

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C08F 283/02 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03817857.5

[45] 授权公告日 2008 年 12 月 31 日

[11] 授权公告号 CN 100447171C

[22] 申请日 2003.7.14 [21] 申请号 03817857.5

[30] 优先权

[32] 2002.7.25 [33] EP [31] 02102059.9

[86] 国际申请 PCT/NL2003/000515 2003.7.14

[87] 国际公布 WO2004/011515 英 2004.2.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.25

[73] 专利权人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司

地址 荷兰海尔伦

[72] 发明人 安德烈亚斯·海斯

安·丽塔·艾伯塔·帕尔玛恩斯

保罗·约翰内斯·托马森

[56] 参考文献

US 6114458 A 2000.9.5

Enzymatic Ring – Opening Polymerization and
Atom Transfer Radical Polymerization from a Bi-
functional Initiator. Ursula Meyer, Anja R. A.
Palmans, Ton Loontjens, Andreas Heise. Macromol-
ecules, Vol. 35 No. 3. 2002

审查员 迟韶华

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有
限责任公司

代理人 肖善强

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称

制备嵌段共聚物的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备嵌段共聚物的方法，该方法在多官能团引发剂的存在下进行，包括至少一种酶催化均聚或共聚反应和至少一种非酶催化受控均聚或共聚反应，其中非酶催化受控均聚或共聚反应选自自由基聚合反应、离子聚合反应、缩聚反应和开环聚合(ROP)反应。本发明还涉及手性嵌段共聚物，其中至少一个嵌段包括至少一个经取代的 ϵ -己内酯衍生物。

1. 一种制备嵌段共聚物的方法，该方法在多官能团引发剂的存在下进行，包括至少一种酶催化均聚或共聚反应和至少一种非酶催化受控均聚或共聚反应，其特征在于避免使用金属催化剂，并且所述非酶催化受控均聚或共聚反应是氮氧基介导的自由基聚合反应。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述非酶催化受控聚合反应包括选自丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、苯乙烯、丙烯腈、乙烯基吡啶、乙烯基甲酰胺、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺和马来酰亚胺的单体的聚合。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述酶催化聚合反应是开环聚合反应。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中未取代的或经取代的 ϵ -己内酯用作单体，其中经取代的 ϵ -己内酯的取代基选自由卤素、羟基、胺基、酰胺基、硫醇基、具有 1~20 个碳原子的烷氧基、具有 1~20 个碳原子的芳基或杂芳基和具有 1~20 个碳原子的芳氧基构成的组。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述的 ϵ -己内酯是经取代的 ϵ -己内酯。

6. 如权利要求 1 所述的方法，其中用分类为 EC 3.1.1.3 的脂酶催化所述酶催化聚合反应。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其中所述脂酶选自由 *Candida antarctica* 脂酶 B、*Pseudomonas cepacia* 脂酶、猪胰脂肪酶、*Candida cylindracea* 脂酶、*Candida Rugosa* 脂酶、*Mucor Miehei* 脂酶、*Pseudomonas aeruginosa* 脂酶、*Pseudomonas fluorescence* 脂酶和 *Aspergillus niger* 脂酶组成的组。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其中至少一种酶催化聚合反应和至少一种非酶催化受控聚合反应是本体进行的。

9. 如权利要求 1 所述的方法，其中至少一种酶催化聚合反应和至少一种非酶催化受控聚合反应是在一罐中进行的。

10. 如权利要求 9 所述的方法，其中至少一种酶催化聚合反应和至少一种非酶催化受控聚合反应是同时进行的。

11. 通过根据权利要求 5 所述方法从经取代的手性 ϵ -己内酯衍生物的外消旋混合物得到的手性嵌段聚合物, 其中所述经取代的手性 ϵ -己内酯的取代基选自由卤素、羟基、胺基、酰胺基、硫醇基、具有 1~20 个碳原子的烷氧基、具有 1~20 个碳原子的芳基或杂芳基和具有 1~20 个碳原子的芳氧基构成的组, 其中所述酶催化均聚或共聚反应中所用的酶仅催化这种手性 ϵ -己内酯衍生物的外消旋混合物中的一种对映体的聚合, 从而能够有选择性地聚合该对映体, 其中至少一个嵌段包括至少一个经取代的 ϵ -己内酯衍生物, 该经取代的 ϵ -己内酯的取代基选自由卤素、羟基、胺基、酰胺基、硫醇基、具有 1~20 个碳原子的烷氧基、具有 1~20 个碳原子的芳基或杂芳基和具有 1~20 个碳原子的芳氧基构成的组; 且其中至少一个其他的嵌段包括选自丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、苯乙烯、丙烯腈、乙烯基吡啶、乙烯基甲酰胺、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺或马来酰亚胺的单体。

