



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108529611 A

(43)申请公布日 2018.09.14

(21)申请号 201810455933.8

(22)申请日 2018.05.14

(71)申请人 华南理工大学

地址 510640 广东省广州市天河区五山路
381号

(72)发明人 吴刚 刘章拴 黄焕雷 吴岳恒
周满辉

(74)专利代理机构 广州市华学知识产权代理有
限公司 44245

代理人 陈智英

(51)Int.Cl.

C01B 32/198(2017.01)

权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种叠氮基功能化氧化石墨烯及其制备方法

(57)摘要

本发明属于生物医学材料技术领域,公开了一种叠氮基功能化氧化石墨烯及其制备方法。方法:(1)在有机溶剂中,将氧化石墨烯与双胺基化合物在催化剂的作用进行反应,后续处理,得到胺化石墨烯;(2)在有机溶剂中,将胺化石墨烯与叠氮基羧酸化合物在催化剂的作用下进行反应,后续处理,得到叠氮基功能化氧化石墨烯。本发明的叠氮基功能化氧化石墨烯能够降低氧化石墨烯的负电性,增强氧化石墨烯的血液相容性。而且通过叠氮化处理,本发明的改性氧化石墨烯能够通过化学键键合在生物材料的表面,对生物材料进行改性。

1. 一种叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:

(1) 在有机溶剂中,将氧化石墨烯与双胺基化合物在催化剂的作用进行反应,后续处理,得到胺化石墨烯;

(2) 在有机溶剂中,将胺化石墨烯与叠氮基羧酸化合物在催化剂的作用下进行反应,后续处理,得到叠氮基功能化氧化石墨烯。

2. 根据权利要求1所述叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,其特征在于:步骤(1)中所述催化剂为N,N'-二环己基碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺催化体系,EDC.HCl/NHS催化体系、DCC/4-二甲氨基吡啶、1-羟基苯并三唑、0-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸盐或0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸;

步骤(1)中所述双胺基化合物为乙二胺、1,3-丙二胺、1,4-丁二胺、1,5-戊二胺、1,6-己二胺中一种以上。

3. 根据权利要求1所述叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,其特征在于:步骤(2)中所述催化剂为N,N'-二环己基碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺催化体系,EDC.HCl/NHS催化体系、DCC/4-二甲氨基吡啶、1-羟基苯并三唑、0-苯并三氮唑-四甲基脲六氟磷酸盐或0-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸;

步骤(2)中所述叠氮基羧酸化合物为对叠氮对苯甲酸、5-叠氮基戊酸、6-叠氮基己酸或3-(4-叠氮苯基)丙酸中一种以上。

4. 根据权利要求1所述叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,其特征在于:步骤(1)中所述双胺基化合物与氧化石墨烯的质量比为:(1-5):1;

步骤(1)中所述反应的温度为0~40℃,反应的时间为1~24h;反应为避光反应。

5. 根据权利要求1所述叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,其特征在于:步骤(2)中所述叠氮基羧酸化合物与胺化石墨烯的质量比为(1-5):1;

步骤(2)中所述反应的温度为0~40℃,反应的时间为1~24h;反应为避光反应。

6. 根据权利要求1所述叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,其特征在于:

步骤(1)中所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷或二氯甲烷中一种以上;

步骤(1)中所述氧化石墨烯在有机溶剂中的浓度为:0.5mg/ml-10mg/ml;所述催化剂与氧化石墨烯的质量比为(2-10):1;

步骤(2)中所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷或二氯甲烷中一种以上;

步骤(2)中所述胺化石墨烯在有机溶剂中浓度为1mg/mL~10mg/mL;所述催化剂与胺化石墨烯的质量比为(2-10):1。

7. 根据权利要求1所述叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,其特征在于:步骤(1)中所述后续处理是指反应完后将反应体系离心,有机溶剂洗涤;

步骤(2)中所述后续处理是指反应完后将反应体系离心,用有机溶剂、水交替洗涤,洗涤完后干燥或洗涤完后加入水,叠氮基功能化氧化石墨烯以固态或水溶液的形式保存或使用。

8. 一种由权利要求1~7任一项所述制备方法得到的叠氮基功能化氧化石墨烯。

9. 根据权利要求8所述叠氮基功能化氧化石墨烯的应用,其特征在于:所述叠氮基功能

化氧化石墨烯用于生物材料的改性。

一种叠氮基功能化氧化石墨烯及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于生物医学材料的技术领域,涉及一种氧化石墨烯的功能化改性方法,具体涉及一种叠氮基功能化氧化石墨烯及其制备方法。

