



一类新型的呈树状支化的合成高分子

李于飞

(美国 Rensselaer 理工学院化学系)

提要 树状支化高分子是一类近几年中新出现的高分子化合物。本文介绍了这类树状分子的发展与现状以及它们在结构、性能方面的特点;对这一领域内几位主要研究者,包括 Dow 化学公司 Tomalia 博士、South Florida 大学 Newkome 教授、Cornell 大学 Frechet 教授的工作做了简要的评述,同时对这类化合物在合成与应用方面的前景做了一些初步的讨论。

关键词 树状高分子,树状物,树状体,多支化聚合物,超支化聚合物

近几年来,一类新型的呈树状支化的合成高分子的出现,在分子化学的领域内已经相当引人注目。这类树状高分子在有些方面与传统的聚合高分子相似,比如树状高分子的组成同样有重复的结构单元,分子量同样可以达到上万的程度。但是,这类树状大分子却与以往的高聚物有明显的、十分重要的区别:传统的聚合是一个随机的反应过程,聚合物的分子量具有多分散性,只能以一个范围来衡量;这类新的树状高分子的合成过程,则是以在分子水平上严格地设计、控制分子的大小、形状、结构等为特点的^[1]。因此,树状高分子一般是高度对称、呈单分散性的。

美国 Dow 化学公司由 Tomalia 博士所领导的研究小组与 South Florida 大学 Newkome 教授的小组几乎在同一时期各自独立地创造了一类各具特色但本质相同的树状高分子,他们的工作于1985年左右同时开始发表。Tomalia 博士将这类高分子称之为“星散式树状物”(Starburst Dendrimers)。“Dendrimer”一词源于一个希腊字“Dendron”,意思是树。Dow 化学公司后来将“Starburst”定成该公司的一个注册商标。Newkome 教授同样命名他的化合物为“树状物”,但采用了一个源于拉丁文的词“Arborol”,拉丁文“Arborol”的意思也是树。同时在 Newkome 的许多文章中他又称这类高分子为

“串联式树状物”(Cascade Polymers - Arbors)。Cornell 大学的 Frechet 教授则发展了这类树状高分子的合成方法,采用了一种他称之为“内向收敛”的过程(Convergent Synthesis)制得了一系列具有不同几何形状的、含苯环的树状大分子。

一般说来,树状高分子的合成过程可以分为3步:(1). 选择一个引发核心(initiate core),这个引发核心具有 N_0 个反应官能团,比如对于氨 NH_3 , $N_0 = 3$;对于季戊四醇 $\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_4$, $N_0 = 4$,等等。(2). 让被选择为与引发核反应的试剂 B_1 加到核上面去,从而形成零代树状物 D_0 (dendrimer of generation 0),反应试剂 B_1 具有 N_1 个($N_1 > 1$)新反应基团。要注意的是这些 N_1 个新反应基团是不应该与核反应的,而是用来引入多个官能团,形成树状支化所必须的。因此



李于飞 1978年毕业于天津南开大学化学系,分配到北京煤炭部科学研究院。1980年考取化工部北京化工研究院研究生,1983年获硕士学位。毕业之后留在该院,做过一些有关聚丙烯高效催化剂的研制以及催化剂动力学方面的工作。1987年赴美国留学,1991年在美国 Arizona 大学获博士学位,目前在美

国纽约州 Rensselaer 理工学院做博士后,从事水溶性功能高分子及其在分离医用蛋白质方面应用的研究。

在 B_i 与引发核反应的过程中,如果这些 N_b 个新基团具备与引发核上的官能团反应的可能性时,就有必要采取保护-去保护的办来保留这些基团。形成零代树状物的这步反应类似于聚合过程中的引发反应。(3)选择一个可以重复的反应过程,使一个新的反应试剂 B_{i+1} 加到 i 代树