12. 如权利要求 11 所述的手性嵌段聚合物, M_w/M_n 在 1.1~2.5 范围内。

制备嵌段共聚物的方法

本发明涉及制备多嵌段共聚物的方法，该方法在多官能团引发剂的存在下进行，所述方法包括至少一种酶催化的均聚或共聚反应，和至少一种非酶催化的受控均聚或共聚反应，所述酶催化的均聚或共聚反应选自开环聚合（ROP）反应或缩聚反应。

本发明还涉及手性嵌段共聚物和利用本发明的方法可得到的手性嵌段共聚物。

制备嵌段共聚物的方法公开在 U. Meryer 等， *Macromolecules* (2002) 35, 2873。该方法在双官能团引发剂的存在下，在两个连续的步骤中，将 ϵ -己内酯（ ϵ -CL）的脂酶（lipase）催化开环聚合与苯乙烯的原子转移自由基聚合（ATRP）结合，生成 ϵ -CL 和苯乙烯的双嵌段共聚物。

已知方法的缺点是要求 CuBr 作为 ATRP 反应的催化剂。根据其结构，在已知方法中这种催化剂可能抑制酶催化均聚或共聚反应。特别是在下述情况时更是如此：当脂酶催化开环聚合与 ATRP 反应在一个罐（one pot）中同时进行，或者当脂酶催化开环聚合在 ATRP 反应之后在同样的反应介质中进行时。而且，对于许多应用，例如在生物医药和微电子领域，产物中存在这种金属催化剂是不期望的。虽然去除该金属催化剂是可能的，但这要求附加的提纯步骤。

因此，本发明的目的是提供制备嵌段共聚物的方法，其中应用至少一种酶催化均聚或共聚反应和至少一种非酶催化受控的均聚或共聚反应，并且避免使用金属催化剂。

根据本发明，这是通过应用选自自由基聚合反应、离子聚合反应、缩聚反应或开环聚合（ROP）反应的聚合反应作为非酶催化受控均聚或共聚反应而实现的。

意外地，已发现所述非酶催化受控聚合反应可以在根据本发明的方法中进行，而不会明显抑制酶催化均聚或共聚反应中所用的酶。实际上，在

多官能团引发剂的存在下，在同样的反应介质中，所述非酶催化聚合反应可以在酶催化聚合反应之前、当中或之后进行，从而形成嵌段共聚物。

在本发明的方案中，非酶催化受控聚合反应应该理解为在引发剂的存在下，即多官能团引发剂的存在下进行的聚合反应，并且在其中，引发剂被结合到正生长的聚合物链内。

在本发明的方案中，非酶催化自由基聚合反应应该理解为选自可逆加成断裂链转移聚合（RAFT）、氮氧基介导的（nitroxide mediated）自由基聚合或引发-转移-终止剂（Iniferter）聚合的聚合反应。这种聚合反应例如在 K. Matyjaszewski, "Controlled Radical Polymerization", ICS Symposium Series 685, Oxford University Press (1998) 中有所描述。这种聚合反应可以在不存在含金属催化剂的条件下进行。

在本发明的方案中，非酶催化离子聚合反应可以是阴离子或阳离子聚合反应。这种聚合反应例如分别在 WO-A-2000/063256 和 WO-A-96/28487 中有所描述。

可用在根据本发明的方法中的非酶催化缩聚反应例如在 G.C.Eastmond 等, Comprehensive Polymer Science, Vol. 5, Pergamon Press (1989) 有所描述。

非酶催化 ROP 反应例如在 E.F.Connor 等, J. Am. Chem. Soc., 124 (2002) 914 中有所描述。

对于以上提到的非酶催化受控均聚或共聚反应，在根据本发明的方法中优选应用自由基聚合反应，更优选应用氮氧基介导的自由基聚合反应。氮氧基引发剂相对容易合成、热活化并广泛适用于各种单体，从而得到分子量可预测的、分子量分布较窄的聚合物。合适的氮氧基引发剂实例例如在 Hawker 等, Chem. Rev. (2001) 101, p. 3661 中提到了，通过引用将其内容结合于此。

