

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C08G 65/48

G01N 33/545



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 02121353.4

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1208369C

[22] 申请日 2002.6.14 [21] 申请号 02121353.4

[71] 专利权人 中国科学院力学研究所
地址 100080 北京市海淀区中关村路 15 号

[72] 发明人 王战会 靳 刚

审查员 李 丽

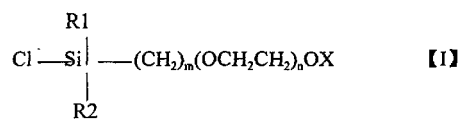
[74] 专利代理机构 北京律诚同业知识产权代理有限公司
代理人 王凤华

权利要求书 2 页 说明书 5 页

[54] 发明名称 氯硅烷聚乙二醇衍生物及其合成方法和用途

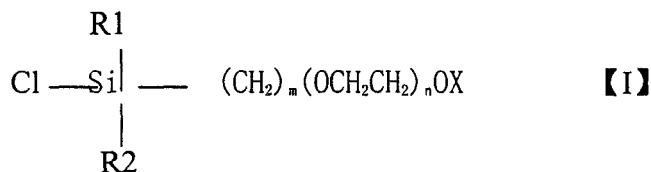
[57] 摘要

本发明涉及一种固体表面改性化合物的氯硅烷聚乙二醇衍生物及其制备方法和用途，该衍生物具有下列分子式【1】：式中：m 是 5 - 20 之间的任意整数；n 是 3 - 50 之间的任意整数；X 是通过酯键保护的羧基；R1 和 R2 选自 Cl 或甲基。该衍生物通过缩合、取代和加成反应的方法制备的；它能共价固定所需的生物分子，并能抑制蛋白质分子在固体表面的吸附。适于在生物医学领域的材料科学上的应用。



ISSN 1008-4274

1、一类氯硅烷聚乙二醇衍生物，具有下列分子式【I】：



式中：m 是 5—20 之间的任意整数；

n 是 3—50 之间的任意整数；

X 是通过乙酯键保护的 2~4 个碳的羧基；

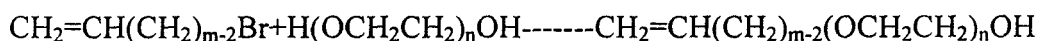
R1 和 R2 包括 Cl 或甲基。

2、按权利要求 1 所述的氯硅烷聚乙二醇衍生物，其特征在于所述的 R1 和 R2 包括同时都是 Cl。

3、一种制备权利要求 1 所述的氯硅烷聚乙二醇衍生物的方法，包括如下步骤：

(1) 缩合反应

其反应式如下：



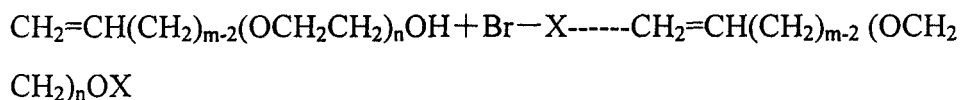
1) NaOH 溶液 与 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 混合，摩尔比为 1:5—1:10，搅拌，在 70°C—150°C 下油浴 30~50 分钟，以回流氮气作为保护气体；

2) 在上述反应体系中加入溴代烯碳烷，与 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 的摩尔比为 1:2—1:10，搅拌，在 70°C—150°C 下油浴 16~24 小时；

3) 用常规工艺纯化产物；

(2) 取代反应

其反应式如下：



1) 将步骤(1)的纯化产物溶于醇类有机溶剂中，在 20°C—100°C 下搅拌混匀；

2) 在上述取代反应 1) 中的体系里加入 Br—X 试剂，反应 2~4 小时；

3) 用常规工艺纯化产物；

(3) 加成反应

其反应式如下：



- 1) 把步骤(2)的纯化产物溶于醇类有机溶剂, 再加入 2-4 当量的氯氢硅和光引发剂, 回流氮气作为保护气体, 反应体系置于 365nm 紫外下经硬质玻璃过滤照射 4-6 小时;
- 2) 用常规工艺纯化产物;

