 。

[0207] $H40-(PCL)_{50}-Y-(Ptert-BuA)_{54}$ 的合成

[0208] 如上所述用 2g 的 $H40-(PCL)_{50}-Y$, 972mg 的碳酸乙二酯, 104.6mg ($6.7 \cdot 10^{-4}\text{mol}$) 的 2,2'-联吡啶, 9.72mL 的 *tert*-BuA ($6.69 \cdot 10^{-2}\text{mol}$) 和 48mg ($3.3 \cdot 10^{-4}\text{mol}$) 的 CuBr 在 90°C 进行 20h 得到 3.31g 白色晶体粉末。

[0209] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) : 4.06 (t, 98H) ; 2.30-2.15 (m, 54H) ; 2.30 (t, 100H) ; 1.75-1.60 (m, 200H) ; 1.59-1.28 (m, 586H) 。

[0210] $^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, CDCl_3) : 174.20 和 173.97 (s) ; 173.54 (s) ; 80.34 (s) ; 64.15 (t) ; 42.37 和 41.9 (d) ; 34.13 (t) ; 30.33 (q) ; 28.03 (q) ; 28.37 (t) ; 25.55 (t) ; 24.59 (t) 。

[0211] GPC(DMF) : $M_n \sim 376280\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.27$ 。

[0212] 相应于每个臂上的 *tert*-BuA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_q = 54$ 被确定,化合物的平均结构因此指定为 $H40-(PCL)_{50}-Y-(Ptert-BuA)_{54}$ 。

[0213] 应用相似的条件, 制备并完全表征了下述化合物 : $H40-(PCL)_{10}-Y-(Ptert-BuA)_{17}$, $H40-(PCL)_{10}-Y-(Ptert-BuA)_{68}$, $H40-(PCL)_{17}-Y-(Ptert-BuA)_{18}$, $H40-(PCL)_{17}-Y-(Ptert-BuA)_{20}$, $H40-(PCL)_{50}-Y-(Ptert-BuA)_{22}$, $H40-(PCL)_{50}-Y-(Ptert-BuA)_{28}$ 和 $H40-(PCL)_{50}-Y-(Ptert-BuA)_{64}$ 。

[0214] 1. iv 嵌段 D 的进一步改性以获得想要的汉森溶度参数值 : 由 $H40-(PCL)_p-Y-(Ptert-BuA)_q$ 的叔丁基的水解获得 $H40-(PCL)_p-Y-(PAA)_q$

[0215] $H40-(PCL)_{17}-Y-(PAA)_{50}$ 的合成

[0216] 将多官能星型聚合物 $H40-(PCL)_{17}-Y-(Ptert-BuA)_{50}$ (10g , $3.253 \cdot 10^{-5}\text{mol}$) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 中。然后将三氟乙酸 (43mL , $5.854 \cdot 10^{-1}\text{mol}$) 加入烧瓶中。溶液在室温下搅拌 2h 然后通过蒸发将溶剂除去。产物再溶解于 THF (60mL) 中, 在 650mL 庚烷中沉淀并且在 50°C 真空干燥 3 天得到 4.98g 的 $H40-(PCL)_{17}-Y-(PAA)_{50}$, 其为部分水解 (多于 30%) 产物的白色粉末。

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : 12.23 (s, br.) ; 3.99 (t) ; 2.32-2.14 (m) ; 1.85-1.67 (m) ; 1.63-1.22 (m) 。

[0218] ^{13}C -NMR(125.8MHz, DMSO- d_6) :175.78(s) ;175.63(s) ;172.67(s) ;63.39(t) ;41.70-40.50(d, br.) ;36.50-34.00(t, br.) ;33.27(t) ;27.69(t) ;23.98(t)。

[0219] GPC(水) : $M_n \sim 46800\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.26$ 。

[0220] H40-(PCL) $_{10}$ -Y-(PAA) $_{70}$ 的合成

[0221] 如上所述用 $3.22\text{g}(8 \cdot 10^{-6}\text{mol})$ 的 H40-(PCL) $_{10}$ -Y-(Ptert-BuA) $_{70}$ 溶解于 36.5mL 的二氯甲烷和 16.5mL($2.22 \cdot 10^{-1}\text{mol}$) 的三氟乙酸。产物再溶解于乙醇(30mL),在 300mL 醚中沉淀并且在真空中干燥 3 天得到 1.75g 的 H40-(PCL) $_{10}$ -Y-(PAA) $_{70}$,其为部分水解(多于 30%)产物的白色粉末。

[0222] ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) :12.35(s, br.) ;4.10-3.95(m) ;2.42-2.17(m) ;1.95-1.75(m) ;1.72-1.20(m)。

[0223] ^{13}C -NMR(101MHz, DMSO- d_6) :175.78(s) ;175.63(s) ;172.67(s) ;63.39(t) ;41.70-40.50(d, br.) ;36.50-34.00(t, br.) ;33.27(t) ;27.69(t) ;23.98(t)。

[0224] GPC(水) : $M_n \sim 381800\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.79$ 。

[0225] L40-(PCL) $_{10}$ -Y-(PAA) $_{115}$ 的合成

[0226] 如上所述用 $4.56\text{g}(7.9 \cdot 10^{-6}\text{mol})$ 的 H40-(PCL) $_{10}$ -Y-(Ptert-BuA) $_{115}$ 溶解于 52mL 的二氯甲烷和 24.3mL($3.27 \cdot 10^{-1}\text{mol}$) 的三氟乙酸搅拌 2 小时 15 分钟。产物再溶解于乙醇(30mL),在 300mL 醚中沉淀并且在真空中干燥 2 天获得 2.28g 的 H40-(PCL) $_{10}$ -Y-(PAA) $_{115}$,其为部分水解(多于 30%)产物的白色粉末。

[0227] ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) :12.31(s, br.) ;4.20-3.90(m) ;2.52-2.10(m) ;2.05-1.74(m) ;1.72-1.20(m)。

[0228] ^{13}C -NMR(101MHz, DMSO- d_6) :175.78(s) ;175.63(s) ;172.67(s) ;63.39(t) ;41.70-40.50(d, br.) ;36.50-34.00(t, br.) ;33.27(t) ;27.69(t) ;23.98(t)。

[0229] GPC(水) : $M_n \sim 312400\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.31$ 。

[0230] H40-(PCL) $_{50}$ -Y-(PAA) $_{54}$ 的合成

[0231] 如上所述用 $0.79\text{g}(1.82 \cdot 10^{-6}\text{mol})$ 的 H40-(PCL) $_{50}$ -Y-(Ptert-BuA) $_{54}$ 溶解于 11.5mL 的二氯甲烷和 1.95mL($2.63 \cdot 10^{-2}\text{mol}$) 的三氟乙酸搅拌 1h。产物再溶解于乙醇(20mL)中,在 200mL 醚中沉淀并且在真空中干燥过夜获得 333.5mg 的 H40-(PCL) $_{50}$ -Y-(PAA) $_{54}$,其为部分水解(至少 27%)产物的白色粉末。

[0232] ^1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6) :12.34(s, br.) ;4.35-3.79(m) ;2.45-2.14(m) ;1.95-1.73(m, br.) ;1.72-1.22(m)。

[0233] ^{13}C -NMR(101MHz, DMSO- d_6) :175.78(s) ;175.63(s) ;172.67(s) ;63.39(t) ;41.70-40.50(d, br.) ;36.50-34.00(t) ;33.27(t) ;27.69(t) ;23.98(t)。

[0234] GPC(DMF) : $M_n \sim 541160\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 4.65$ 。

[0235] 1.v 将亲水嵌段 D 聚合到连接部 Y 上:由 H40-(PCL) $_p$ -Y 和 PEGMA 的 ATRP 获得 H40-(PCL) $_p$ -Y-(PPEGMA) $_q$