受控自由基聚合反应，特别是氮氧基介导的自由基聚合反应，一般涉及在聚合反应过程中可稳定链增长自由基的单体的均聚或共聚。这种单体的实例包括在 Hawker 等, Chem. Rev. (2001) 101, p. 3661 中提到的，例如（甲基）丙烯酸酯、苯乙烯、丙烯腈、乙烯基吡啶、乙烯基甲酰胺、（甲

基) 丙烯酰胺和马来酰亚胺。优选地, (甲基) 丙烯酸酯或苯乙烯被用作非酶催化受控聚合反应中的单体。

酶催化均聚或共聚反应优选选自酶催化开环聚合(ROP) 反应或酶催化缩聚反应。对这些类型的聚合的一般描述在 S. Kobayaski 等, *Chem. Rev.*, 101 (2001), p. 3793-3818 中给出了。

更优选地, 酶催化 ROP 反应被用作酶催化均聚或共聚反应。酶催化 ROP 反应涉及一种或多种环状化合物的开环聚合。

在酶催化均聚或共聚反应中, 优选使用内酯(环状酯)、内酰胺(环状酰胺)、环状酸酐、环状碳酸酯和交酯作为单体。内酯的实例包括 β -丙内酯、 β -丁内酯、 β -戊内酯、 γ -丁内酯、 γ -戊内酯、 γ -辛内酯、 ϵ -己内酯、 δ -硬脂内酯、 ϵ -辛内酯和 ϵ -棕榈内酯; 内酰胺的实例包括 β -丙内酰胺、 γ -丁内酰胺、 γ -戊内酰胺、 δ -戊内酰胺、 ϵ -己内酰胺和 *hectolactam*; 环状酸酐的实例包括琥珀酸酐、马来酸酐、谷氨酸酐和邻苯二甲酸酐; 环状碳酸酯的实例包括碳酸乙二酯、碳酸丙二酯和碳酸三亚甲基酯; 交酯的实例包括 *dilactide*、乙交酯和甘油二酯。

特别地, 采用内酯, 例如可选取代的 ϵ -CL。 ϵ -CL 的可能取代基包括例如卤素、羟基、胺基、酰胺基、硫醇基、例如具有 1~20 个碳原子的烷氧基、例如具有 1~20 个碳原子的(杂)芳基和例如具有 1~20 个碳原子的芳氧基。经取代的 ϵ -CL 实例是 2-溴- ϵ -己内酯、4-甲基- ϵ -己内酯、4-乙基- ϵ -己内酯、4-苯基- ϵ -己内酯和 3,5-二甲基- ϵ -己内酯, 如例如在 M. Trollsas 等, *Macromolecules*, 32 (1999), p. 4917 中提到的。当采用这种经取代的 ϵ -CL 时, 酶催化均聚或共聚反应中所用的酶可以仅催化这种手性 ϵ -CL 外消旋混合物中的一种对映体的聚合, 从而能够有选择性地聚合该对映体。

采用本发明方法中的这种具有对映体选择性的均聚或共聚反应, 由经取代的 ϵ -CL 单体开始, 可导致形成手性多嵌段共聚物, 其中至少一个嵌段包括至少一个经取代的 ϵ -CL 衍生物。

因此, 本发明还涉及根据本发明方法可得到的手性嵌段共聚物, 其中至少一个嵌段包括至少一个经取代的 ϵ -CL 衍生物。

酶催化聚合反应一般被脂酶催化。脂酶是分类为 EC 3.1.1.3 的三酰基

甘油酯水解酶。特别地，合适的脂酶例如是可选地固定在例如丙烯酸类树脂上的 *Candida antarctica* lipase B (Novozyme 435)、*Pseudomonas cepacia* (脂酶 PS-30)、porcine pancreatic lipase (PPL)、*Candida cylindracea* (脂酶 CCL)、*Candida Rugosa* (脂酶 CR)、*Mucor Miei* (lipozyme)、*Pseudomonas aeruginosa* (脂酶 PA)、*Pseudomonas fluorescence* (脂酶 PF) 和 *Aspergillus niger* (脂酶 A)。也可以使用蛋白酶作为酶。