其中: m 是 5-20 之间的任意整数;

n 是 3-50 之间的任意整数;

X 是通过乙酯键保护的 2~4 个碳的羧基;

R1 和 R2 包括 Cl 或甲基。

4、按权利要求 3 所述的制备氯硅烷聚乙二醇衍生物的方法, 其特征在于步骤(2)中的醇类有机溶剂为叔丁醇。

5、按权利要求 3 所述的制备氯硅烷聚乙二醇衍生物的方法, 其特征在于步骤(2)的 1)中, 产物溶解时还可加入助溶剂。

6、按权利要求 5 所述的制备氯硅烷聚乙二醇衍生物的方法, 其特征在于助溶剂为叔丁醇钾。

7、按权利要求 3 所述的制备氯硅烷聚乙二醇衍生物的方法, 其特征在于步骤(3)中的光引发剂为安息香二甲醚。

8、一种如权利要求 1 所述的氯硅烷聚乙二醇衍生物的用途, 其特征在于, 它可以用于生物医学领域的材料表面的改性。

9、按权利要求 8 所述的氯硅烷聚乙二醇衍生物的用途, 其特征在于它可以作为固相免疫检测用的基片表面、生物材料表面和蛋白质纯化用器具表面的改性材料。

氯硅烷聚乙二醇衍生物及其合成方法和用途

技术领域

本发明涉及表面改性化合物，特别涉及一类改性固体表面，抑制生物分子在固体表面上吸附的化合物，及其合成方法和用途。

背景技术

聚乙二醇分子具有良好的生物相容性，已经被广泛用于生物领域，特别是材料表面改性。聚乙二醇分子两端是羟基，不易与固体表面发生化学反应达到表面改性的目的，所以普遍的做法是对聚乙二醇分子的末端基团进行改性，使得改性后的末端基团容易与固体表面发生反应。美国哈佛大学的一个研究小组(Joydeep Lahiri, Lyle Isaacs, Joe tien, George M. Whitesides, *Analytical Chemistry*, 1999, 71, 777-790)使用巯基来改性聚乙二醇分子的末端基团。改性后的聚乙二醇分子能够容易地与金表面发生反应，从而共价地固定在金表面上。巯基改性后的聚乙二醇分子只能与金、银等金属表面发生反应，适用面窄。氯硅烷是一类化学性质极活泼的化合物，易与玻璃、塑料、金属氧化物等多种表面发生反应，适用面更广泛。

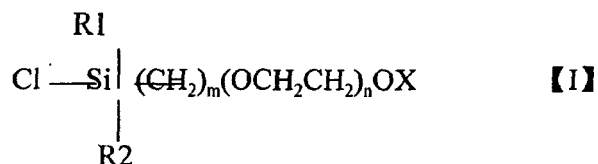
发明内容

本发明的首要目的在于克服传统聚乙二醇衍生物作为表面改性材料适用面窄的缺点，而提供一类氯硅烷聚乙二醇衍生物，广泛用于固体基片的表面改性。

本发明的另一目的是提供一种所述氯硅烷聚乙二醇衍生物的合成方法。

本发明的再一目的是提供一种所述氯硅烷聚乙二醇衍生物在固体表面改性的应用。

本发明提供一类氯硅烷聚乙二醇衍生物，具有下列分子式【I】：



式中：m 是 5—20 之间的任意整数；

n 是 3—50 之间的任意整数；

X 是通过酯键保护的羧基；

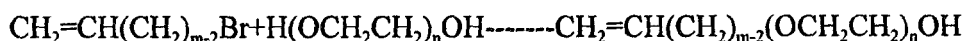
R1 和 R2 包括 Cl 或甲基。

按照本发明所述的氯硅烷聚乙二醇衍生物，优选 R1 和 R2 都为基团 Cl。

氯硅烷聚乙二醇衍生物中的氯硅烷部分易与固体表面上的羟基反应生成硅氧键，从而把该化合物共价地固定在固体表面上。聚乙二醇分子的亲水性、柔性和电中性能够有效抑制蛋白质分子在固体基片表面的物理吸附。聚乙二醇的聚合度 n 可以根据需要做改变，n 值越大，抑制蛋白质分子在固体表面上吸附的效果越好。通过酯键保护的羧基可以通过脱保护反应生成羧基，再通过氨偶联的方法共价结合生物分子。