背景技术

[0002] 石墨烯类材料由于具有优异的物理、化学和生物特性,受到了研究者的普遍关注。氧化石墨烯是石墨烯的功能化衍生物,其骨架与石墨烯基本一致,均为近平面的二维网状结构,氧化石墨烯的表面含有多种含氧基团,如羟基、环氧基、羧基等,含氧基团的存在,使得氧化石墨烯具有较好的性能。

[0003] 由于氧化石墨烯的诸多特性,其在生物医学工程方面有着广泛应用。如中国专利申请(CN106176620A)公开的一种石墨烯药物缓释微球及其制备方法,将氧化石墨烯和盐酸阿霉素DOX在PBS溶液中超声雾化,然后过滤收集得到的药物缓释石墨烯材料。中国专利申请(CN106810854A)公开的一种氧化石墨烯抗菌母粒及其制备方法和应用,将石墨烯、分散剂和树脂用双螺杆挤出机共混、挤出、造粒得到的抗菌氧化石墨烯材料。中国专利(CN104407117A)公开的用于TNT检测的氧化石墨烯光学生物传感器的制备方法,将氧化石墨烯与人工合成的TNT敏感的多肽在水溶液中偶合得到的氧化石墨烯生物传感器。

[0004] 虽然氧化石墨烯在生物医学工程方面有着一定的应用,但是在生物医学工程方面,直接采用氧化石墨烯,有一些材料与氧化石墨烯并不具有相容性能,氧化石墨烯的分散性并不好,这些材料与氧化石墨烯复合的复合材料稳定性并不是很好,材料的性能也无法得到提高。为了拓展氧化石墨烯的应用,解决生物医学材料性能不足,本发明提供了一种叠氮基功能化氧化石墨烯,叠氮化氧化石墨烯能够提高氧化石墨烯的相容性,增加氧化石墨烯对带负电药物的吸附能力;可直接用于改性生物材料表面。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种叠氮基功能化氧化石墨烯及其制备方法。本发明对氧化石墨烯进行胺基化改性,降低氧化石墨烯表面的负电性,改善氧化石墨烯的表面带电荷情况,增强氧化石墨烯的血液相容性。而且通过叠氮化处理,本发明的改性氧化石墨烯能够通过化学键键合在生物材料的表面,对生物材料进行改性。

[0006] 本发明的叠氮基功能化氧化石墨烯还可用于生物材料的改性。

[0007] 本发明的目的通过以下技术方案实现:

[0008] 一种叠氮基功能化氧化石墨烯的制备方法,包括以下步骤:

[0009] (1) 在有机溶剂中,将氧化石墨烯与双胺基化合物在催化剂的作用进行反应,后续处理,得到胺化石墨烯;步骤(1)中所述反应的温度为0~40℃,反应的时间为1~24h;反应为避光反应;

[0010] (2) 在有机溶剂中,将胺化石墨烯与叠氮基羧酸化合物在催化剂的作用下进行反应,后续处理,得到叠氮基功能化氧化石墨烯。

[0011] 所述的氧化石墨烯为单层、双层或多层,直径为 $0.5\mu\text{m}\sim 500\mu\text{m}$,厚度为 $0.5\text{nm}\sim 8\text{nm}$ 。

[0012] 步骤(1)中所述催化剂为N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)/N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)催化体系,EDC.HCl/NHS催化体系、DCC/4-二甲氨基吡啶(DMAP)、1-羟基苯并三唑(HOBT)、O-苯并三氮唑-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)或O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐(TBTU)。

[0013] 步骤(1)中所述双胺基化合物为乙二胺、1,3-丙二胺、1,4-丁二胺、1,5-戊二胺、1,6-己二胺中一种以上。这些双胺基化合物活性高。

[0014] 步骤(1)中所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷或二氯甲烷中一种以上;有机溶剂为无水级有机溶剂。

[0015] 步骤(1)中所述氧化石墨烯在有机溶剂中的浓度为: $0.5\text{mg/ml}\sim 10\text{mg/ml}$;步骤(1)中所述双胺基化合物与氧化石墨烯的质量比为:(1-5):1;所述催化剂与氧化石墨烯的质量比为(2-10):1。