根据本发明的方法，包括至少一种酶催化均聚或共聚反应和至少一种非酶催化受控均聚或共聚反应，可以在本体中进行或在一种或多种溶剂的存在下进行。

例如，当采用氮氧基介导的自由基聚合反应和酶催化 ROP 反应时，该反应可以适合在本体中进行或在一种或多种有机溶剂的存在下进行。还可以存在附加的助溶剂或表面活性剂，例如乙二醇或脂肪酸的铵盐。如果使用有机溶剂，则合适的溶剂或混合物通常是脂肪烃，例如己烷、庚烷、辛烷或异辛烷；芳香烃，例如苯、甲苯或二甲苯；卤代烃，例如氯苯、1,1,2-三氯三氟乙烷、氯仿或邻二氯苯；和醚，例如二乙醚、二丙醚、二丁醚、二异丙醚或四氢呋喃；或其混合物。

在根据本发明的方法中，至少一种酶催化聚合反应和至少一种非酶催化受控聚合反应优选都在本体中进行。这样，就避免了反应后要去除溶剂的需要。

所述酶催化聚合反应和非酶催化聚合反应的组合可以以任意顺序、在一罐或多罐反应装置中、同时或者一个接一个地进行。优选地，所述聚合反应在一个罐中进行。在一个罐中进行聚合反应避免了中间的步骤，并限制了所需设备的数量。更优选地，所述聚合反应同时进行以减少反应时间并使产量达到最大。

根据本发明的方法一般在 50℃ 和 200℃ 之间的反应温度下进行，优选在 70℃ 和 140℃ 之间，更优选在 90℃ 和 110℃ 之间的反应温度下进行。进行根据本发明方法的压强并不是特别关键，压强取决于例如所用的单体和溶剂以及反应温度。反应时间一般在 0.5 小时和 7 天之间，优选在 4 小时

和 72 小时之间。反应条件可以在不同的聚合反应之间变化，即在酶催化聚合反应和非酶催化聚合反应之间变化，也可以在一种聚合反应中变化。

根据本发明的方法包括酶催化聚合反应和非酶催化聚合反应，可以在多官能团引发剂的存在下进行，该引发剂包括至少一种引发酶催化 ROP 反应或酶催化缩聚反应的官能团和至少一种引发非酶催化自由基聚合反应、非酶催化阴离子聚合反应或非酶催化 ROP 反应的官能团。

优选地，引发开环聚合（ROP）反应或缩聚反应的酶催化均聚或共聚反应的官能团是羟基、氨基或羧酸基团。更优选地，使用羟基，因为它容易结合到聚合物链中。

引发非酶催化自由基聚合反应、非酶催化阴离子聚合反应或非酶催化 ROP 反应的官能团一般是表示或容易转换成活性引发基的基团，例如自由基、离子或任意其他的可以与聚合物链形成共价键的反应性基团。合适的官能团例如包括卤素、氮氧基、硫醇和醇基团。

本发明还涉及手性嵌段共聚物。术语“嵌段共聚物”一般是本领域已知的，理解为包括以嵌段结构排列的至少两种类型单体的共聚物。在根据本发明的手性嵌段共聚物中，至少一个嵌段包括至少一个经取代的 ϵ -CL 衍生物。优选的，该经取代的 ϵ -CL 衍生物选自 2-溴- ϵ -己内酯、4-甲基- ϵ -己内酯、4-乙基- ϵ -己内酯、4-苯基- ϵ -己内酯和 3,5-二甲基- ϵ -己内酯。手性嵌段共聚物包括至少一个其他的嵌段，其也可以是手性的，包括选自（甲基）丙烯酸酯、苯乙烯、丙烯腈、乙烯基吡啶、乙烯基甲酰胺、（甲基）丙烯酰胺或马来酰亚胺的单体。优选地，根据本发明的手性嵌段共聚物包括至少一个含有（甲基）丙烯酸酯或苯乙烯的其他嵌段。这种嵌段共聚物的合适实例是至少包括 2-溴- ϵ -己内酯和（甲基）丙烯酸酯、2-溴- ϵ -己内酯和苯乙烯、4-甲基- ϵ -己内酯和（甲基）丙烯酸酯、4-甲基- ϵ -己内酯和苯乙烯、4-乙基- ϵ -己内酯和（甲基）丙烯酸酯、4-乙基- ϵ -己内酯和苯乙烯、4-苯基- ϵ -己内酯和（甲基）丙烯酸酯、4-苯基- ϵ -己内酯和苯乙烯、3,5-二甲基- ϵ -己内酯和（甲基）丙烯酸酯以及 3,5-二甲基- ϵ -己内酯和苯乙烯的嵌段共聚物。