[0236] 将多官能大分子起始因子(H40-(PCL) $_{17}$ -Y)($0.5\text{g}, 6.256 \cdot 10^{-6}\text{mol}$),碳酸乙二酯(990mg, 10% wt.) 和 2,2'-联吡啶(70.2mg, $4.5 \cdot 10^{-4}\text{mol}$) 加入三颈烧瓶中并且内容物在真空中干燥 1h。加入纯化的 PEGMA($10.70\text{g}, 9.9\text{mL}, 2.25 \cdot 10^{-2}\text{mol}$, 具有 8 个乙二醇单元)和 5mL 蒸馏得到的甲苯;得到的混合物进行三次冷冻-真空-熔化循环。加入 CuBr(32mg,

2. 25 • 10⁻⁴ mol) 之后进行一次冷冻 - 真空 - 熔化循环。然后将烧瓶置于 75℃ 恒温调节油浴中。4 小时 45 分钟之后, 通过将烧瓶置于冰浴中终止反应。搅拌后, 蒸发掉甲苯, 聚合物分散于水中。该白色的分散体置于能透过分子量 6-8, 000g/mol 的渗析袋中。3 天后, 将该分散体冻干得到 1. 16g (10. 9%) 的白色的、软的并且粘性的粉末。

[0237] ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) : 3. 97 (s, br., 32H) ; 3. 51 (s, 192H) ; 3. 24 (s, 18H) ; 2. 26 (t, br, 34H) ; 1. 53 (m, br., 68H) ; 1. 30 (t, br., 34H)。

[0238] ¹³C-NMR (126MHz, CDCl₃) : 172. 53 (s) ; 69. 72 (t, 16x) ; 63. 34 (t) ; 57. 94 (s) ; 33. 24 (t) ; 27. 71 (t) ; 24. 8 (t) ; 23. 98 (t)。

[0239] 相应于每个臂上的 PEGMA 的重复单元的数目的聚合度 DP_q = 6, 由 ¹H-NMR 光谱根据以下等式确定 :

$$[0240] \quad DP_q = \frac{I_{CH_3(PEGMA)}}{3 * \frac{I_{CH_2(PCL)}}{2 * DP_p}}$$

[0241] 其中 I_{CH₃(PEGMA)} 对应于 PEGMA 的端甲基在 3. 24ppm 时的积分和 I_{CH₂(PCL)} 对应于 PCL 的亚甲基在 3. 97ppm 时的积分。

[0242] 因此化合物的平均结构指定为 H40-(PCL)₁₇-Y-(PPEGMA)₆。

[0243] 实施例 2

[0244] 通过两步原子转移自由基聚合方法制备两亲星型嵌段共聚物应用 Boltorn® H40HBP 将能够引发 ATRP 的功能基团直接引到核心上。通过起始 ATRP 步骤分别应用单体如甲基丙烯酸甲酯 (MMA) 获得聚 (甲基丙烯酸甲酯) (PMMA) 或应用甲基丙烯酸正丁酯 (n-BuMA) 获得聚 (甲基丙烯酸正丁酯) (Pn-BuMA) 以聚合出亲脂嵌段 B。如实施例 1 那样应用第二 ATRP 步骤产生亲水嵌段 D。例如, 由甲基丙烯酸聚乙二醇酯 (PEGMA) 的聚合获得聚 (甲基丙烯酸聚乙二醇酯) (PPEGMA)。

[0245] 2. i 将连接部 X 枝接到高分支聚合物 A 上获得 H40-X

[0246] 在惰性环境下, 将真空干燥的 Boltorn® H40HBP (2. 8g) 于 80mL 干燥 THF 中的溶液 (共含有 25mmol 羟基官能) 加入 4-(二甲氨) 吡啶 (4. 79g, 39. 3mmol) 和三乙胺 (2. 53g, 3. 48mL, 25. 0mmol) 于干燥 THF (20mL) 中的溶液中。然后在室温下逐滴加入 2- 溴代异丁酸溴 (17. 24g, 9. 27mL, 75. 0mmol)。48h 后, 将沉淀的盐过滤掉并将溶剂部分蒸发。剩余的溶液倒入甲醇中并在真空下将沉淀干燥。

[0247] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : 4. 40-4. 22 (m, 144H) ; 1. 89 (s, 216H) ; 1. 25-1. 33 (m, 108H)。

[0248] ¹³C-NMR (101MHz, CDCl₃) : 171. 6 (s) ; 171. 4 (s) ; 170. 8 (s) ; 66. 0 (m) ; 55. 4 (s) ; 46. 7 (s) ; 30. 6 (q) ; 17. 8 (q)。

[0249] GPC (DMF) : M_n ~ 12300g/mol, M_w/M_n = 1. 72。

[0250] 2. ii 通过起始于连接部 X 的 ATRP 聚合亲脂嵌段 B 以获得 H40-X-(PMMA)_p

[0251] 将大分子起始因子 H40-X (132. 5mg, 约 0. 5mmol 的引发基团), 甲苯 (25g), 刚蒸馏的 MMA (25g, 250mmol), CuBr (140mg, 1. 0mmol) 和正丙基 -2- 吡啶基甲基亚胺 (296mg, 2. 0mmol) 加入装有氮气入口的烧瓶。接下来通过三次冷冻 - 脱气 - 熔化循环将混合物脱氧。聚合在 60℃ 的恒温控制的油浴中进行, 并且在反应的不同阶段应用氮气吹扫气密注射器采取样本

的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱来获得聚合度。对于分离纯化 (work-up), 可通过将反应混合物穿过短的硅胶柱来除去催化剂复合体。得到的聚合物溶液最终在甲醇 (反应混合物体积的 20 倍) 中沉淀。

[0252] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 4.40-4.00 (s, 3H) ; 3.59 (s, 30H) ; 2.20-0.70 (m, 68H)。

[0253] $^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz, CDCl_3) : 178.0 (s) ; 177.7 (s) ; 176.9 (s) ; 54.4 (m) ; 51.8 (s) ; 44.8 (s) ; 44.5 (s) ; 18.9 (d) ; 16.3 (d)。

[0254] GPC (DMF) : $M_n \sim 86000 \text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.82$ 。

[0255] 转化率 : 33%。

[0256] 相应于每个臂上的 MMA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_p = 10$, 由 $^1\text{H-NMR}$ 光谱根据以下等式确定 :

$$[0257] \quad DP_p = \frac{I_{\text{COOCH}_3(\text{PMMA})}}{I_{\text{COOCH}_3(\text{PMMA})} + I_{\text{COOCH}_3(\text{MMA})}} * DP_{\text{targeted}}$$

[0258] 其中 $I_{\text{COOCH}_3(\text{PMMA})}$ 对应 PMMA 的甲基在 3.59ppm 时的积分, $I_{\text{COOCH}_3(\text{MMA})}$ 对应于 MMA 的甲基的积分和 DP_{targeted} 是期望聚合度。因此化合物的平均结构确定为 H40-X-(PMMA)_{10} 。

[0259] 2. iii 亲水嵌段 D 的 ATRP 获得 $\text{H40-X-(PMMA)}_p\text{-(PPEGMA)}_q$

[0260] 将 H40-X-(PMMA)_{10} 星型聚合物 (1.6g, $\sim 0.75 \text{mol}$ 的引发基), 甲苯 (17.8g), PEGMA (17.8g, 50mmol , $M_n \sim 475 \text{g/mol}$, 之前通过氧化铝除去抑制剂), CuBr (215mg, 1.5mmol) 和正丙基-2-吡啶基甲基亚胺 (445mg, 3.0mmol) 加入装有氮气进口的烧瓶中。通过三次冷冻-脱气-熔化循环将混合物脱氧。聚合在 60°C 的恒温控制油浴中进行, 并且在反应的不同阶段用氮气吹扫气密注射器采取样本的 $^1\text{H-NMR}$ 光谱来获得聚合度。对于分离纯化, 可通过将反应混合物穿过短的硅胶柱来除去催化剂复合体。得到的聚合物溶液最终在二乙醚 (反应混合物体积的 20 倍) 中沉淀。将得到的乳液离心并且用二乙醚多次洗涤得到的沉淀以除去任何残留的单体。通过在甲醇中渗析 (透过分子量 = $7,000 \text{g/mol}$) 进一步纯化。溶剂蒸发并在真空中干燥后得到产物。