状物分子 D_i 上去,从而形成新的 $(i+1)$ 代树状物 D_{i+1} 。这些反应可以看成类似于聚合过程中的增长反应,只不过树状高分子的合成过程中每一步增长都要进行一次单独的反应,每一步产物都须经过分离、提纯与鉴定之后才能进行下一步增长反应。

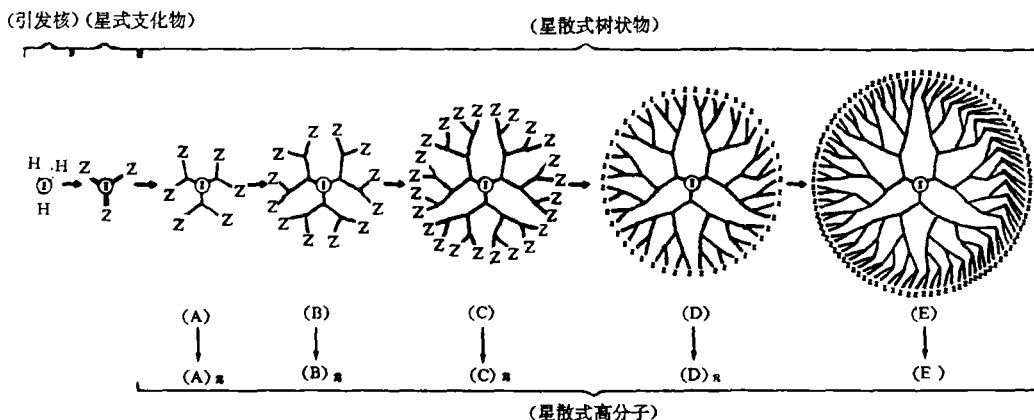


图1 树状高分子形成过程示意图

图1所示的是 Tomalia 提出的星散式树状高分子的形成过程,其中引发核的 $N_c=3$,重复单元支化官能团数 $N_b=2$ 。不难看出,这类新型的树状高分子的化学结构特征,是由3部分组成,一个引发核心,一个由重复单元组成的内体以及一个具有多个尾端官能团的外表面层。一个树状高分子所带端基的数目与单体支化官能团数 N_b 以及引发核的反应官能团数 N_c 都有关系, i 代树状物所具有的端基数 $N_g=N_c N_b^i$ 。

树状高分子的合成过程,若以高分子反应机理来分类,显然应该属于逐步聚合反应。同时在迄今为止报道出来的构成树状大分子链节的单元反应中,例如酰胺化、酯化、醚化反应等,都有小分子化合物的释出。如果从单体与高分子结构单元在化学组成上的差别来考虑,这种反应过程也可以归类于缩聚反应。

1 星散式树状高分子 (Starburst Dendrimers)

1.1 聚酰胺-胺 (Polyamidoamine, PAMAM)

PAMAM 是 Tomalia 小组最先成功的一种树状高分子,其合成路线非常典型地代表了树状物的一般合成步骤^[2]。同时 Tomalia 等人还对它的分子结构及物理性质作了十分详细的研究^[3~6]。

如图2所示,PAMAM 的引发核通常是氨(也可以用乙二胺)。合成的第一步是氨与丙烯酸甲酯通过 Michael 加成反应生成一个三元酯,这一步可视为是对核的引发。然后,使这个三元酯全部与乙二胺酰胺化,生成一个三元的酰胺-胺化合物,即 PAMAM 的第一代支化物, Tomalia 称它为“星式支化低聚物”,或简称“星式支化物”。重复这一“Michael 加成-酰胺化”的反应次序就产生了不断增大的 i 代树状聚酰胺-胺。酰胺化之后的乙二胺分子留有一个活性伯胺基,可与两分子丙烯酸甲酯进行 Michael 加成,故其支化官能团数 $N_b=2$ 。PAMAM 的树状分子每增长一代,端基数目就增加一倍。当氨作为引发核时,相应于支化代的端基数见表1。如果以乙二胺为引发核,则端基的增长随支化代的