根据本发明的手性嵌段共聚物的重均分子量（ M_w ），如用气体渗透色

谱仪 (GPC) 测得的优选在 500~1,000,000 g/mol 的范围中, 更优选在 1000~100,000 g/mol 的范围中, 最优选在 3000~50,000 g/mol 的范围中, 由重均分子量和数均分子量之间的比 (M_w/M_n) 测得的分子重量分布在 1.0~2.5 范围内, 优选在 1.1~1.8 范围内。

参照下面的实施例来说明本发明, 而不是对其进行限定。

实施例

起始原料

Novozym 435 从 NOVO NORDISK 获得。在第一次反应之前对苯乙烯和 ϵ -CL 进行蒸馏。所有其他化学试剂都可通过商业途径获得, 并且不需要进一步的提纯就可使用, 除非另有说明。

分析

NMR 实验在 Bruker 300 DPX (300 MHz, ^1H -NMR) 和 Bruker Advance 300 (300 MHz, ^1H -NMR) 上进行。所用的缩写 s=单峰、d=二重峰、dd=双二重峰、t=三重峰、dt=双三重峰、q=四重峰、dq=双四重峰、se=六重峰、o=八重峰、m=多重峰和 br=宽峰。

聚合物的离析

聚合物的沉淀是这样进行的: 将聚合物的 CHCl_3 浓溶液滴进冰冷的甲醇中, 随后过滤悬浮液, 再在真空中干燥聚合物。所用的酶的量通常近似为 ϵ -CL 单体与引发剂的重量的 1/10。

实施例 1. 双官能团引发剂[4-({叔丁基(2-甲基-1-苯基丙基)氨基}氧}乙基)苯基]甲醇 (5) 的合成

步骤 1-3 是根据文献方法进行的, 例如参见 J. Dao 等, J. Pol. Sci. A, Polym. Chem., 30 (1998) 2161-2167。

步骤 1. N-叔丁基- α -异丙基硝酮 (1)

将 5.0 克 (48.5 毫摩尔) 2-甲基-2-硝基丙烷、4.4 毫升 (48.5 毫摩尔)

异丁醛和 2.9 克 (53.3 毫摩尔) 氯化铵溶解在 97 毫升水中。所得溶液被冷却到 0℃。向该溶液中加入 49 毫升的二乙醚 (Et₂O) 和 12.7 克 (194 毫摩尔) 锌粉, 随后将该混合物搅拌 20 小时。接着将固体滤出, 并用冷甲醇洗涤。用 20 毫升 CH₂Cl₂ 萃取滤液三次, 随后合并有机层, 用 20 毫升盐水洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂, 得到纯的浅绿色低熔点的产物。产量: 5.2 克 (74%)。TLC=10:1 乙酸乙酯/甲醇 (EtOAc/MeOH)。¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃, 298 K): δ=6.52 (d, 1H, ³J(H, H)=6.9 Hz, 乙烯 H), 3.10 (o, 1H, ³J(H, H)=6.9 Hz, 烯丙基 H), 1.38 (d, 9H, 叔丁基 H), 0.95 (d, 6H, ³J(H, H)=6.7 Hz, 异丙基 H)。

步骤 2. 2,2,5-三甲基-4-苯基-3-氮杂己烷-3-氮氧基 (2)

向 50 毫升四氢呋喃 (THF) 中加入 3.38 克 (23.7 毫摩尔) 的 (1), 随后将所得溶液置于氩气氛围中, 并冷却至 0℃。用注射器在 5 分钟内加入 62 毫升 (62 毫摩尔) 的乙醚中 1 摩尔/升的溴化苯基镁。在搅拌 17 小时后, 加入 10 毫升氯化铵的饱和水溶液和 50 毫升水。用 25 毫升 Et₂O 萃取该混合物三次, 随后用 MgSO₄ 干燥合并的有机层。在蒸发掉大部分溶剂之后, 将该溶液加入 100 毫升 MeOH、8 毫升氢氧化铵水溶液和 0.24 克 (1.18 毫摩尔) 乙酸铜 Cu(OAc)₂ 的混合物中。空气鼓泡通过该混合物, 同时对其进行搅拌, 直至颜色变绿。随后, 浓缩该溶液, 并将其溶解在 100 毫升 CHCl₃ 和 100 毫升水的两相体系中。在层分离之后, 用 20 毫升 CHCl₃ 萃取水相层三次, 并用 40 毫升饱和碳酸氢钠溶液洗涤合并的有机层, 用 MgSO₄ 将其干燥并浓缩。产物的离析是通过柱层析, 在用己烷首先洗脱之后, 再用己烷/EtOAc 20:1 洗脱, 以得到更好的分离。所得到的期望产物是浅橙色油。产量: 3.74 克 (72%)。TLC=16:1 己烷/EtOAc。