[0261] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 4.05 (s, 16H) ; 3.70-3.50 (m, 336H,) ; 3.35 (s, 24H) ; 2.20-0.70 (m, 112H)。

[0262] $^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz, CDCl_3 , 去偶) : 71.9 ; 70.5 ; 69.1 ; 68.4 ; 63.8 ; 58.9 ; 51.7 ; 44.8 ; 44.5 ; 18.3。

[0263] GPC (DMF) : $M_n \sim 277800 \text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.78$ 。

[0264] 转化率 15%。

[0265] 相应于每个臂上的 PEGMA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_q = 8$, 由 $^1\text{H-NMR}$ 光谱根据以下等式确定 :

$$[0266] \quad DP_q = \frac{I_{\text{COOCH}_2\text{R}(\text{PPEGMA})}}{I_{\text{COOCH}_2\text{R}(\text{PPEGMA})} + I_{\text{COOCH}_2\text{R}(\text{PEGMA})}} * DP_{\text{targeted}}$$

[0267] 其中 $I_{\text{COOCH}_2\text{R}(\text{PPEGMA})}$ 对应于 PPEGMA 的亚甲基的积分和 $I_{\text{COOCH}_2\text{R}(\text{PEGMA})}$ 对应于 PEGMA 的亚甲基的积分。因此化合物的平均结构确定为 $\text{H40-X-(PMMA)}_{10}\text{-(PPEGMA)}_8$ 。

[0268] 2. iv 通过起始于连接部 X 的 ATRP 聚合亲脂嵌段 B 以获得 H40-X-(Pn-BuMA)_p

[0269] 将大分子起始因子的 H40-X (1.325g, $\sim 5 \text{mmol}$ 的引发基, 见实施例 2. i,), 甲苯

(71.1g), 刚蒸馏的 n-BuMA (71.1g, 500mmol), CuBr (700mg, 5.0mmol) 和正丙基-2-吡啶基甲基亚胺 (1.48g, 10.0mmol) 加入装有氮气进口的烧瓶中。通过三次冷冻-脱气-熔化循环将混合物脱氧。聚合在 60℃ 的恒温控制油浴中进行。100 分钟后得到的混合物在冰浴中冷却, 催化剂复合体通过将反应混合物通过硅胶层 (约 3cm) 的抽吸过滤而除去。得到的聚合物溶液部分蒸发并且最终在甲醇中 (反应混合物体积的 20 倍) 沉淀。

[0270] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 4.42-3.80 (m, 60H); 2.20-0.70 (m, 720H)。

[0271] $^{13}\text{C-NMR}$ (101MHz, CDCl_3): 177.8 (s); 177.5 (s); 176.7 (s); 64.7 (s); 54.2 (m); 45.1 (s); 44.7 (s); 19.4 (s); 18.3 (s); 16.5 (s); 13.7 (s)。

[0272] GPC (DMF): $M_n \sim 182000\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.69$ 。

[0273] 转化率: 30% (100 分钟后)。

[0274] 相应于每个臂上的 n-BuMA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_p = 30$, 由 $^1\text{H-NMR}$ 光谱根据以下等式确定:

$$[0275] \quad DP_p = \frac{I_{\text{COOCH}_2R_{(\text{PBMA})}}}{I_{\text{COOCH}_2R_{(\text{PBMA})}} + I_{\text{COOCH}_2R_{(\text{BMA})}}} * DP_{\text{targeted}}$$

[0276] 其中 $I_{\text{COOCH}_2R_{(\text{PBMA})}}$ 相应于 Pn-BuMA 的 α -亚甲基在 3.95ppm 时的积分,

[0277] $I_{\text{COOCH}_2R_{(\text{BMA})}}$ 相应于 n-BuMA 的 α -亚甲基的积分和

[0278] DP_{targeted} 为期望的聚合度。

[0279] 因此化合物平均结构被确定为 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}$ 。

[0280] 2.v 亲水嵌段 D 的 ATRP 获得 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_p\text{-(PPEGMA)}_q$

[0281] 将 CuBr (140mg, 1.0mmol) 和 PEGMA (23.8g, 50.0mmol, $M_n \sim 475\text{g/mol}$, 之前通过氧化铝除去抑制剂) 加入装有氮气进口的烧瓶中。将混合物通过氮气鼓泡 30 分钟来除气后, 加入正丙基-2-吡啶基甲基亚胺 (380 μL , 369mg, 2.5mmol) 同时继续除气。将之前除过气的 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}$ (2.23g, $\sim 0.5\text{mmol}$ 的引发基) 于甲苯 (23.8g) 中的溶液加入混合物, 氮气的吹洗持续 15 分钟。然后将反应烧瓶放置在 60℃ 的恒温控制的油浴中。在 5 小时后通过将混合物冷却到 0℃ 停止聚合并且将其通过硅胶层 ($\sim 3\text{cm}$) 的抽吸过滤除去催化剂。将甲苯从得到的聚合物溶液中蒸发掉; 在二乙醚 (反应混合物体积的 20 倍) 中反复沉淀将聚合物分离和纯化。通过在水中渗析 (透过分子量 = 10000g/mol) 将其进一步纯化。在溶剂蒸发并在真空中干燥后得到产物。

[0282] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 4.06 (s, br., 48H); 3.93 (s, br, 32H); 3.74-3.50 (m, 992H); 3.36 (s, 96H); 2.20-0.70 (m, 448H)。

[0283] GPC (DMF): $M_n \sim 793500\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 2.06$ 。

[0284] 转化率: 32% (24h 之后)。

[0285] 相应于每个臂上的 PEGMA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_q = 32$ 被确定, 并且化合物平均结构因此被确定为 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$ 。

[0286] 2.vi 亲水嵌段 D 的 ATRP 获得 H40-X-(PPEGMA)_q 作为无疏水内层的参考化合物

[0287] 如上所述 (实施例 2.v) 用 59.5g (125.0mmol) 的 PEGMA 和 189mg 的 H40-X (替代 H40-X-(Pn-BuMA)_q) 与 59.8g 的甲苯在 50℃ 进行 18h。

[0288] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 4.07 (s, br., 48H); 3.83-3.43 (m, 1200H); 3.37 (s, 120H); 2.26-0.60 (m, 200H)。

[0289] GPC(DMF) : $M_n \sim 779700\text{g/mol}$, $M_w/M_n = 1.82$ 。

[0290] 转化率 :16% (18h 后)。

[0291] 相应于每个臂上的 PEGMA 的重复单元的数目的聚合度 $DP_q = 40$ 被确定,并且化合物平均结构因此被确定为 $H40-X-(PPEGMA)_{40}$ 。

[0292] 实施例 3

[0293] 亲脂染料的包封之后用 UV 光谱分析

[0294] 使用星型嵌段共聚物 $H40-X-(PMMA)_{10}-(PPEGMA)_8$ (如实施例 2. iii 所述制备) 包封作为疏水剂的红荧烯。

[0295] 5mg 的亲脂的不溶于水的染料红荧烯 (来源 :Sigma-Aldrich) 和 50mg 的两亲星型嵌段共聚物搅拌在一起。然后在反应混合物中加入 2.0mL 的水并且持续搅拌直至聚合物溶解。剩余未溶解的红荧烯通过离心除去。微红的上清液用 UV/Vis 光谱分析进行检测,确定在聚合物的含水溶液中红荧烯的存在。结论是,本发明的聚合物有效地包封了红荧烯。

[0296] 对 UV 光谱分析结果的评价是基于在聚合物含水溶液中的红荧烯的最大吸收 (538nm ;501nm ;333nm) 与由厂商规定的庚烷溶液中的红荧烯的最大吸收 ($523 \pm 3\text{nm}$; $488 \pm 3\text{nm}$; $299 \pm 3\text{nm}$) 的比较。