[0016] 步骤(2)中所述催化剂为N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)/N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)催化体系,EDC.HCl/NHS催化体系、DCC/4-二甲氨基吡啶(DMAP)、1-羟基苯并三唑(HOBT)、O-苯并三氮唑-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)或O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐(TBTU)。

[0017] 步骤(2)中所述叠氮基羧酸化合物为对叠氮对苯甲酸、5-叠氮基戊酸、6-叠氮基己酸或3-(4-叠氮苯基)丙酸中一种以上。

[0018] 步骤(2)中所述反应的温度为 $0\sim 40^{\circ}\text{C}$,反应的时间为 $1\sim 24\text{h}$;反应为避光反应;

[0019] 步骤(2)中所述有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷或二氯甲烷中一种以上;有机溶剂为无水级有机溶剂。

[0020] 步骤(2)中所述胺化石墨烯在有机溶剂中浓度为 $1\text{mg/mL}\sim 10\text{mg/mL}$;步骤(2)中所述叠氮基羧酸化合物与胺化石墨烯的质量比为(1-5):1;所述催化剂与胺化石墨烯的质量比为(2-10):1。

[0021] 步骤(1)中所述后续处理是指反应完后将反应体系离心,有机溶剂洗涤;

[0022] 所述离心为高速离心,离心的转速为: $8000\text{rpm}\sim 12000\text{rpm}$;所述洗涤的有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷、二氯甲烷或乙醇中一种以上。有机溶剂为化学纯的有机溶剂。

[0023] 步骤(2)中所述后续处理是指反应完后将反应体系离心,用有机溶剂、水交替洗涤,洗涤完后干燥或洗涤完后加入水,叠氮基功能化氧化石墨烯以固态或水溶液的形式保存或使用。

[0024] 所述洗涤的有机溶剂为N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲基亚砷、二氯甲烷或乙醇中一种以上。有机溶剂为化学纯的有机溶剂。

[0025] 本发明的叠氮化氧化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)可以降低氧化石墨烯的负电性,改善氧化石墨烯的血液相容性,增加氧化石墨烯的应用范围。

[0026] 本发明首先通过对氧化石墨烯进行胺化,胺化的氧化石墨烯可以提高氧化石墨烯的血液相容性,改变氧化石墨烯表面的电荷情况,最后在胺化的氧化石墨烯上引入了叠氮基团,引入的叠氮基团可直接用于改性生物材料表面。

[0027] 与现有技术相比,本发明具有如下优点及有益效果:

[0028] (1) 本发明对氧化石墨烯进行了胺基化改性,氧化石墨烯的表面电荷发生变化,提高氧化石墨烯的血液相容性;

[0029] (2) 本发明对胺化后的氧化石墨烯进行了叠氮基团改性,可以增加氧化石墨烯在生物医学材料方面的应用,提高氧化石墨烯的稳定性和分散性。

附图说明

[0030] 图1为实施例1制备的叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)的X射线光电子能谱图;

[0031] 图2为氧化石墨烯和实施例1制备的叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)在pH=7时的Zeta电位测试图;

[0032] 图3为氧化石墨烯和实施例1制备的叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)的红外吸收光谱图。

具体实施方式

[0033] 下面结合具体实施例和附图对本发明作进一步详细地描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0034] 实施例1

[0035] (1) 将100mg的氧化石墨烯超声分散于100ml二甲基亚砷(无水级)中,依次加入200mg DCC,200mg NHS和100mg乙二胺,室温下,磁力搅拌,避光反应12h后,将反应液在8000rpm下高速离心,用二甲基亚砷(无水级)洗涤沉淀,重复洗涤离心三次后,将沉淀干燥即为胺化石墨烯;

[0036] (2) 将100mg胺化石墨烯超声分散在100ml二甲基亚砷(无水级)中,依次加入200mg DCC,200mg NHS和100mg叠氮对苯甲酸,室温下,磁力搅拌,避光反应12h后,将反应液在8000rpm下高速离心,用二甲基亚砷(化学纯)、水交替洗涤沉淀,冷冻干燥,得到叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)。

[0037] 图1为实施例1制备的叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)的X射线光电子能谱图;从图中可以看出,叠氮化石墨烯有了N元素的吸收峰,这表明在氧化石墨烯上成功的引入了叠氮基团。

[0038] 图2为氧化石墨烯和实施例1制备的叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)在pH=7时的Zeta电位测试图;从图中可以看出,氧化石墨烯在经改性后,其负电性减弱。

