

基于连续流动化学的 Bivalirudin 绿色合成方法的研究

王振炜¹, 刘 豪¹, 黄鼎旻¹, 苏贤斌^{2*}

(1. 青岛科技大学化工学院, 山东 青岛 266042; 2. 南京工业大学化工学院, 江苏 南京 210009)

摘要:提出了一种新型绿色多肽合成方法, 并成功将该方法应用于水蛭素的二十肽类似物 Bivalirudin 的合成。以苄氧羰基 (Cbz) 为氨基保护基, 利用钯炭装填柱快速脱去 Cbz 保护, 偶联反应及其后处理在微通道反应器内完成, 实现了偶联-后处理-脱保护全体系的连续化。结果表明, 相比于传统多肽合成方法, 该方法原子经济性高、环境污染小, 有望在多肽合成产业中得到更加广泛地应用。

关键词:连续流动化学; 微通道反应器; 比伐芦定; 多肽合成

中图分类号: TQ464.7; O629.72

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2023)11-0140-05

DOI: 10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2023.11.027

Green synthesis of Bivalirudin by continuous flow chemistry

WANG Zhen-wei¹, LIU Hao¹, HUANG Ding-min¹, SU Xian-bin^{2*}

(1. College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China;

2. College of Chemical Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 210009, China)

Abstract: A novel green peptide synthesis method is proposed, and successfully applied to the synthesis of Bivalirudin, an icosapeptide analogue of hirudin. Benzylloxycarbonyl (Cbz) is used as a protecting group for amino, while the protection is rapidly removed in a column packed with Pd/C catalyst. The coupling reaction and its post-treatment are finished in a microchannel reactor via continuous flowing process, which achieves the continuity of the coupling-posttreatment-deprotection system. It is verified that this method shows a higher atom economy and fewer environment pollution than traditional peptide synthesis methods, it is expected to be more widely used in the peptide synthesis industry.

Key words: continuous flow chemistry; microchannel reactor; Bivalirudin; peptide synthesis

近年来,多肽药物因分子质量适中、免疫原性低、特异性强等而成为药物研究的热点^[1]。目前人工合成多肽以化学合成(包括固相合成和液相合成)为主。固相合成法(solid-phase synthesis, SPPS)具有操作上的简便性^[2-3],但是合成过程中需使用过量的试剂和溶剂,原子经济性低,环境友好性差;相较于固相合成,液相合成法(liquid-phase synthesis, LPPS)作为均相反应不仅反应快速、无需过量投料^[4-6],且在溶剂和反应条件的选择上更加灵活,故而多肽的液相合成法越来越受到关注。多个课题组提出了基于可溶性载体(tag)的可用于长肽合成的液相方法,即利用可溶性疏水 tag 替代多肽 C 端的固相树脂,在液相中完成多肽合成反应,该方法兼具固相合成操作简单与液相合成均相反应的优点,收率高、反应迅速,使利用液相合成法快速稳定地合成长肽成为可能。极具代表性的 tag 有 Takahashi 等^[7]开发的苄基和二苯甲基 tag, Chiba 等^[8]开发的

长链烷基苄甲醚类 tag, 以及 Li 课题组^[9]和 Seifert 课题组^[10]提出的磷酸酯/磷氧型 tag, 但这些 tag 合成困难限制了其应用。此外,基于 tag 合成多肽的研究通常需要用苄氧羰基(Fmoc)保护基,其脱保护后生成难以除去的富烯产物^[7],需额外加入捕获剂除去,降低了合成效率。因此,寻找简单易得的可溶性 tag,使用更加绿色的保护基替代 Fmoc,对多肽的液相合成具有重要意义。

近年来,随着微反应器和泵设备的技术突破,连续流动化学(continuous flow chemistry)在多肽合成产业中的巨大应用潜力越来越显现出来。Pentelute^[11-12]开发出一种自动化快速流动多肽合成系统(automated fast-flow peptide synthesis, AFPS),将连续流动化学与固相合成相结合,快速合成多肽和蛋白质;Knudsen 小组^[13]和 Fuse 小组^[14]分别利用微反应器将氨基酸活化为 N-羧基内酸酐(N-carboxy anhydrides, NCA)的连续化多肽合成方法;Payne 小

收稿日期:2023-02-06;修回日期:2023-09-09

基金项目:省部共建生态化工协同创新中心人才基金资助(1203042904001419)