[0297] 使用星型嵌段共聚物 $H40-X-(Pn-BuMA)_{30}-(PPEGMA)_{32}$ (如实施例 2. v 所述制备) 包封作为疏水试剂的 Reichardt' s 染料。

[0298] 为了包封,分别将 28.5mg 两亲星型嵌段共聚物和 1.7mg 的 Reichardt' s 染料溶解于 4.0ml 的甲醇或者 THF 中。加入少部分的水并且将溶剂部分蒸发,重复这两个步骤直到所有的有机溶剂都被水替代。将获得的混合物通过 $0.22\mu\text{m}$ 的注射过滤器并用 UV 光谱分析。光谱用 1cm 通路长度的石英吸收池,由 Cary Bio 100UV 光谱仪记录。制备甲醇和乙酸乙酯中的 Reichardt' s 染料溶液作参考并且分析来检验试验计划。根据长波长最大吸收的波长,表现出该染料环境的极性的 $E_T(30)$ 值用公式 $E_T(30) = hcN_A/\lambda_{\max}$ 来计算。以下是获得的结果 :

[0299]	溶剂	$\lambda_{\max}[\text{nm}]$	实验的 $E_T(30)$.	文献的 $E_T(30)$
	甲醇	515	55.5	55.4
	乙酸乙酯	747	38.3	38.1
	水中的 $H40-X-(Pn-BuMA)_{30}-(PPEGMA)_{32}$, 由甲醇包封	554	51.6	
	水中的 $H40-X-(Pn-BuMA)_{30}-(PPEGMA)_{32}$, 由 THF 包封	560	51.1	

[0300] 对于在甲醇和乙酸乙酯中的染料溶液获得的结果支持了试验计划,因为获得的 $E_T(30)$ 的值非常符合文献的值 (见 :C. Reichardt 的 Chem Rev. 1994, 94, 2319-2358)。

[0301] 由含有溶液的星型嵌段共聚物获得的 $E_T(30)$ 的值显示,由对于核心来说是非溶剂 (甲醇) 还是好的溶剂 (THF) 进行的包封是次要的。此外,系统的溶剂性能是可估计的。其它的不溶于水的染料的增溶作用可由两亲星型嵌段共聚物的包封效果进行解释。

[0302] 实施例 4

[0303] 亲脂染料的包封并进行 GPC 分析

[0304] 使用两亲嵌段星型共聚物 $H40-X-(Pn-BuMA)_{30}-(PPEGMA)_{32}$ (如实施例 2. v 所述制

备) 包封疏水染料。

[0305] 将 20.0mg 的星型嵌段共聚物和 2.0mg 的红荧烯溶解于二氯甲烷中并将溶剂蒸发。将得到的混合物溶解于 4.0ml 的 GPC 缓冲溶液 (0.1mol/L NaHCO_3 水溶液) 中, 并用 0.22 μm 的注射过滤器过滤。为除去穿过过滤器的细小染料颗粒, 用二乙醚萃取混合物。将得到的溶液由 GPC 在装有内置折射率探测器和 Kontron 430UV 探测器 (为试验校准到 306nm) 的 Waters 150CV 上分析。分别使用 ShodexOH-pak SB-803+SB-804 (直径 8.0mm, 长度 300mm) 作为分离柱。样本用流速为 0.50mL/min 的 0.1mol/L NaHCO_3 水溶液洗提。用二乙醚将游离染料萃取后, 将红荧烯与聚合物在保留体积约 12mL 一起洗提, 因此显示了成功的染料进入聚合物的包封。

[0306] 实施例 5

[0307] 香料的包封和释放并用 UV 光谱分析

[0308] 使用两亲嵌段星型共聚物 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$ (如实施例 2.v 所述制备) 包封作为疏水和 UV 活性香料分子的 1-(2-萘基)-1-乙醇。本发明聚合物的包封和释放特性与未改性的 Boltorn® H40 HBP 的包封和释放特性进行比较。

[0309] 分别将 10.0mg 的 1-(2-萘基)-1-乙醇和 18.7mg 的 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$ 或者 Boltorn® H40HBP 溶解于 4.0ml 的 THF 中。加入少部分的水并将溶剂部分蒸发, 重复两个步骤直到所有的有机溶剂被水替代。在纯水水中的对照溶液以相同的方法制备。获得的混合物用 0.22 μm 的注射过滤器过滤并用 UV 光谱进行分析。应用通路长度为 1cm 的石英吸收池, 水作为对照的 Cary Bio 100UV 光谱仪记录。含有 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$ 的样本按 1 : 10 稀释以减少吸收率, 在 340nm 测得的 1-(2-萘基)-1-乙醇的 UV 吸收如下:

[0310] 水中 0.69

[0311] 水中有 Boltorn® H40HBP 1.08

[0312] 水中有 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$ 1.57

[0313] 数据显示 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$ 与 Boltorn® H40HBP 相比具有优势。相同质量浓度时, 与包封到 Boltorn® H40HBP 对照中的疏水物质相比, 多于 10 倍量的疏水物质被包封到本发明的聚合物中。

[0314] 对于比较释放试验, 具有溶液的吸收池被放置在通风的地方。在给定时间之后, 加入蒸发水并记录光谱。在 340nm 记录的 UV 吸收概括在表中:

	$\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$	Boltorn® H40 HBP	$\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$	Boltorn® H40 HBP
时间 [h]	吸收	吸收	%剩余的	%剩余的
[0315] 0	1.57	1.08	100.0	100.0
36	1.21	0.36	77.3	33.3
60	1.03	0.28	65.6	26.4
150	0.27	-	16.9	-

[0316] 数据显示, 香料分子从两亲星型嵌段共聚物 $\text{H40-X-(Pn-BuMA)}_{30}\text{-(PPEGMA)}_{32}$ 中的

释放较在对比样本中的释放缓慢。例如在 60h 后 66% 的香料仍然在两亲星型嵌段共聚物中, 相比仅 26% 的存在于 Boltorn® H40HBP 中。在 150h 时 Boltorn® H40HBP 溶液中沉淀形成, 并且没有发现香料的痕迹。

[0317] 实施例 6

[0318] 通过 NMR 光谱分析香料包封的量化

[0319] 在 1.4g 的 D₂O (用纯的 D₂O 作为空白样本) 中精确称量并溶解两亲星型嵌段共聚物 H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂ (如实施例 2.v 所述制备) (~ 10/20/30/40mg)。在聚合物溶解之后, 将 50mg 的香料分子 (分别为乙酸苄酯, (E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醇, 乙酸 4-叔丁基-1-环己酯 (Vertenex®, 来源: International Flavors&Fragrances, USA) 或癸醛) 加入溶液中。振荡过夜, 样本通过 0.22 μm 的注射过滤器过滤到 Eppendorf 管 (cap) 中。离心后, 测定用量的水相称量入 NMR 管中, 在样本中加入精确量的 DMSO 作为量化的对照。应用以下取样条件记录 NMR 光谱: 预取样延迟 20s, 取样时间 5s, 数据点数目 64k, 64 扫描。在处理光谱时, 使用 0.1Hz 的线展宽和 1024k 的零填充。光谱是手动积分的, 无另外的基线校正。以下的信号用于量化: 乙酸苄酯, -(CO)-CH₃, s, δ = 2.02 ~ 1.81ppm, 取决于聚合物的类型和浓度; (E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醇 (香叶醇), C = CH-C, t, δ = 5.3ppm 和 / 或 C = CH-C, t, δ = 5.1ppm; 癸醛, -CH₂-CHO, pert t, 在水中 δ = 2.1ppm, 在聚合物溶液中 2.31ppm; Vertenex®, -C(CH₃)₃, br. s, δ = 0.95 ~ 0.80ppm, 取决于聚合物的浓度。所有的信号除了 Vertenex® 都和聚合物的信号很好地分离, 这个探针分子限制了准确性。