步骤 3. 1-(1-[[叔丁基(2-甲基-1-苯基丙基)氨基]氧]乙基)-4-(氯甲基)苯 (3)

将 125 毫升甲苯和 125 毫升乙醇混合, 让空气鼓泡通过该混合物 1 小时, 然后将 2.39 克 (10.8 毫摩尔) 的 (2)、2.62 克 (17.2 毫摩尔) 4-乙烯基苄基氯、2.0 克 (2.86 毫摩尔) (N,N'-二{3,5-二叔丁基亚水杨基}-1,2-环己烷二氨)氯化锰(III) ({R,R}-Jacobsen 催化剂) 和 1.31 克 (34.2 毫摩尔)

NaBH₄ 以所提到的顺序加入到该混合物。在持续搅拌的同时，空气鼓泡通过溶液 13 小时。接着，在沙上硅石层过滤该混合物来去除固体。随后用 CH₂Cl₂ 洗涤硅石。将有机溶液浓缩，并通过柱层析，用 1:18 CH₂Cl₂/己烷（CH₂Cl₂ 量逐渐增加）洗脱，来得到所期望的产物。所得到的产物是无色油。产量：2.43 克（60%）。TLC=18:1 己烷/ CH₂Cl₂。¹H-NMR（300.13 MHz, CDCl₃, 298 K, 两种非对映异构体）：δ=7.5-7.1（m, 18H, 芳香 H），4.87（dq, 1H, ³J(H, H)=6.7 Hz, CH-O），4.55（s, 2H, CH₂-Cl），4.52（s, 2H, CH₂-Cl），3.39（d, 1H, ³J(H, H)=10.5 Hz, CH-N），3.28（d, 1H, ³J(H, H)=10.7 Hz, CH-N），2.31（2m, 2H, 异丙基 H），1.59（d, 3H, ³J(H, H)=6.5 Hz, CH₃-C-O），1.51（d, 3H, ³J(H, H)=6.5 Hz），1.27（d, 3H, ³J(H, H)=6.3 Hz, 异丙基 CH₃），1.01（s, 9H, 叔丁基 CH₃），0.89（d, 3H, ³J(H, H)=6.3 Hz, 异丙基 CH₃），0.75（s, 9H, 叔丁基 CH₃），0.51（d, 3H, ³J(H, H)=6.5 Hz, 异丙基 CH₃），0.20（d, 3H, ³J(H, H)=6.8 Hz, 异丙基 CH₃）。

步骤 4. 4-(1-[[叔丁基(2-甲基-1-苯基丙基)氨基]氧]乙基)苄基乙酸酯 (4)

在 60°C 下将 2.56 克（6.85 毫摩尔）的（3）、2.07 克（21.12 毫摩尔）乙酸钾（KAc）、10 毫克（0.06 毫摩尔）KI 和 60 毫克 18-冠醚-6 在 25 毫升 DMSO 中的溶液搅拌 40 小时。随后，将该溶液倒入 200 毫升水中，用 50 毫升 CH₂Cl₂ 萃取所得溶液三次，接着用 50 毫升水和 50 毫升盐水洗涤合并有机层，并用 MgSO₄ 将其干燥。将溶液浓缩，并用 1:1 己烷/CH₂Cl₂ 洗脱、经过柱层析之后，所得到的产物是黄色液体。产量：1.57 克（58%）。TLC=1:6 己烷/ CH₂Cl₂。¹H-NMR（300.13 MHz, CDCl₃, 298 K, 两种非对映异构体）：δ=7.5-7.1（m, 18H, 芳香 H），5.10（s, 2H, CH₂-O），5.06（s, 2H, CH₂-O），4.88（dq, 2H, ³J(H, H)=6.5 Hz, CH-O），3.40（d, 1H, ³J(H, H)=10.7 Hz, CH-N），3.29（d, 1H, ³J(H, H)=10.7 Hz, CH-N），2.33（2m, 2H, 异丙基 H），2.08（s, 3H, CH₃-COO），2.08（s, 3H, CH₃-COO），1.59（d, 3H, ³J(H, H)=6.7 Hz, 异丙基 CH₃），1.52（d, 3H, ³J(H, H)=6.5 Hz, 异丙基 CH₃），