作者简介:王振炜(1997-),男,硕士生,研究方向为多肽合成,15684736925@163.com;苏贤斌(1975-),男,博士,教授,研究方向为多肽化学及微反应器应用技术研究,通讯联系人,impactbio@qq.com。

组^[15]、Monbaliu 和 Melnyk 小组^[16]将流动化学与天然化学连接(natural chemical ligation, NCL)结合,极大地缩短了多肽合成时间。

笔者拟采用 2-三甲硅基乙基(TMSE)为可溶性载体^[17-18],以 CBz 保护基替换 Fmoc 保护基,同时采用微通道连续流反应技术实现多肽的高效合成。选择具有抗凝血作用的 20 肽 Bivalirudin (比伐芦定)作为研究目标,将其拆分为 3 个片段 A、B 和 C。其中,片段 A 采用固相合成,片段 B 和 C 分别利用 Cbz 保护的氨基酸和 TMSE 缩合,增加其脂溶性,并利用微通道连续流反应合成。最后将 3 个片段进行组装、裂解和沉降得到 Bivalirudin 粗肽。Bivalirudin 肽序和合成策略如图 1 所示。

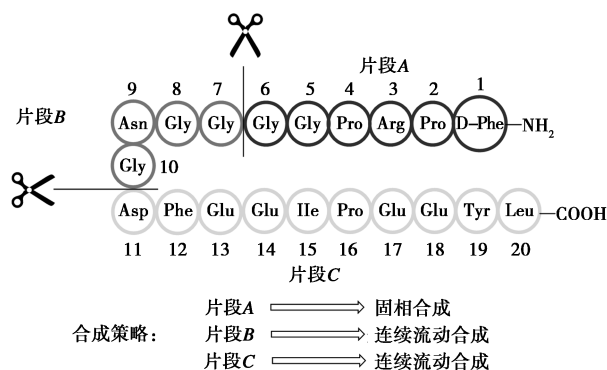


图 1 Bivalirudin 肽序和合成策略

1 实验方法

1.1 仪器及试剂

DRX400 核磁共振波谱仪, Bruker 公司生产; Agilent 1260 分析型液相色谱仪, 美国安捷伦公司生产; Agilent 6540 型液相色谱-质谱联用色谱仪, 美国安捷伦公司生产; MRCS100 型碳化硅微通道反应器, 山东金德新材料有限公司生产; P270 II 型高压恒流泵, 大连依利特分析仪器有限公司生产。

所有带保护氨基酸, 吉尔生化上海有限公司生产; N,N' -二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-羟基苯并三唑(HOBt)、1-(3-二甲基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl)、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、苯并三氮唑- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、 N,N' -二异丙基乙胺(DIPEA), 苏州昊帆生物股份有限公司生产; 三氟乙酸(TFA)、三异丙基硅烷(TIS)、2-(三甲硅基)乙醇、四丁基氟化铵三水合物(TBAF), 阿拉丁试剂上海有限公司生产; 质量分数为 5% 的钯碳催化剂, 陕西瑞科新材料股份有限公司生产; 碳酸钾、氯化钠、乙酸乙酯、石油醚等,

国药集团化学试剂有限公司生产; 高纯氢气, 青岛德海气体有限公司生产; 以上试剂均为分析纯。

1.2 片段 A 的固相合成

采用 Fmoc/tBu 策略的固相多肽合成方法合成片段 A, 以 CTC Resin (2-氯三苯甲基氯树脂) 为固相载体、DIC/HOBt 为缩合体系, 依次偶联 Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Pro-OH、Boc-D-Phe-OH, 合成带有片段 A 的树脂, 按 $V(\text{TFA}) : V(\text{DCM}) = 1 : 99$ 配制裂解液, 1 g 树脂用 10 mL 裂解液 40℃ 裂解 15 min, 过滤, 滤液减压旋干, 即可得到白色固体片段 A。