[0320] 在图 2 中给出的数据点显示随着溶液中聚合物量的增加被包封的香料的数量也增加。数据显示在溶液中聚合物的量和确定量的香料分子间的线性相关, 因此提供了成功的在聚合物中香料分子的包封。

[0321] 将乙酸苄酯包封入 H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂ 时获得的数据与用没有内层亲水外壳的星型共聚物 (H40-X-(PPEGMA)₄₀ (实施例 2.vi 所制备)) 获得的数据相比, 显示出明显较高量的香料分子被包封于本发明所述的核心壳层结构中 (图 3), 因而显示出具有疏水嵌段和亲水嵌段的优点。

[0322] 实施例 7

[0323] 通过香料自扩散 NMR 光谱分析验证香料的包封

[0324] 如上所述 (实施例 6) 制备含有香料分子和两亲星型嵌段共聚物的样本。使用浓度为 10.7mg/ml H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂ 于 D₂O 中的聚合物。为了纯水中香料分子的测量, 将 1 μl 的香料与 700 μl D₂O 彻底混合。对于乙酸 4-叔丁基-1-环己酯 (Vertenex®) 和癸醛来说, 进一步稀释是必需的。

[0325] 在装有 5mm BBQ 探针和能够提供梯度场强至 54G/cm (= 0.54T/m) 的 GAD 梯度放大器的 Bruker Avance 500MHz NMR 光谱仪上进行测量。使用双自旋回波脉冲序列 (见: A. Jerschow 和 N. Müller, J. Magn. Reson. 1997, 125, 372-375) 确定溶液中香料和星型嵌段共聚物两者的扩散系数。在 25°C 使用预取样 4s, 取样时间 2s 和光谱宽度 15ppm 记录所有光谱。扫描的数目依据香料分子的信号强度在 6 ~ 64 间改变。通常, 随着梯度场强 (g) 采用梯形梯度从 1 ~ 50G/cm 增加, 记录一系列 16 个实验。在所有实验中梯度持续时间 (δ) 和扩散时间 (Δ) 都保持不变。依赖于表观扩散系数值, 调整 δ (3 ~ 6ms) 和 Δ (50 ~ 250ms)

的值使得在 95% 的梯度场强时, 信号被抑制在原始信号强度的 5 ~ 10%。

[0326] 所有的光谱应用 Bruker XWINNMR 软件处理。应用 1Hz 和零填充的指数式衰减函数的变迹法之后, 对数据进行傅立叶变换和基线校正。这就得出一系列的 1D 光谱, 这种光谱显示了依赖于施加的梯度场强的信号振幅的衰退。测量所有实验中感兴趣的峰值的积分并且对照梯度场强制图。为了获得扩散系数, 应用内建函数拟合。

[0327] 使用下列的 NMR 信号用于分析: 乙酸苄酯, $-(CO)-CH_3$, $\delta = 1.96\text{ppm}$; (E)-3, 7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醇(香叶醇), $C=CH-C$, $\delta = 5.39\text{ppm}$; 癸醛, CH_3-CH_2- , $\delta = 0.93\text{ppm}$; Vertenex®, $-C(CH_3)_3$, $\delta = 0.92\text{ppm}$, 异丁酸己酯, $(CH_3)_2-CH-$, $\delta = 1.17\text{ppm}$; 乙酸异冰片酯, $(CH_3)_2-C-$, $\delta = 0.88\text{ppm}$; H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $\delta = 3.72\text{ppm}$ 。

[0328] 使用 NMR 扩散光谱分析来研究聚合物系统中的小分子的包封。溶液中分子的迁移率通过它的扩散系数来定义。它与分子大小成反比例并且与它的分子质量成反比。因而, 由于香料分子和星型嵌段共聚物间质量上的巨大差异, 在纯水中香料分子的扩散系数与陷于共聚物中的分子的扩散系数有差异。

[0329] 在纯水中所有的香料分子显示出来的扩散系数非常高(大约 $6 \times 10^{-10} \text{m}^2/\text{s}$), 呈现自由运动(见表)。当香料分子添加到聚合物的水溶液中时, 他们的扩散行为改变巨大。所有的分子的迁移率降低, 扩散系数明显比在纯水中低。一些分子显示出扩散系数减少到 1/20 以下, 接近星型嵌段共聚物的值(大约 $1 \times 10^{-12} \text{m}^2/\text{s}$)。这就清楚地显示出香料分子被陷于聚合物中。由于在 NMR 光谱中每一种香料分子仅能见到一组信号的事实, 可以推测在自由状态和结合状态间的变换在 NMR 的时间标度上很快, 并且观察到的扩散系数是两种状态的加权平均值。其它的因素例如亲和力和在星型嵌段共聚物内部的位置也明显地影响表观扩散系数。

[0330] 下表为 25°C 在 D₂O 中测定的香料和两亲星型嵌段共聚物分子的扩散系数:

香料分子	D _{香料} (D ₂ O)	D _{香料} (和星型嵌段共聚物)	D _{共聚物} (和香料)
	[m ² /s]	[m ² /s]	[m ² /s]
癸醛	5.49×10^{-10}	2.03×10^{-11}	9.66×10^{-12}
Vertenex®	5.59×10^{-10}	2.47×10^{-11}	9.50×10^{-12}
香叶醇	5.98×10^{-10}	1.74×10^{-10}	1.13×10^{-11}
乙酸苄酯	7.33×10^{-10}	3.09×10^{-10}	1.03×10^{-11}
乙酸异冰片酯	5.86×10^{-10}	3.50×10^{-11}	9.45×10^{-12}
异丁酸己酯	5.69×10^{-10}	4.22×10^{-11}	1.03×10^{-11}

[0332] 实施例 8

[0333] 香料的释放并进行热解重量分析 (TGA)

[0334] 将两亲星型嵌段共聚物 H40-(PCL)₁₇-Y-(PAA)₅₀ (如实施例 1. iv 所述制备) 干燥并与 3,7-二甲基辛-2,6-二烯醛(柠檬醛)以 64/36% (w/w) 混合比直接混合。该样本

在室温下保存至少一天。然后大约 5mg 质量加入氧化铝坩埚中用热解重量分析仪 (TGA, MettlerToledo) 分析, 记录在 30℃ 时氮气定量流动 (20mL/min) 下的等温线。该分析重复三次并且与纯柠檬醛的样本比较。图 4 表示相应的平均曲线, 其代表纯的柠檬醛和柠檬醛/H40-(PCL)₁₇-Y-(PAA)₅₀ 混合物的重量 (%) 作为时间的函数的变化。

[0335] 可以看到由于本发明的两亲星型嵌段共聚物, 柠檬醛的蒸发明显放慢。柠檬醛从 H40-(PCL)₁₇-Y-(PAA)₅₀ 基质中释放的等温线看起来包含两个阶段: 在等温线起始时是快的阶段, 接下来是慢的阶段。纯的柠檬醛释放的等温线只由快的阶段构成。

[0336] 可以得出结论, 本发明的两亲星型嵌段共聚物对柠檬醛有强保持力效果。

[0337] 在相似的试验中, 40mg (2% (w/w)) 的或者是两亲星型嵌段共聚物 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 和 H40-(PCL)₅₀-Y-(PAA)₅₄ (如实施例 1. iv 所述制备) 中的一种或者是 H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂ (如实施例 2. v 所述制备) 溶于 1.70g (85% (w/w)) 的乙醇。搅拌后, 加入 160mg (8% w/w) 纯水和 100mg (5% (w/w)) 下述香料分子的任意一种: 乙酸 4-叔丁基-1-环己酯 (Vertenex®), 乙酸苄酯, (E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯醇 (香叶醇) 或癸醛。该样本在室温下搅拌至少两天。用相同的方法使用 Boltorn® H40HBP 制备对比样本。