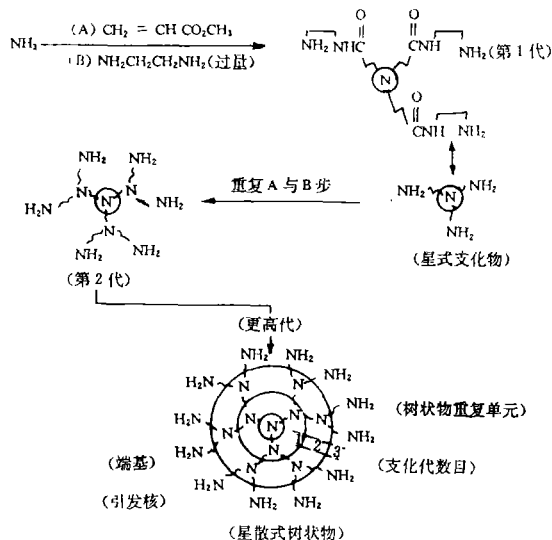


图2 聚酰胺-胺的合成途径

表1

支化代	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
端基数	3	6	12	24	48	96	192	384	768	1536

增加依次是4、8、16、32……。不过,分子的形态在氨为核时近似于球形,而乙二胺引发的树状物更接近于椭圆形。

Tomalia 在文章中指出^[2~4],这一合成过程的要点是在酰胺化反应中运用大量过量的乙二

胺,目的在于阻止乙二胺分子与第二个酯基反应,避免分子中的桥式结构。但是,这些过剩的乙二胺必须在反应之后被清除干净,才能进行下一步的 Michael 加成。否则,这些游离的乙二胺又可以作为另一个引发核,在这一分子内部引发另一个小树状分子,影响树状物的单分散性。当树状分子的支化代越来越高时,清除多余的乙二胺就变得越来越困难。在树状物的支化过程中,端基数目的增长速度比表面积的增长速度快,反应最后会达到一个临界点,即这时分子的表面完全被阻塞,端基周围已没有空间可供继续反应。但这时虽然树状物表面已被官能团占满,内层却仍会有很多空隙,可以容纳小分子如乙二胺等,这就导致了乙二胺被包围在分子内层,不易被扩散出去。对于 PAMAM 而言,官能团反应的临界点在支化到10代左右。

1.2 聚乙烯亚胺(Polyethyleneimine, PEI)

继 PAMAM 之后, Tomalia 等人又研制了一种结构完全相似的树状聚乙烯亚胺^[7],其合成过程如图3所示。

虽然树状聚乙烯亚胺同样可以看成是以氨为核,但反应却不是从氨开始。二亚乙基三胺被选为起始物,首先与氮杂环丙烷进行烷基化反

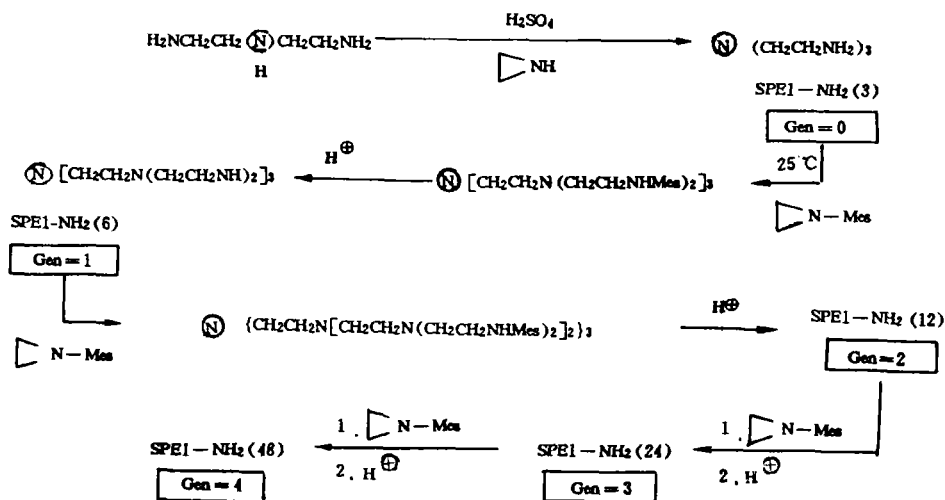


图3 树状聚乙烯亚胺的合成

其中 SPEI-Starburst PEI,星散式聚乙烯亚胺;