1.3 反应装置的构建及片段 B、C 合成流程

反应装置主要由偶联装置、连续流动加氢装置、水洗装置 3 部分组成, 如图 2 所示。偶联和水洗模块由微通道反应器、高压恒流泵组成; 流动加氢模块由 316L 不锈钢材质管路、高压恒流泵、钯炭填充柱(柱管规格为 10 mm×50 mm, 柱内填充 Pd/C 催化剂)和氢气钢瓶组成。反应的整体流程是: ① TMSE 的加载(Loading), 即利用 Cbz 保护的氨基酸和 2-(三甲硅基)乙醇在 DMAP 和 EDC 的条件下进行缩合反应, 得到第 1 个加载 TMSE 的氨基酸; ② 偶联(Coupling Reaction), 将第 2 个 Cbz 保护的氨基酸和 EDC.HCl、HOBt 充分溶解在乙酸乙酯(EA)中作为溶液 A, 将经过加载 TMSE 的氨基酸氨基端(或多肽片段)溶于 EA 中作为溶液 B, 通过泵系统将溶液 A 和溶液 B 同时注入微通道反应器, 在 60℃ 下进行偶联反应; ③ 脱保护(Deprotection), 偶联反应结束后在微通道反应器内用 5% 的碳酸钾水洗, 经分液后有机相泵入钯炭填充柱在氢气氛下催化氢解脱保护。通过不断循环上述偶联和脱保护过程, 即可完成片段 B 和片段 C 的合成。

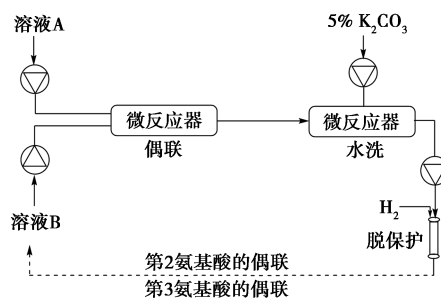


图 2 合成装置示意图

1.3.1 TMSE 的加载

将 5.84 g (22 mmol) Z-Leu-OH、0.147 g (1.2 mmol) DMAP 和 4.64 g (24.2 mmol) EDC.HCl 溶解于 200 mL EA 中, 随后加入 2.37 g (20 mmol)

2-(三甲硅基)乙醇,室温反应 3 h,随后用约 400 mL 质量分数为 5% 的碳酸钾水溶液重复洗涤 3 次后取有机相减压蒸干,柱层析纯化, $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚})=1:8$,得 5.14 g 无色油状液体 Z-Leu-OTMSE,产率为 69.2%,HPLC 纯度为 98.4%。

按同样方法合成并纯化 Z-Gly-OTMSE,产率为

62.3%,HPLC 纯度为 99.2%。

1.3.2 片段 B 和片段 C 的连续流动合成

Z-Gly-OH 和 Z-Leu-OH 在加载 TMSE 完成后,自肽序 C 端向 N 端依次完成接肽反应,经过数个偶联和脱保护循环后即可完成片段 B 和片段 C 的合成,合成流程图如图 3 所示。