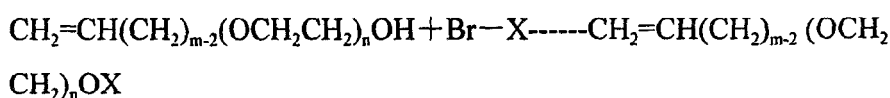
本发明还涉及一种用于制备所述氯硅烷聚乙二醇衍生物的方法，该方法包括：

(1) 缩合反应



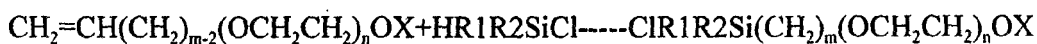
- 1) NaOH 溶液 与 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 混合，摩尔比为 1:5—1:10，搅拌，在 70°C—150°C 下油浴 30~50 分钟，以回流氮气作为保护气体；
- 2) 在上述反应体系中加入溴代烯碳烷，与 $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 的摩尔比为 1:2~10，搅拌，70°C—150°C 下油浴 16~24 小时；
- 3) 用常规工艺纯化产物；

(2) 取代反应



- 1) 将步骤(1)的纯化产物溶于醇类有机溶剂中，20°C—100°C 下搅拌混匀；
- 2) 在上述体系中加入溴-X 试剂，反应 2~4 小时；
- 3) 纯化产物；

(3) 加成反应



- 1) 把步骤(2)的纯化产物溶于醇类有机溶液，再加入 2-4 当量的氯氢硅和光引发剂，回流氮气作为保护气体，反应体系置于 365nm 紫外下经硬质玻璃过滤照射 4-6 小时；
- 2) 用常规工艺纯化产物。

其中：m 是 5—20 之间的任意整数；

n 是 3—50 之间的任意整数；

X 是通过酯键保护的羧基；

R1 和 R2 包括 Cl 或甲基。

所述的制备氯硅烷聚乙二醇衍生物的方法，步骤(2)中的醇类有机溶剂优选为叔丁醇；步骤(2)的 1)中，产物溶解时还可加入助溶剂，该助溶剂优选为叔丁醇钾；步骤(3)中的光引发剂优选为安息香二甲醚。

另外，本发明还涉及所述的氯硅烷聚乙二醇衍生物在固体表面改性的应用。

本发明的优点在于被改性的固体表面不仅能够抑制蛋白质分子的吸附，而且可以共价固定所需的生物分子，因此这类氯硅烷聚乙二醇衍生物在生物医学领域的材料科学上将会有广泛应用前景，如固相免疫检测用的基片表面改性、生物材料（特别是植入生物体的材料）表面改性、蛋白质纯化用器具表面改性等方面。

具体实施方式

实施例 1 $\text{Cl}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_{11}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 的合成

合成步骤：

步骤 1：合成 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OH}$

- 1) 将 0.34ml 50%NaOH 与 3.2g $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 混合，电磁搅拌，100℃油浴 40 分钟，以回流氮气作为保护气体；
- 2) 在上述反应体系中加入 1.0g11-溴-1-烯-十一碳烷，电磁搅拌，100℃油浴 18 小时；
- 3) 反应物冷却后，用正己烷萃取 6 次，合并萃取液；
- 4) 减压旋转蒸发浓缩萃取液，得黄色油状物，内含单醚和双醚；
- 5) 纯化产物；