Gen-Generation,支化代;Mes-Methylsulfonyl,甲基磺酰基

($N_b=3$), 并且运用多种有机反应调节分子链节长度与分子的表面积, 从而控制分子端基增长与表面积增长的速度, 使这些树状分子的合成很具特色。

在尝试单向树状物的过程中, Newkome 教授建立了一些合成树状大分子的基本技巧。用原甲酸乙酯的钠盐与烷基溴化物反应得到一个

三元酯, 这个三元酯与三羟甲基氨基甲烷进行酰胺化就生成带9个羟基尾端的树状低分子, 呈一个球形, 半径约为1.2 nm^[9]。但是这一过程却由于空间位阻不能往下继续进行, Newkome 教授的解决办法是调整分子链的长度, 以提供足以反应的空间。如图5所示, 将第一代的三元酯经氢化锂铝还原成醇之后, 用氯乙酸将分子链

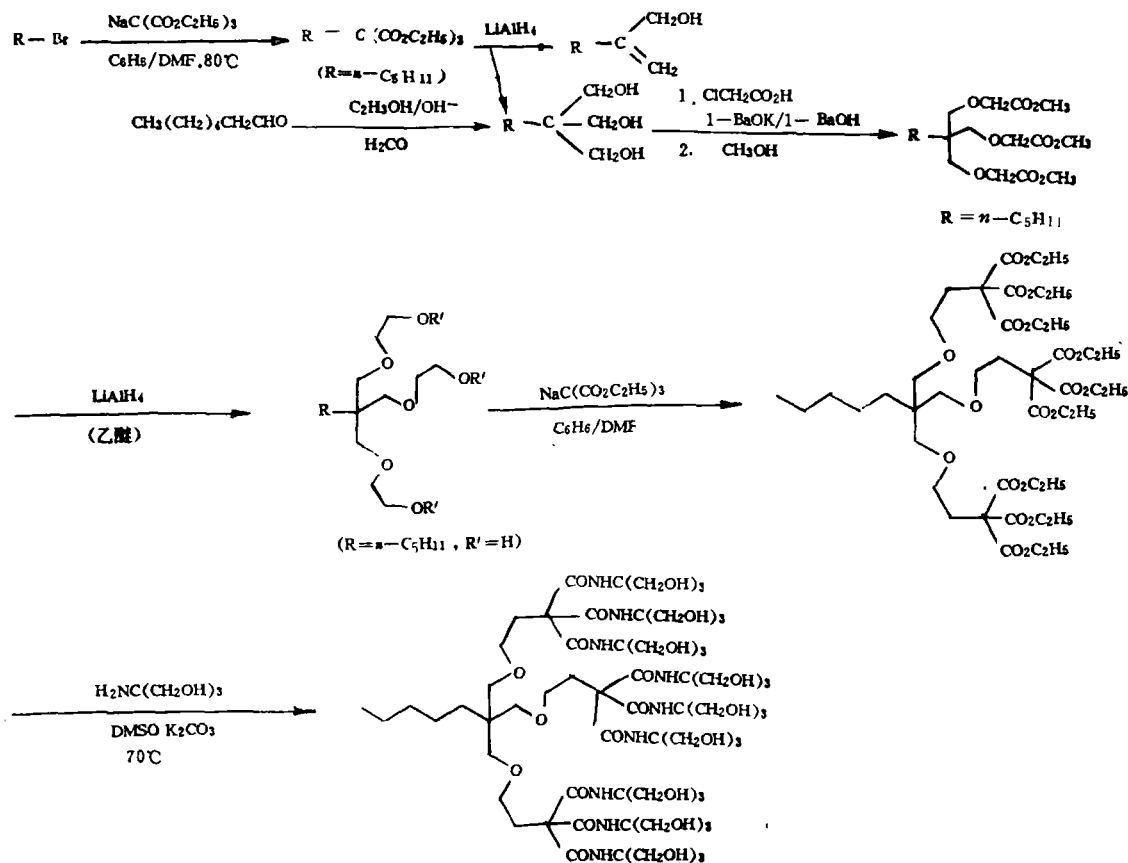


图5 单向串联式树状物的合成途径

延长两个碳, 再经酯化, 还原成醇。这个延长碳链之后的三元醇经对甲苯磺酰化之后, 重复进行与原甲酸乙酯钠盐的烷基化以及用三羟甲基氨基甲烷的酰胺化反应, 就成功地获得了具有27个端基的单向树状分子。这个分子中既有醚键, 又有酰胺键, 端基为羟基, 命名比较复杂, Newkome 简单地把它写成“[A]27-Arboreol”。

这个单向树状分子可以任何比例与水互溶, Newkome 教授声称这类分子的合成是一条新的产生不同种类的胶束的途径^[9]。为了形象