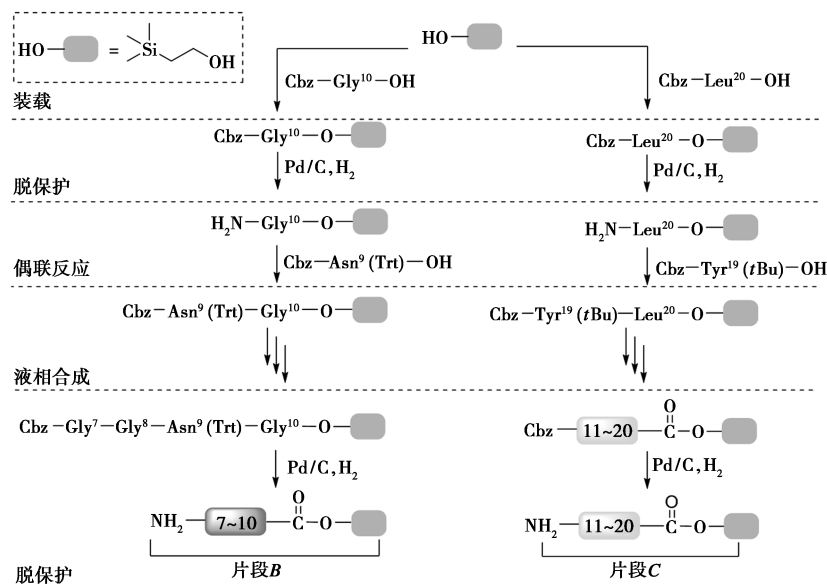


图 3 片段 B 和片段 C 的合成流程

1.4 多肽片段的组装与裂解

取片段 A 1.363 g (1.39 mmol)、HBTU 0.58 g (1.53 mmol)、DIPEA 0.20 g (1.53 mmol)、片段 B 0.813 g (1.26 mmol) 依次溶解于 EA (15 mL) 中,加入 2 mL DMF 助溶,40℃ 水浴反应 3 h,反应结束后反应液用 EA 稀释并加入 5% K_2CO_3 水洗 3 次。弃去水相取有机相,加入 1.99 g (6.3 mmol) 的 TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$,室温下搅拌 3 h 后 D-1 即可转化为 D-2,水解反应结束后用质量分数为 20% 的 NaCl 溶液洗涤 3 次,经旋蒸后可得固体粗品,收率为 87.3%。

取上一步合成出的 D-2 (1.1 mmol) 溶于 10 mL EA 中,并加入 HBTU 0.46 g (1.21 mmol)、DIPEA 0.16 g (1.21 mmol)、片段 C (1 mmol),加入 1 mL DMF 助溶剂,40℃ 水浴反应 3 h,反应结束后反应液用 EA 稀释并加入 5% K_2CO_3 水洗 3 次。弃去水相取有机相,加入 1.58 g (5 mmol) 的 TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$,室温下搅拌 3 h,D-3 转化为 D-4,反应结束后用 20% 的 NaCl 洗涤 3 次,有机相经旋蒸后得 D-4 粗品,收率为 78.6%。

将 D-4 粗品按每克粗品 10 mL 裂解液 40℃ 空气浴裂解 2.5 h,裂解液: $V(\text{TFA}):V(\text{TIS}):V(\text{H}_2\text{O})=95:2.5:2.5$ 。裂解反应结束后用冰乙醚沉降、抽滤、

干燥可得比伐芦定粗品 (D-5) 1.32 g, HPLC 纯度为 81%, Bivalirudin 合成流程如图 4 所示。

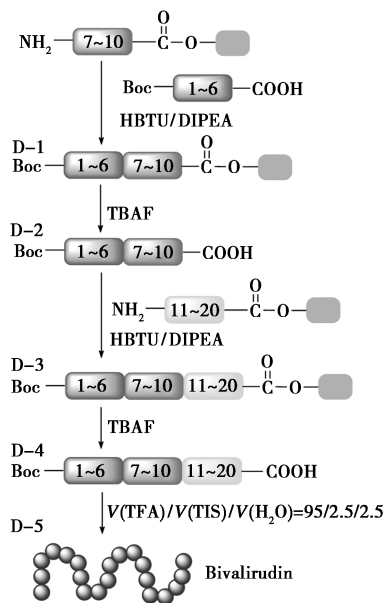


图 4 Bivalirudin 合成流程

2 结果与讨论

2.1 偶联反应条件的优化

偶联反应的转化率主要与微通道反应器的温

度、流速以及反应液在微反应器内的保留时间有关。以 Z-Gly-OH 和 H-Gly-OTMSE 的缩合为模板反应, Z-Gly-OH、EDC.HCl 以及 HOBt 溶于 EA 中预活化后作为溶液 A, 氨基酸浓度为 0.083 mmol/mL, H-Gly-OTMSE 溶于 EA 作为溶液 B, 浓度为 0.069 mmol/mL。微通道反应器设备持液量为 60 mL 且维持不变, 改变流速后物料在反应器中的保留时间也相应改变, 分别设置流速为 15、10、6、3、2 mL/min, 设置反应温度为 30、40、50、60°C, 在其他因素不变的情况下, 测试 Z-Gly-Gly-OTMSE 的产率, 结果如表 1 所示。在溶剂选择方面, 若用 DMF、THF 作溶剂, Z-Gly-Gly-OTMSE 虽有较高的产率, 但这 2 种溶剂与水混溶, 给后续水洗纯化和分液带来困难, 不易于连续化, DCM 因沸点较低而无法采用较高的缩合温度。最终, 选用温度为 60°C、泵流速为 2 mL/min、EA 为溶剂的偶联反应条件。