步骤 2：合成 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_9(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

- 1) 将步骤 1 产物和叔丁醇钾溶于叔丁醇中，40℃下电磁搅拌 10 分钟；
- 2) 在上述体系中加入溴乙酸乙酯，反应 4 小时；
- 3) 纯化产物。

步骤 3：合成 $\text{Cl}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_{11}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

1) 在 200mmol 步骤 2 产物溶液（溶于甲醇）中加入 2 当量的三氯氢硅和 5mg 的安息香二甲醚，回流氮气作为保护气体，反应体系置于 365nm 紫外下经硬质玻璃过滤照射 4 小时；

2) 旋转蒸发浓缩反应产物，以少量乙酸乙酯溶解，滤出白色不溶沉淀；

3) 蒸馏纯化产物;

实施例 2 $\text{Cl}_2\text{CH}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_5(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 的合成

步骤 1: 合成 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_6\text{OH}$

1) 34ml 50%NaOH 与 3g $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 混合, 电磁搅拌, 80°C 油浴 50 分钟, 以回流氮气作为保护气体;

2) 在上述反应体系中加入 1.0g 5-溴-1-烯-五碳烷, 电磁搅拌, 80°C 油浴 24 小时;

3) 反应物冷却后, 用正己烷萃取 6 次, 合并萃取液;

4) 减压旋转蒸发浓缩萃取液, 得黄色油状物, 内含单醚和双醚;

5) 硅胶色谱纯化产物;

步骤 2: 合成 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

1) 将步骤 1 产物和叔丁醇钾溶于叔丁醇中, 40°C 下电磁搅拌 10 分钟;

2) 在上述体系中加入溴乙酸乙酯, 反应 6 小时;

3) 纯化产物;

步骤 3: 合成 $\text{Cl}_2(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_5(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

1) 在 300mmol 步骤 2 产物溶液 (溶于甲醇) 中加入 3 当量的甲基氯氢硅和 10mg 的安息香二甲醚, 回流氮气作为保护气体, 反应体系置于 365nm 紫外下经硬质玻璃过滤照射 5 小时;

2) 旋转蒸发浓缩反应产物, 以少量乙酸乙酯溶解, 滤出白色不溶沉淀;

3) 蒸馏纯化产物;

实施例 3 $\text{Cl}_2(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_{20}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{50}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 的合成

步骤 1: 合成 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_{18}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{50}\text{OH}$

1) 34ml 50%NaOH 与 10g $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$ 混合, 电磁搅拌, 150°C 油浴 50 分钟, 以回流氮气作为保护气体;

2) 在上述反应体系中加入 1.0g 20-溴-1-烯-二十碳烷, 电磁搅拌, 150°C 油浴 24 小时;

3) 反应物冷却后, 用正己烷萃取 6 次, 合并萃取液;

4) 减压旋转蒸发浓缩萃取液, 得黄色油状物, 内含单醚和双醚;

5) 硅胶色谱纯化产物;

步骤 2: 合成 $\text{CH}_2=\text{CH}(\text{CH}_2)_{18}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{50}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$

1) 将步骤 1 产物和叔丁醇钾溶于叔丁醇中, 40°C 下电磁搅拌 10 分钟;

2) 在上述体系中加入溴丁酸乙酯，反应 6 小时；

3) 纯化产物；

步骤 3：合成 $\text{Cl}_3(\text{CH}_3)_2\text{Si}(\text{CH}_2)_{20}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{50}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO OCH}_2\text{CH}_3$

1) 在 300mmol 步骤 2 产物溶液（溶于甲醇）中加入 3 当量的二甲基氯氢硅和 10mg 的安息香二甲醚，回流氮气作为保护气体，反应体系置于 365nm 紫外下经硬质玻璃过滤照射 6 小时；

2) 旋转蒸发浓缩反应产物，以少量乙酸乙酯溶解，滤出白色不溶沉淀；

3) 蒸馏纯化产物。