[0039] 图3为氧化石墨烯和实施例1制备的叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)的红外吸收光谱图。

[0040] 实施例2

[0041] (1) 将100mg的氧化石墨烯超声分散于80ml N,N-二甲基甲酰胺(无水级)中,依次加入200mg DCC,200mg DMAP和100mg 1,3-丙二胺,20℃下,磁力搅拌,避光反应14h后,将反应液在9000rpm下高速离心,用N,N-二甲基甲酰胺(无水级)洗涤沉淀,重复洗涤离心三次后,将沉淀干燥即为胺化石墨烯;

[0042] (2) 将100mg胺化石墨烯超声分散在80ml N,N-二甲基甲酰胺(无水级)中,依次加

入200mg DCC,200mgDMAP和160mg叠氮对苯甲酸,20℃下,磁力搅拌,避光反应14h后,将反应液在9000rpm下高速离心,用N,N-二甲基甲酰胺(化学纯)、水交替洗涤沉淀,高速离心后,干燥,得到叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)。

[0043] 实施例3

[0044] (1) 将100mg的氧化石墨烯超声分散于200ml二氯甲烷(无水级),超声分散后,依次加入200mg HOBt,200mg 1,4-丁二胺,20℃下,磁力搅拌,避光反应16h后,将反应液在10000rpm下高速离心,用二氯甲烷(无水级)洗涤沉淀,重复洗涤离心三次后,将沉淀干燥即为胺化石墨烯;

[0045] (2) 将100mg胺化石墨烯超声分散在100ml二氯甲烷(无水级)中,依次加入200mg HOBt和150mg 5-叠氮基戊酸,15℃下,磁力搅拌,避光反应16h后,将反应液在10000rpm下高速离心,用二氯甲烷(化学纯)、水交替洗涤沉淀,高速离心后,干燥,得到叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)。

[0046] 实施例4

[0047] (1) 将100mg的氧化石墨烯超声分散于50ml四氢呋喃(无水级),超声分散后,依次加入300mgHBTU,150mg 1,5-戊二胺,10℃下,磁力搅拌,避光反应16h后,将反应液在8000rpm下高速离心,用四氢呋喃(无水级)洗涤沉淀,重复洗涤离心三次后,将沉淀干燥即为胺化石墨烯;

[0048] (2) 将100mg胺化石墨烯超声分散在50ml四氢呋喃(无水级)中,依次加入300mgHBTU和200mg 6-叠氮基己酸,10℃下,磁力搅拌,避光反应16h后,将反应液在8000rpm下高速离心,用N,N-二甲基甲酰胺(化学纯)、水交替洗涤沉淀,高速离心后,干燥,得到叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)。

[0049] 实施例5

[0050] (1) 将100mg的氧化石墨烯超声分散于40ml N,N-二甲基甲酰胺(无水级),超声分散后,依次加入100mgTBTU,100mg 1,6-己二胺,15℃下,磁力搅拌,避光反应16h后,将反应液在11000rpm下高速离心,用N,N-二甲基甲酰胺(无水级)洗涤沉淀,重复洗涤离心三次后,将沉淀干燥即为胺化石墨烯;

[0051] (2) 将100mg胺化石墨烯超声分散在40ml N,N-二甲基甲酰胺(无水级)中,超声分散后,依次加入100mg TBTU,100mg叠氮对苯甲酸,15℃下,磁力搅拌,避光反应16h后,将反应液在11000rpm下高速离心,沉淀用N,N-二甲基甲酰胺(化学纯)、水交替洗涤,高速离心后,干燥,得到叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)。

[0052] 实施例6

[0053] (1) 将100mg的氧化石墨烯超声分散于25ml二氯甲烷(无水级),超声分散后,依次加入300mg HOBt,100mg 1,4-丁二胺,20℃下,磁力搅拌,避光反应18h后,将反应液在10000rpm下高速离心,用二氯甲烷(无水级)洗涤沉淀,重复洗涤离心三次后,将沉淀干燥即为胺化石墨烯;

[0054] (2) 将100mg胺化石墨烯超声分散在25ml二氯甲烷(无水级)中,依次加入300mg HOBt,300mg3-(4-叠氮苯基)丙酸,15℃下,磁力搅拌,避光反应18h后,将反应液在10000rpm下高速离心,用二氯甲烷(化学纯)、水交替洗涤沉淀,高速离心后,干燥,得到叠氮化石墨烯(叠氮基功能化氧化石墨烯)。