[0338] 10 μL 体积的上述制备样本置于氧化铝坩埚中并在氮气的定量流动 (20mL/min) 下用热解重量分析仪 (TGA, Mettler Toledo) 分析。纯的香料分子的蒸发通过应用以下方法测定: 从 25 到 50℃ 以 5℃/min 加热样本, 随后 50℃ 恒温 115min, 然后从 50℃ 到 130℃ 以 4℃/min 加热并且 130℃ 恒温 15min。该分析重复两次, 并与纯的香料分子以及 Boltorn® H40HBP 对照的那些数据进行对比。

[0339] 对于所有这四种香料分子, 与 Boltorn® H40HBP 对照或与各自的香料分子单独相比, 测量的香料蒸发在存在任一种两亲星型嵌段共聚物 (H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂, H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 或 H40-(PCL)₅₀-Y-(PAA)₅₄) 时都较慢。

[0340] 为了说明本发明两亲星型嵌段共聚物对香料化合物的保持力的效果, 在存在任一种两亲星型嵌段共聚物 (H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂ 或 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀), Boltorn® H40HBP 对照, 或不存在任何聚合物时, 对香料在 50℃ 80min 后的重量 (%) 进行比较。单独香料的蒸发获得的数据被标准化为用于说明在其它样本中聚合物的含量 (2wt%)。

在 50℃ 80 min 后的重量 [%]				
	单独香料	Boltorn® H40 HBP	H40-(PCL) ₁₀ -Y-(PAA) ₇₀	H40-X-(Pn-BuMA) ₃₀ -(PPEGMA) ₃₂
[0341] 香叶醇	3.5	4.35	5.89	5.65
癸醛	2.51	2.55	4.62	2.65
乙酸苄酯	2.00	2.64	2.46	2.65
Vertenex®	2.48	2.54	3.08	3.39

[0342] 图 5 显示的是单独的香叶醇、在Boltorn® H40HBP 存在时的香叶醇和在两亲星型嵌段共聚物 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 存在时的香叶醇的蒸发(以相对于试验起始最初重量的重量份作为以分钟表示的时间的函数)。香料分子的蒸发表现出两个阶段。第一个相应于乙醇的蒸发,第二个相应于水和在两亲星型嵌段共聚物存在时的香叶醇的蒸发。

[0343] 数据显示出,由于本发明的任何一种两亲星型嵌段共聚物的存在,香料分子的蒸发被明显地减缓。这种效果较有Boltorn® H40HBP 对照的情况更加明显。

[0344] 实施例 9

[0345] 在精细香料应用中存在两亲星型嵌段共聚物时香料释放的长持久力

[0346] 通过混合等分子数量(0.2mol)的15种具有不同化学官能(醛,酮,醇,腈和酯)的香料化合物获得模式香水。称量下述化合物:(Z)-3-己烯醇(pipol,2.00g),3,5,5-三甲基己醛(2.84g),2,6-二甲基-2-庚醇(dimetol,2.88g),苯乙酮(2.40g),(E)-2,4-二甲基-2-戊烯酸乙酯(3.12g),乙酸苄酯(3.00g),茉莉酮腈(3.06g),癸醛(3.12g),4-苯基-2-丁酮(苄基丙酮,2.96g),2-戊基环戊醇(3.12g),(E)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯醇(香叶醇,3.08g),4-环己基-2-甲基-2-丁醇(3.40g),10-十一烯醛(3.36g),乙酸4-叔丁基-1-环己酯(Vertenex®,3.96g),3-环己基丙酸烯丙酯(3.92g)。

[0347] 将40mg(2%(w/w))的两亲星型嵌段共聚物 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀(如实施例 1. iv 所述制备)溶于1.70g(85%(w/w))的乙醇中。搅拌后,加入160mg的水和100mg(5%(w/w))上述模型香水。样本在室温下搅拌保存至少3天。然后分别将总共2μL样本置于恒温于25℃的顶空样本管(160mL)中并且通以200mL/min的恒流空气。空气通过活性炭过滤并通过饱和NaCl溶液吸气。将挥发物连续吸附到100mg的Tenax® TA吸收盒上,在t=3.5、4.5、6、8、10、13、16、20、30、45和60分钟后更换吸收盒。吸收盒在Perkin ElmerTurboMatrix ATD解析塔中被加热解吸并且挥发物用装有FID探测器的Carlo Erba MFC 500气相色谱进行分析。分析通过J&WScientific DB的毛细管柱(30m×0.45mm i.d.,膜厚度0.42μm)从70℃~130℃(以3℃/min)然后以35℃/min再到260℃实现。注射温度是240℃,探测器温度是260℃。顶空浓度(ng/L)用6种不同浓度的乙醇通过对应于香料分子的外部校准物获得。

[0348] 0.2μL的每种标准溶液被注入Tenax® TA吸收盒中,该吸收盒如前述的相同条件被解吸。结果是两次测量的平均数。

[0349] 使用不含两亲星型嵌段共聚物的2μL上述模型香水重复相同的实验作为对照样本,目的是比较在存在或不存在两亲星型嵌段共聚物时香料蒸发的长持久性。

[0350] 为了比较数据,确定到达任意选择的顶空浓度50ng/L的时间,获得如下数据:

到达 50ng/L 顶空浓度所需时间 [min]		
香料化合物名称	无共聚物	H40-(PCL) ₁₀ -Y-(PAA) ₇₀
(Z)-3-己烯醇	5.0	5.2
3,5,5-三甲基己醛	8.0	9.3
2,6-二甲基-2-庚醇	7.8	10.0
苯乙酮	6.0	10.3
(E)-2,4-二甲基-2-戊烯酸乙酯	*)	6.2
乙酸苜酯	9.7	17
茉莉酮腈	11.6	13.6
癸醛	16.7	16.7
苜基丙酮	15.5	22.0
2-戊基环戊醇	30.6	37.8
香叶醇	42.0	45.6
4-环己基-2-甲基-2-丁醇	35.8	42.6
10-十一烯醛	29.2	30.6
Vertenex®	24.6	31.0
3-环己基丙酸烯丙酯	31.9	44.0

[0352] *) 顶空浓度总是低于 50ng/L

[0353] 图 6 代表一种包含于香水中的化合物 (3-环己基丙酸烯丙酯) 的蒸发分布, 选择其作为显示在存在两亲星型嵌段共聚物 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 时香料化合物的长持久力的例子。

[0354] 通常, 当发明的两亲星型嵌段共聚物存在时, 香料分子的强度较高。

[0355] 实施例 10

[0356] 在织物柔软剂应用中存在两亲星型嵌段共聚物的香料释放的长持久力

[0357] 本发明的两亲星型嵌段共聚物的应用已经被验证用于在织物柔软剂应用中受控的香料释放。制备具有下述组分的织物柔软基料:

[0358] **Stepantex®** VK90 或 VHR90 (来源: Stepan) 16.5wt%

[0359] 氯化钙 0.2wt%

[0360] 水 83.3wt%

[0361] 织物柔软剂中的香料分子混合物的性能通过比较存在或不存在两亲星型嵌段共聚物时的香料蒸发的性能来确定。实验按照如下步骤进行:

[0362] 10. i 应用两亲星型嵌段共聚物 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 的织物软化步骤