1.27 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.3$ Hz, 异丙基 CH_3), 1.02 (s, 9H, 叔丁基 H), 0.91 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.3$ Hz, 异丙基 CH_3), 0.76 (s, 9H, 叔丁基 H), 0.52 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.5$ Hz, 异丙基 CH_3), 0.21 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.7$ Hz, 异丙基 CH_3)。

步骤 5. [4-({[叔丁基(2-甲基-1-苯基丙基)氨基]氧}乙基)苯基]甲醇 (5)

在 20 毫升 THF 中溶解 3.8 克 (9.56 毫摩尔) 的 (4), 再将 50 毫升 2 摩尔/升的 KOH 水溶液 (5.61 克 KOH) 加入该溶液中, 随后加入 2 滴 15-冠醚-5, 在 85°C 下将该两相体系搅拌 18 小时 (THF 回流)。当反应结束, 加入 20 毫升 Et_2O , 分层, 随后用 10 毫升 Et_2O 萃取水相层三次, 用 10 毫升水萃取混合有机层。在用 Na_2SO_4 干燥有机层之后, 将溶液浓缩, 并用 1:2 己烷/ CH_2Cl_2 洗脱、经过柱层析之后, 所得到的产物是无色油。TLC=1:6 己烷/ CH_2Cl_2 。

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3 , 298 K, 两种非对映异构体): $\delta = 7.5\text{-}7.1$ (m, 18H, 芳香 H), 4.89 (dq, 2H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.5$ Hz, CH-O), 4.65 (d, 2H, $^3J(\text{H}, \text{H})=2.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.61 (d, 2H, $^3J(\text{H}, \text{H})=3.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 3.37 (d, 1H, $^3J(\text{H}, \text{H})=10.7$ Hz, CH-N), 3.27 (d, 1H, $^3J(\text{H}, \text{H})=10.9$ Hz, CH-N), 2.29 (2m, 2H, 异丙基 H), 1.69 (s, br, 1H, OH), 1.68 (s, br, 1H, OH), 1.57 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.5$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.49 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.5$ Hz), 1.26 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.5$ Hz, 异丙基 CH_3), 1.00 (s, 9H, 叔丁基 CH_3), 0.90 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.3$ Hz, 异丙基 CH_3), 0.73 (s, 9H, 叔丁基 H), 0.49 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.5$ Hz, 异丙基 CH_3), 0.19 (d, 3H, $^3J(\text{H}, \text{H})=6.5$ Hz, 异丙基 CH_3)。

实施例 II. $\epsilon\text{-CL}$ 的 ROP 引发剂的比较

通过比较在多官能团引发剂 (5) 下与在苯甲醇下和在 [4-叔丁基苯基] 甲醇下用 Novozym 435 聚合 $\epsilon\text{-CL}$ 的速率, 来测试在引发剂 (5) 下, 用 Novozym 435 能否以有效的速度催化 $\epsilon\text{-CL}$ 的开环聚合而得到聚己内酯 (PCL)。在 60°C 下, 在 NMR 管内, 使用 2.0 摩尔/升 $\epsilon\text{-CL}$ 和 0.2 摩尔/升

(5) 的氰代甲苯溶液进行 ROP 反应。在转换进行时, 使用 $^1\text{H-NMR}$ 跟踪引发剂效率和聚合度。通过绘制 $\ln([\epsilon\text{-CL}]/[\epsilon\text{-CL}]_0)$ 与时间的关系曲线, 并测量反应开始处近似直线的斜率, 从所得到的转换曲线获得反应的速率值 (k)。反应速率 (k)、引发剂效率 (IE) 和聚合度 (DP) 列在表 1 中。

表 1. 60°C 下在三种不同引发剂下用 Novozym 435 的 $\epsilon\text{-CL}$ 的 ROP 比较

引发剂	k ($\times 10^{-3} \text{秒}^{-1}$)	IE (%)	DP
(5)	23.2	81	13
苯甲醇	23.5	89	11
[4-叔丁基苯基]甲醇	13.9	73	6.5