表 1 不同温度、流速和保留时间下的二肽产率

编号	温度/ °C	A、B 泵流速/ (mL·min ⁻¹)	保留时间/ min	产率/ %	溶剂
1	30	2	15	78.3	EA
2	40	2	15	90.1	EA
3	50	2	15	96.3	EA
4	60	2	15	99.6	EA
5	60	15	2	59.4	EA
6	60	10	3	72.3	EA
7	60	6	5	82.5	EA
8	60	3	10	92.1	EA
9	60	2	15	97.3	THF
10	60	2	15	100	DMF
11	30	2	15	81.5	DCM

在浓度的选择上, 为保证 TMSE 加载的多肽片段完全反应, 溶液 A 浓度略高于溶液 B 浓度, 调节溶液 A 浓度分别为 0.083、0.100、0.120、0.143 mmol/mL, 溶液 B 对应的浓度为 0.069、0.083、0.100、0.120 mmol/mL, 以上述最佳偶联条件进行偶联反应, 结果偶联转化率分别为 99.6%、99.8%、99.8% 和 99.9%。可见, 在一定范围内反应液浓度对偶联反应影响不大, 但较高浓度的反应物在偶联过程中容易引起微反应器的堵塞, 因此以较低浓度 0.083 mmol/mL 作为溶液 A 浓度, 0.069 mmol/mL 作为溶液 B 浓度。

2.2 微通道反应器中的洗涤除杂效果

偶联反应结束后, 由于偶联试剂最终转化形成的脲衍生物 (EDU) 具有极好的水溶性, 因此不需要单独考察其水洗效果。因此, 考察了 Cbz 保护的氨

氨酸的水洗效果, 结果如表 2 所示, 在微通道反应器中的洗涤条件为: 5% K₂CO₃ 水溶液流速为 4 mL/min, 反应液流速为 2 mL/min; 反应釜内洗涤条件为: 反应液与 5% K₂CO₃ 水溶液体积比为 1:2, 洗涤 1 次后静置分液测试有机相中残留氨基酸的百分比。从表 2 中可以看出, 微通道反应器中的洗涤效果要略优于反应釜中的洗涤, 且大部分氨基酸在洗涤 1 次后可完全洗去, 个别有微量残留的氨基酸可补洗 1~2 次。但对于 Z-Asn(Trt)-OH 和 Z-Tyr(tBu)-OH 洗涤效果较差, 有机相中残留量较大, 应对策略是在偶联完成后进行 1~2 次洗涤洗去偶联试剂, 在脱保护完成后氨基酸转化为 H-Asn(Trt)-OH 或 H-Tyr(tBu)-OH 后再次进行水洗操作。

表 2 反应釜与微通道反应器内洗涤效果对比

编号	氨基酸	氨基酸残留量 (反应釜水洗)/%	氨基酸残留量 (微反应器水洗)/%
1	Z-Gly-OH	0	0
2	Z-Asn(Trt)-OH	71.6	62.4
3	Z-Asp(OtBu)-OH	0	0
4	Z-Phe-OH	8	0
5	Z-Ile-OH	0	0
6	Z-Pro-OH	0	0
7	Z-Glu(OtBu)-OH	11.9	0.6
8	Z-Tyr(tBu)-OH	65	52.8
9	H-Asn(Trt)-OH	0	0
10	H-Tyr(tBu)-OH	0	0

2.3 催化氢解反应条件的优化

为简化操作流程, 避免反应结束后过滤出钯炭的操作, 自行搭建连续流动催化加氢装置, 10 mm×50 mm 的柱管内装填有 5% 的钯炭催化剂, 柱管两端加装筛板避免催化剂溢出, 脱保护时反应液和氢气同时流经钯炭柱, 出口处 HPLC 监测, 若脱保护不完全则将反应液再次泵入钯炭柱进行二次循环反应, 直至脱保护完成, 经测试, 2~3 个循环即可完全脱去 Cbz。以片段 A 的合成为例, 各步中间体片段经 1~3 次循环后的脱保护转化率如表 3 所示。

表 3 中间体片段脱保护转化率 %

编号	底物	1 次 循环	2 次 循环	3 次 循环
1	Z-Gly-OTMSE	100		
2	Z-Asn(Trt)-OTMSE	43.6	76.3	100
3	Z-Gly-Asn(Trt)-Gly-OTMSE	92.3	100	
4	Z-Gly-Gly-Asn(Trt)-Gly-OTMSE	86.4	100	