[0363] 制备等摩尔量 (0.45mmol) 的 4-苯基-2-丁酮 (苄基丙酮, 63.8mg), 3-环己基

丙酸烯丙酯 (86mg), 4-环己基-2-甲基-2-丁醇 (78.7mg) 和乙酸苄酯 (69.3mg) 于 10mL 乙醇的溶液。将 3.30mL 的这种溶液加入 40mg ($1.33 \cdot 10^{-4}$ mmol) 的两亲星型嵌段共聚物 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 并且搅拌一天。分别将总共 1.8g 的上述织物柔软剂基料称重装入两个小瓶中。然后将含有香料分子和聚合物的 1mL 溶液加入一个样本中, 含有香料不含聚合物的 1mL 溶液加入另一样本中。将两个小瓶封好置于室温下搅拌 4 天。然后分别将样本分散于广口瓶中的 600mL 去离子的冷自来水。在每个广口瓶中加入一条棉毛巾 (EMPA 棉检织物 Nr. 221, 来源: **Eidgenössische** Materialprüfanstalt (EMPA), 预先用无香洗涤剂粉清洗并切成约 12×12cm 的片) 并手动搅拌 3 分钟, 静置两分钟, 然后用手拧干并称量以获得相同的剩余水量。将这两条毛巾 (一条具有两亲星型嵌段共聚物, 另一条没有) 在用柔软剂处理后立即进行分析, 为了测定, 各自将一条毛巾置于恒温于 25℃ 的顶空样本管 (160mL) 并置于 200mL/min 的恒流空气中。空气经过活性炭过滤并通过饱和 NaCl 溶液吸气。顶空系统平衡 75min, 然后挥发物经 5min 吸附在干净的 **Tenax**[®] 吸收盒上。每隔 50min 进行取样, 重复 7 次。吸收盒在如上所述的 Perkin Elmer TurboMatrix ATD 解吸塔中解吸 (实施例 9)。

[0364] 图 7 显示了存在或不存在 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 的一种香料分子 (3-环己基丙酸烯丙酯) 释放的典型例子。

[0365] 在测量的起始, 不存在两亲星型嵌段共聚物的样本测量到较高顶空浓度。然而, 在实验的结尾, 所有存在两亲星型嵌段共聚物样本的顶空浓度都较高, 因而显示出香料释放的想要的长持久力。在 430min 后, 获得以下的顶空浓度:

[0366]

	H40-(PCL) ₁₀ -Y-(PAA) ₇₀ 不存在时的顶空浓度 [ng/L]	存在 H40-(PCL) ₁₀ -Y-(PAA) ₇₀ 时的顶空浓度 [ng/L]
乙酸苄酯	0.0	34.7
苄基丙酮	74.4	130.6
4-环己基-2-甲基-2-丁醇	69.7	445.8
3-环己基丙酸烯丙酯	10.3	498.1

[0367] 10. ii 使用两亲星型嵌段共聚物 H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂ 的织物软化步骤

[0368] 使用上述两亲星型嵌段共聚物 H40-X-(Pn-BuMA)₃₀-(PPEGMA)₃₂ 代替 H40-(PCL)₁₀-Y-(PAA)₇₀ 进行实验。顶空系统平衡 15min, 并将挥发物吸附 5min, 取样每隔 50min 进行, 重复 7 次。

[0369] 在测量的起始, 不存在两亲星型嵌段共聚物的样本测量到较高的顶空浓度。然而, 在实验的结尾, 所有存在两亲星型嵌段共聚物的样本顶空浓度都较高, 因而显示出香料释放的想要的长持久力。在 370min 后获得下述的顶空浓度:

[0370]

	H40-X-(Pn-BuMA) ₃₀ ⁻ -(PPEGMA) ₃₂ 不存在时的顶空浓度 [ng/L]	H40-X-(Pn-BuMA) ₃₀ ⁻ -(PPEGMA) ₃₂ 存在时的顶端浓度 [ng/L]
乙酸苄酯	6.3	82.1
苯基丙酮	277.3	298.2
4-环己基-2- 甲基-2-丁醇	375.2	837.2
3-环己基丙 酸烯丙酯	46.8	588.1