结果表明 (5) 能够引发 ROP。

实施例 III. PCL-PS 共聚物的双罐合成

向 121.3 毫克的 Novozym 435 中加入 70.7 毫克 (0.199 毫摩尔) (5) 和 1.108 毫升 (10.0 毫摩尔) $\epsilon\text{-CL}$ 的混合物。在 60°C 下将该混合物搅拌 3.5 小时, 在该过程中混合物变得非常粘稠。通过加入 CHCl_3 来停止反应, 随后进行过滤来去除酶。通过沉淀得到聚己内酯 (PCL)。

接着将 328 毫克 PCL 溶解在 2.00 毫升 (17.46 毫摩尔) 的苯乙烯中。利用冷冻-泵吸-解冻方法除去所得溶液中的氧, 随后在 95°C 下将其搅拌 18 小时, 在该过程中混合物固化。将所得凝胶溶解在氯仿中, 过滤, 沉淀得到 PS-PCL 共聚物。PCL/PS=0.13/1。GPC: $M_w=130$ 千克/摩尔; $M_w/M_n=2.3$ 。DSC: $T_{\text{熔融 PCL}}=57.4^\circ\text{C}$; $\Delta H=0.789$ 焦耳/克; $T_g \text{ 苯乙烯}=96.2^\circ\text{C}$; $\Delta C_p=0.225$ 焦耳/克 ($^\circ\text{C}^{-1}$)。

实施例 IV. PCL-PS 共聚物的单罐两步合成

向 1.158 毫升 (10.4 毫摩尔) $\epsilon\text{-CL}$ 和 1.611 毫升 (14.1 毫摩尔) 苯乙烯的混合物中加入 50.4 毫克 (0.142 毫摩尔) (5) 和 173.4 毫克的 Novozym 435 中。利用冷冻-泵吸-解冻方法除去该混合物中的氧, 并在 60

℃下将其搅拌 285 分钟，随后将温度升高到 95℃，保持 43.5 小时。这样，混合物已变成稠的凝胶。通过将所得凝胶溶解在氯仿中，滤除酶，沉淀就得到共聚物。PCL/PS=1.08/1。GPC: $M_w=20$ 千克/摩尔; $M_w/M_n=1.4$ 。DSC: $T_{\text{熔融}}\text{PCL}=58.1^\circ\text{C}$; $\Delta H=4.991$ 焦耳/克。

实施例 V. PCL-PS 共聚物的单罐两步合成

向 2.316 毫升 (20.9 毫摩尔) ϵ -CL 和 1.611 毫升 (14.1 毫摩尔) 苯乙烯的混合物中加入 33.5 毫克 (0.0942 毫摩尔) (5) 和 243.2 毫克的 Novozym 435 中。利用冷冻-泵吸-解冻方法除去该混合物中的氧，并在 60℃下将其搅拌 3 小时，随后将温度升高到 95℃，并再持续搅拌 18 小时。这样，混合物已变成稠的凝胶。通过将所得凝胶溶解在氯仿中并滤除酶就得到共聚物。PCL/PS=2.45/1。GPC: $M_w=30$ 千克/摩尔; $M_w/M_n=1.6$ 。

实施例 VI. PCL-PS 共聚物的单罐单步合成

向 1.158 毫升 (10.4 毫摩尔) ϵ -CL 和 1.611 毫升 (14.1 毫摩尔) 苯乙烯的混合物中加入 49.8 毫克 (0.140 毫摩尔) 的氮氧基引发剂和 165.4 毫克的 Novozym 435 中。利用冷冻-泵吸-解冻方法除去该混合物中的氧，并在 95℃下将其搅拌 18 小时。这样，混合物已变成稠的凝胶。通过将所得凝胶溶解在氯仿中、滤除酶并沉淀就得到共聚物。PCL/PS=1.02/1。GPC: $M_w=19$ 千克/摩尔; $M_w/M_n=1.5$ 。DSC: $T_{\text{熔融 PCL}}=58.1^\circ\text{C}$; $\Delta H=30.392$ 焦耳/克; $T_{\text{g 苯乙烯}}=96.9^\circ\text{C}$; $\Delta C_p=0.039$ 焦耳/克 ($^\circ\text{C}^{-1}$)。