2.4 产物和部分中间体的核磁和质谱数据

Z-Leu-OTMSE 和 Z-Gly-OH 的 ¹H NMR 谱图

如图 5 所示,部分中间体和 Bivalirudin 粗品的质谱数据如表 4 所示。

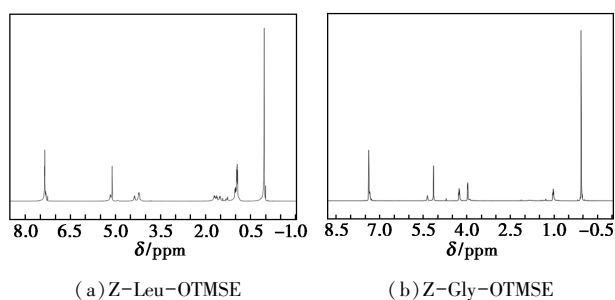


图 5 Z-Leu-OTMSE 和 Z-Gly-OTMSE 的 ^1H NMR 谱图

表 4 部分中间体的质谱数据

编号	中间体或产物	ESI-MS, m/z
1	Z-Gly-OTMSE	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$ 310. 1475 found 310. 1470
2	Z-Leu-OTMSE	$\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$ 366. 2101 found 366. 2094
3	片段 A	$\text{C}_{47}\text{H}_{68}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 982. 4708 found 982. 4696
4	片段 B	$\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$ 646. 3061 found 646. 3051
5	主链 Cbz 保护的片段 C	$\text{C}_{96}\text{H}_{150}\text{N}_{10}\text{O}_{24}\text{Si} [\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 927. 5297 found 927. 5302
6	Boc-1~6~7~10-OTMSE	$\text{C}_{81}\text{H}_{110}\text{N}_{14}\text{O}_{17}\text{SSi} [\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 805. 3832 found 805. 3836
7	Boc-1~6~7~10-OH	$\text{C}_{76}\text{H}_{96}\text{N}_{14}\text{O}_{17}\text{S} [\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 755. 3478 found 755. 3470
8	全保护比伐芦定	$\text{C}_{159}\text{H}_{230}\text{N}_{24}\text{O}_{38}\text{S} [\text{M}+6\text{H}]^{6+}$ 519. 2753 found 519. 2703
9	比伐芦定裸肽	$\text{C}_{98}\text{H}_{140}\text{N}_{24}\text{O}_{33} [\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 1090. 5002 found 1090. 5009

Z-Leu-OTMSE: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.39~7.29 (m, 5H), 5.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.36 (td, $J=9.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.30~4.16 (m, 2H), 1.76~1.60 (m, 2H), 1.51 (ddd, $J=14.1, 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 0.95 (dd, $J=9.9, 6.5$ Hz, 6H), 0.05 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ 173.35, 156.07, 136.46, 128.62, 128.25, 128.19, 67.04, 63.80, 52.75, 42.03, 24.87, 22.99, 21.99, 17.47, -1.40。 ESI-MS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$ 366. 210 1 found 366. 209 4。

Z-Gly-OTMSE: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.39~7.29 (m, 5H), 5.33 (s, 1H), 5.12 (s, 2H),

4.24 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.04~0.95 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。 ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3), δ 170.17, 156.35, 136.37, 128.62, 128.28, 128.20, 67.15, 63.96, 43.01, 17.41, -1.43。 ESI-MS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_4\text{Si} [\text{M}+\text{H}]^+$ 310. 147 5 found 310. 147 0。

3 结论

利用连续流动的液相合成方法,以 Cbz 为保护基、2-三甲硅乙基为可溶性载体合成复杂的多肽药物。在对目标多肽 Bivalirudin 的合成中,分别以 82.4% 和 72.3% 的收率获得了片段 B 和片段 C,并通过固相合成得到片段 A。经过对 3 个片段的组装、裂解、沉降后得到 Bivalirudin 粗品, HPLC 纯度为 81%。