地描述这类树状物的结构特征, 他用线条代替这些不同的化学链节分子, 画出来俨然是一株直立的小树, 如图6所示。

当引发核的官能团数为2、3、4时, 同样原理, 可以合成双向、三向、四向串联式树状物。

3 “内向收敛法”合成树状高分子 (Convergent Synthesis)

Cornell 大学的 Frechet 教授在研究了 Tomalia、Newkome 等人的工作之后, 认为这些

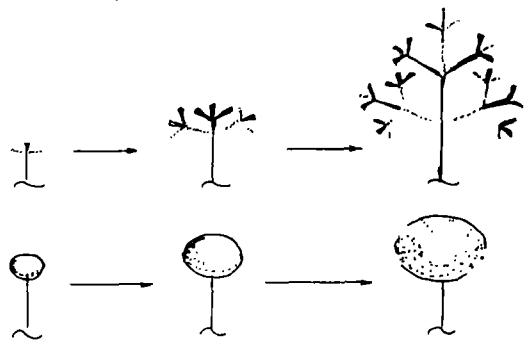


图6 单向树状物模型

合成过程仍存在一些不足。比如,从一个引发核不断向外分支的反应过程由于反应官能团太多,可能导致反应不完全,造成分子中的缺陷,而这种可能性随着支化代的增高而变得越来越

大,以致于不能保证结构的单分散性,采用某一种试剂大量过量的方法也容易导致提纯的困难。针对这些问题,他提出并实践了一种“内向收敛合成法”^[23~29]。图7显示了这种方法的思路:设计者利用树状分子的对称特点,先建设分子的外围。每一步反应中,只让有限的基团参与反应,以便反应完全。从图7可知,进行增长的分子中只有一个活性基团 fr,每次与单体的两个反应偶联点进行结合。这样就产生了树状分子的一个个楔形部分,使整个分子从外向里生长,最后再与核反应构成完整的树状高分子。这些过程设计的相当精巧,Frechet 小组的工作也做的十分出色。