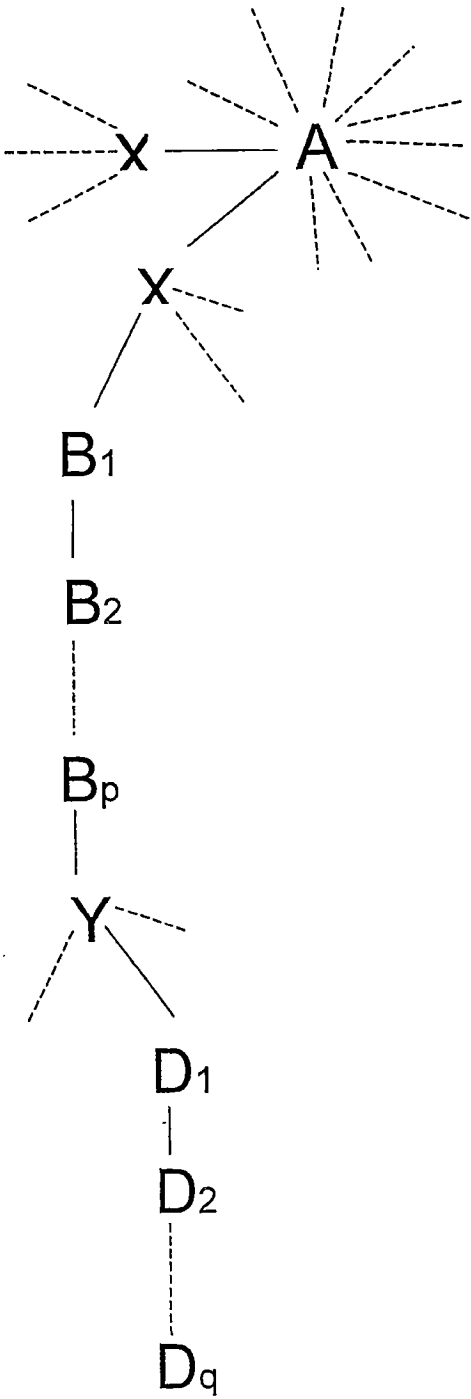


图 1

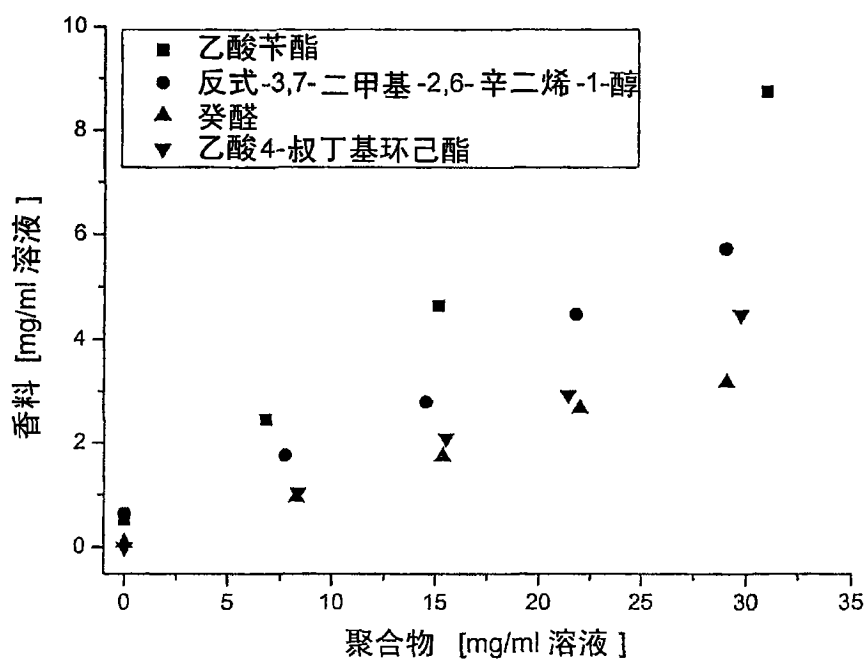


图 2

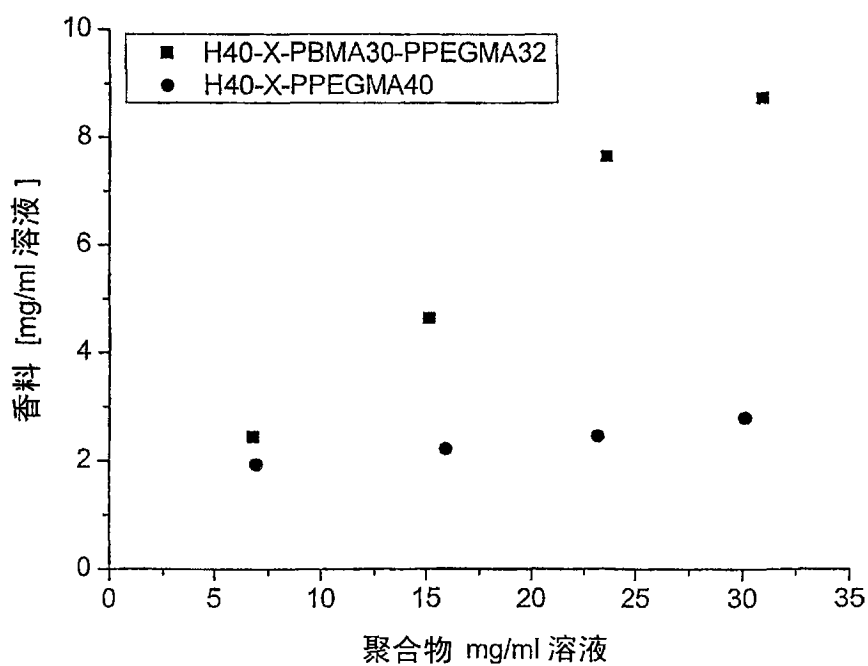


图 3

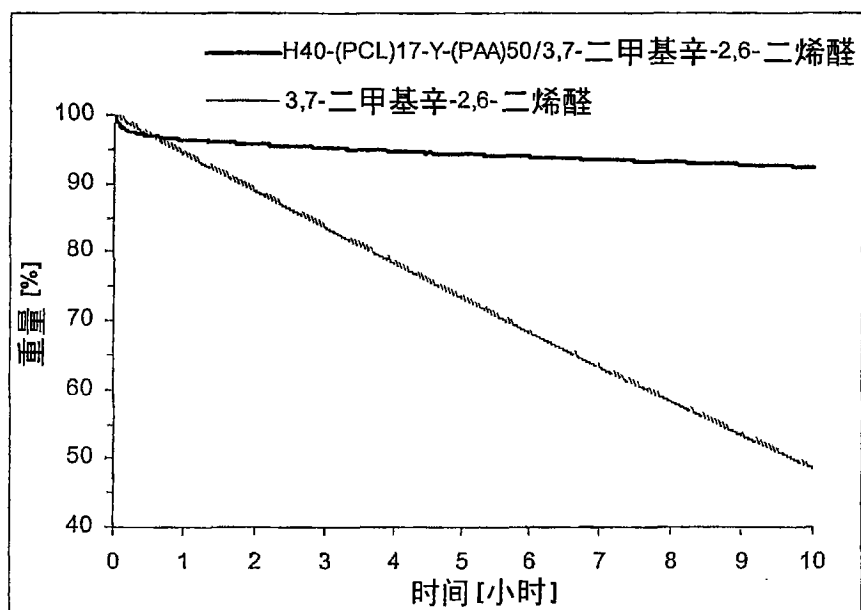


图 4

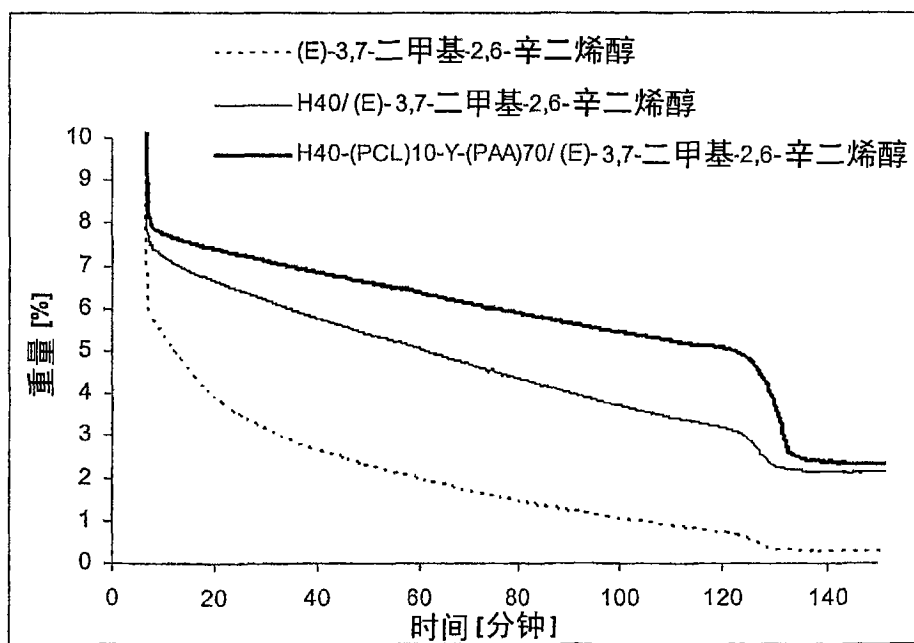


图 5

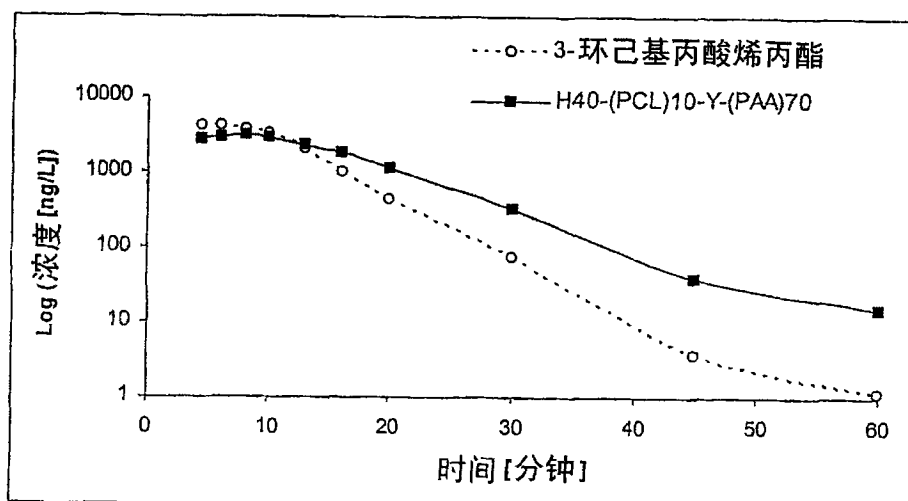


图 6

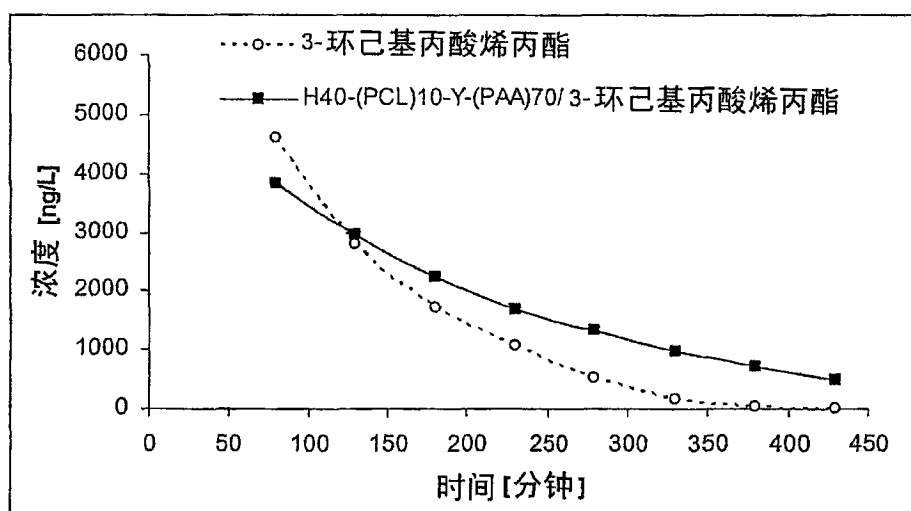


图 7