参考文献

- [1] Long L, Zhang J, Yang Z, *et al.* Transdermal delivery of peptide and protein drugs: Strategies, advantages and disadvantages [J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, 60: 102007.
- [2] Kremsmayr T, Muttenthaler M. Fmoc solid phase peptide synthesis of oxytocin and analogues [J]. *Methods in Molecular Biology*, 2022, 2384: 175-199.
- [3] Nicolas E, Clemente J, Ferrer T, *et al.* The use of the NBB-resin for the solid-phase synthesis of peptide alkylesters and alkylamides-synthesis of leuprolide [J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(9): 3179-3194.
- [4] Sharma A, Kumar A, Albericio F, *et al.* Liquid-phase peptide synthesis (LPPS): A third wave for the preparation of peptides [J]. *Chemical Reviews*, 2022, 122(16): 13516-13546.
- [5] Lawrenson S B, Arav R, North M. The greening of peptide synthesis [J]. *Green Chemistry*, 2017, 19(7): 1685-1691.
- [6] Bayer E, Mutter M. Liquid phase synthesis of peptides [J]. *Nature*, 1972, 237(5357): 512-513.
- [7] Takahashi D, Inomata T, Fukui T. AJIPHASEU: A highly efficient synthetic method for one-pot Peptide elongation in the solution phase by an fmoc strategy [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(27): 7803-7807.
- [8] Okada Y, Takasawa R, Chiba K. Improved tag-assisted liquid-phase peptide synthesis: Application to the synthesis of the bradykinin receptor antagonist icatibant acetate [J]. *Organic Process Research & Development*, 2019, 23: 2576-2581.
- [9] Li H, Chao J, Zhang Z, *et al.* Liquid-phase total synthesis of plectanotide aided by diphenylphosphinyloxy diphenyl ketone (DDK) derivatives [J]. *Organic Letters*, 2020, 22(9): 3323-3328.
- [10] Seifert C W, Paniagua A, White G A, *et al.* GAP peptide synthesis via design of new GAP protecting group: An Fmoc/tBu Synthesis of thymopentin free from polymers, chromatography and recrystallization [J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016, 2016(9): 1714-1719.
- [11] Mijalis A J, Thomas D A, Simon M D, *et al.* A fully automated flow-based approach for accelerated peptide synthesis [J]. *Nature Chemical Biology*, 2017, 13(5): 464-466.

(下转第 149 页)

和蒸馏水,通过气相色谱测定时间 t 时的甲醇浓度为 c_t ,计算扩散系数(DK):

$$DK(\text{cm}^2/\text{s}) = \{(c_i V_B L) / [Ac_0(t - t_0)]\} \times 100\% \quad (5)$$

式中: A 和 L 为PSF-TS膜样品的有效面积(m^2)和厚度(m); c_0 、 c_t 和 V_B 为甲醇初始的浓度(mmol/L)、时间为 t (s)的浓度和体积(L)。

从表1中可以看出,MPS-SA和SPS-SA阳离子交换膜在Fenton试剂中浸泡1h,MPS-SA-1、SPS-SA-1和SPS-SA-2的质量保留率(RW)都在98%以上,其甲醇渗透率都低于Nafion115膜的甲醇渗透率,这与PS的结构有关^[10,14-15]。同时,在IEC下,阳离子交换膜的氧化性能越好,膜的密实程度越高,能够有效地阻止甲醇的通过,导致相应的阻醇性能越好,因此,MPS-SA和SPS-SA阳离子交换膜抗氧化性和阻醇能力的变化一致,都是SPS-SA>MPS-SA,这也与其尺寸稳定性变化一致,充分体现了侧链型阳离子交换膜SPS-SA在保持阳离子交换膜尺寸稳定性方面所显示出的优势。

3 结论

(1)以聚砜为基础材料,基于后磺化方法制备了主链型磺化聚砜MPS-SA和侧链型磺化聚砜SPS-SA,由于结构不同,MPS-SA和SPS-SA阳离子交换膜表现出不同性能。

(2)MPS-SA和SPS-SA阳离子交换膜的吸水率、吸水溶胀率和质子传导率随着温度的升高而增大,在相同的IEC下,通过直接对比主链型和侧链型质子交换膜的性能,与主链型相比,侧链型质子交换膜由于亲水基团远离聚合物主链,磺酸基团吸收的水分被限制在亲水区域,降低了其对主链的影响,使得侧链型质子交换膜在高吸水率下仍能保持很好的性能。

参考文献

[1] 周亚文,俞红梅,谢峰,等.亲水短侧链离子交换树脂燃料电池性能研究[J].电源技术,2021,45(11):1389-1392.