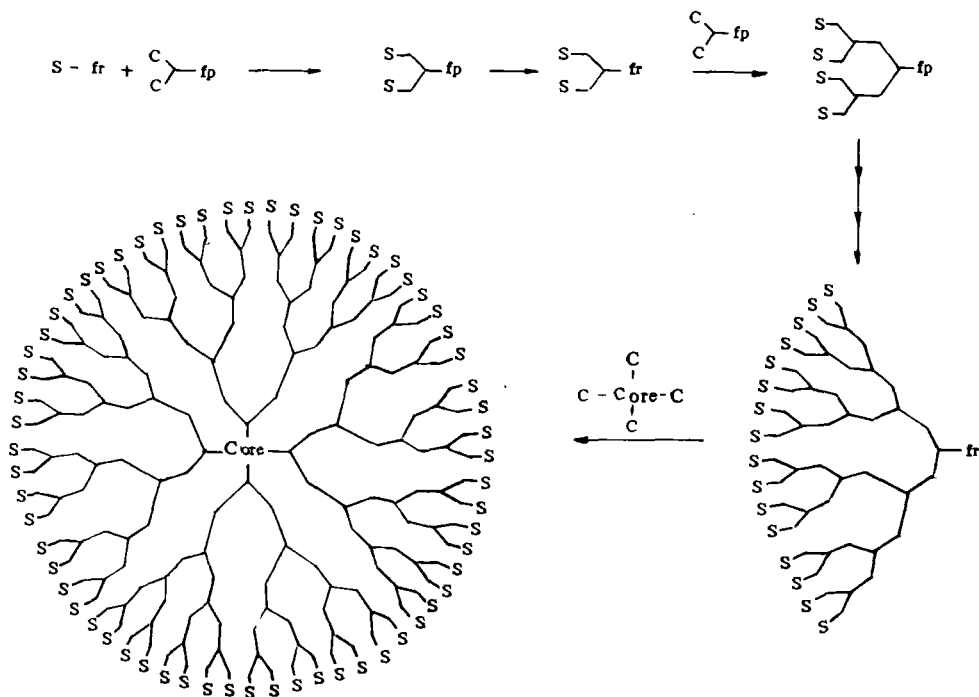


图7 “内向收敛法”合成设计示意图

S—表面基团;fr—活性基团;fp—被保护基团;C—偶联基团

作为这种方法的第一个实例,图8表示了由3,5-二羟基苄醇为单体合成树状含苯聚醚的途径^[24]。与“内向收敛法”的名称相呼应,Fréchet 教授把树状分子的支化代由外向里数。由于反应中的活性基团是—Br,而保留基团是苄基上的—OH,故*i*代楔形化合物被称为“[G-*i*]-Br”或者“[G-*i*]-OH”。增长反应每一步都由

溴化物与3,5-二羟基苄醇上的酚基进行成醚反应,然后再将苄醇转化成苄溴。如此重复下去,这个楔形(也可称扇形)化合物一直可以长到第6代,分子量达到13542。高数代的溴化物再与一个第3个官能团的核偶联[这里用的是1,1,1-(4'-苯酚基)乙烷],生成高度支化的树状大分子。图8显示的是第4代溴化物[G-4]-Br的偶联