[0055] 实施例1~6对氧化石墨烯进行了胺基化改性,氧化石墨烯的负电性被大为降低,而且本实施例对胺化后的氧化石墨烯进行了叠氮基团改性,有利于增加加氧化石墨烯在生物材料领域的应用。

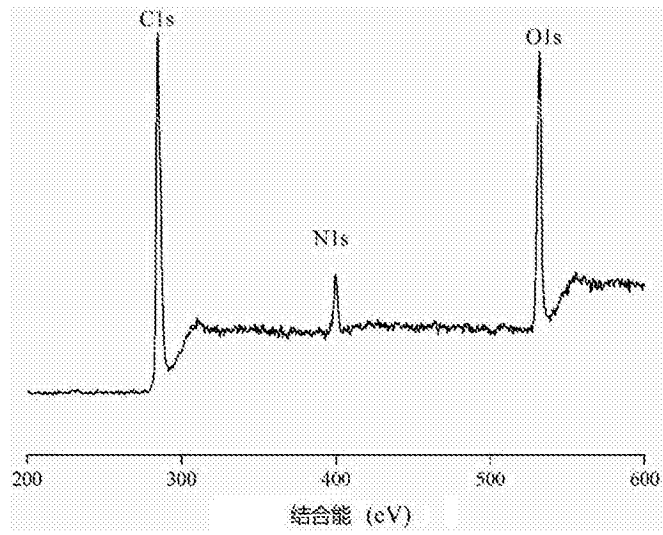


图1

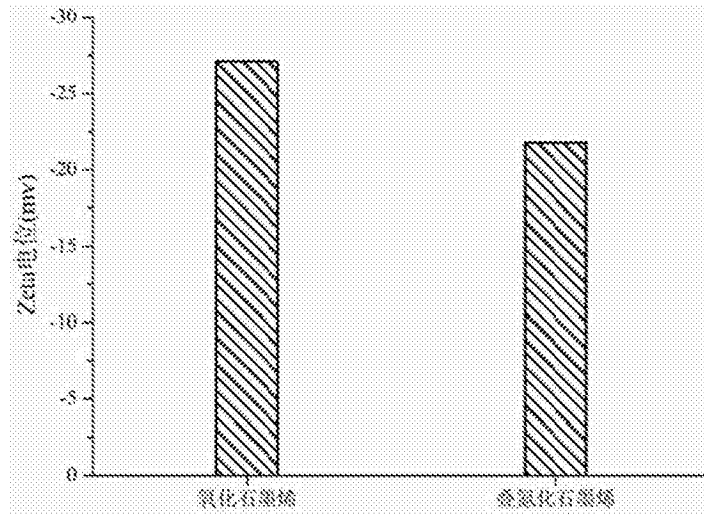


图2

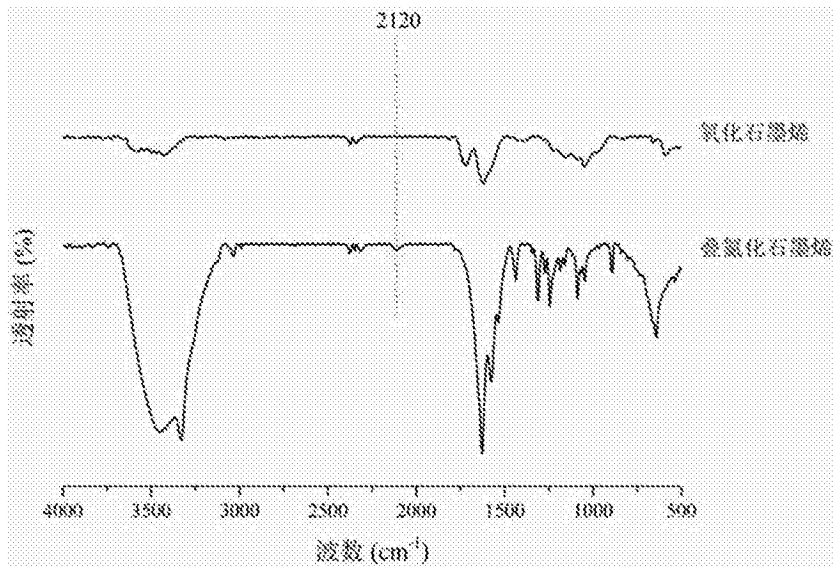


图3