(上接第144页)

[12] Hartrampf N, Saebi A, Poskus M, et al. Synthesis of proteins by automated flow chemistry[J]. Science, 2020, 368(6494): 980-987.
 [13] Knudsen K R, Ladlow M, Bandpey Z, et al. Fully automated sequence-specific synthesis of α -peptides using flow chemistry[J]. Journal of Flow Chemistry, 2014, 4(1): 18-21.
 [14] Fuse S, Mifune Y, Nakamura H, et al. Total synthesis of feglymycin based on a linear/convergent hybrid approach using micro-flow amide bond formation [J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 13491.
 [15] Chisholm T S, Clayton D, Dowman L J, et al. Native chemical ligation-photodesulfurization in flow[J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 140(29): 9020-9024.

[2] 付志男,谈云龙,肖谷雨,等.含磺化苄基侧基的聚芳醚氧膦质子交换膜的合成与表征[J].功能高分子学报,2022,35(1):36-43.
 [3] 王颖锋,江坤,张琳琳,等.BaCe_{0.8}Al_{0.2}O₃掺杂的SPEEK复合质子交换膜制备与性能[J].高校化学工程学报,2021,35(4):729-737.
 [4] Lafitte B, Jannasch P. Proton-conducting aromatic polymers carrying hypersulfonated side chains for fuel cell applications[J]. Advanced Functional Materials, 2007, 17: 2823-2834.
 [5] Yin Y, Du Q, Qin Y Z, et al. Sulfonated polyimides with flexible aliphatic side chains for polymer electrolyte fuel cells[J]. Journal of Membrane Science, 2011, 367: 211-219.
 [6] Bae J M, Honma I, Murata M, et al. Properties of selected sulfonated polymers as proton-conducting electrolytes for polymer electrolyte fuel cells[J]. Solid State Ionics, 2002, 147: 189-194.
 [7] Zhang F, Li T, Chen W, et al. Highly stable electron-withdrawing CO link-free backbone with branched cationic side chain as anion exchange membrane [J]. Journal of Membrane Science, 2021, 624: 119052.
 [8] Zhang B P, Ni J P, Tang X Z, et al. Synthesis and properties of re-processable sulfonated polyimides cross-linked via acid stimulation for use as proton exchange membranes [J]. Journal of Power Sources, 2017, 337(1): 110-117.
 [9] Park H H, Chang K. Anion exchange membrane based on sulfonated poly(styrene-ethylene-butylene-styrene) copolymers [J]. Polymers, 2021, 13(10): 1669-1672.
 [10] Zhu Y Q, Manthiram A. Synthesis and characterization of polysulfone-containing sulfonated side chains for direct methanol fuel cells[J]. Journal of Power Sources, 2011, 196: 7481-7487.
 [11] Zhang B P, Ni J P, Tang X Z, et al. Synthesis and properties of re-processable sulfonated polyimides cross-linked via acid stimulation for use as proton exchange membranes [J]. Journal of Power Sources, 2017, 337(1): 110-117.
 [12] Gong X, Yan X M, Li T T, et al. Design of pendent imidazolium side chain with flexible ether-containing spacer for alkaline anion exchange membrane [J]. Journal of Membrane Science, 2017, 523(1): 216-224.
 [13] Jin C H, Zhu X L, Zhang S, et al. Highly conductive flexible alkyl-sulfonated side chains poly(phthalazinone ether ketone)s for proton exchange membranes[J]. Polymer, 2018, 148(18): 269-277.
 [14] Ahnab M K, Lee S B, Min C M, et al. Enhanced proton conductivity at low humidity of proton exchange membranes with triazole moieties in the side chains[J]. Journal of Membrane Science, 2017, 532, 480-486.
 [15] Kima K, Junga B K, Koa T, et al. Comb-shaped polysulfones containing sulfonated polytriazole side chains for proton exchange membranes[J]. Journal of Membrane Science, 2018, 554(15): 232-243. ■
 [16] Ollivier N, Toupay T, Hartkoom R C, et al. Accelerated microfluidic native chemical ligation at difficult amino acids toward cyclic peptides[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 2847.
 [17] Sieber P. Der 2-Trimethylsilyläthyl-Rest als selektiv abspaltbare carboxy-schutzgruppe[J]. Helvetica Chimica Acta, 1977, 60(8): 2711-2716.
 [18] Gerlach H. 2-(Trimethylsilyl) äthylester als carboxylschutzgruppe; Anwendung bei der synthese des (-)-(S)-curvularins [J]. Helvetica Chimica Acta, 1977, 68(8): 3039-3044. ■