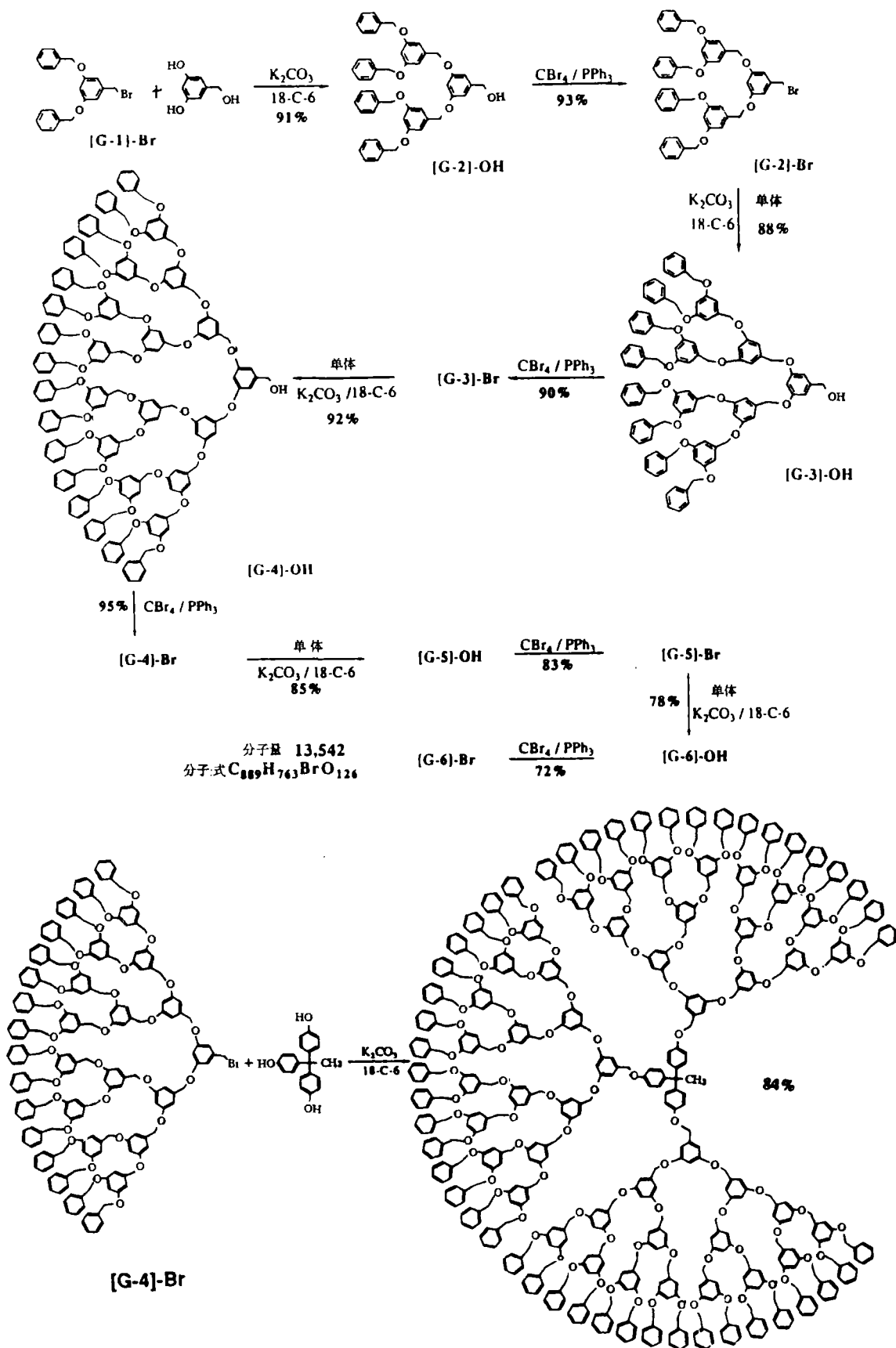


图 8 树状聚苯醚由“内向收敛法”的合成途径

[G-4]₃-[C]

反应,第 6 代的溴化物合成为树状高分子 $[G-6]_3-C$ 之后,分子量达 4 万^[24]。运用同样的方法,这个小组也研制出了表面层带不同功能基如溴、氰基、羟基等的各代楔形化合物^[25]。

除了创造新的合成方法之外,Fréchet 的小组还对高分子的几何结构作了一些有趣的探讨。在得到上述结构均一的树状高分子之后,他们发现,用代数不同的、带有不同功能基的分子组合,可以产生许多新的几何形状各异的大分

子。比如,将两个表面完全是苯环的扇形分子与一个表面基团是溴的分子偶联,可以得到图 9 中的树状分子 B;而当扇形分子的支化代比较高、取代基体积比较大时,扇形分子更接近于一个半圆。将一个带氰基的半圆分子与一个纯苯环的聚苯醚半圆分子偶联起来,就生成图 9 中的树状物 A。Fréchet 教授认为,这种一部分带亲水基团、另一部分呈疏水性质的树状分子应该具有很独特的物理、化学性能^[24~26]。

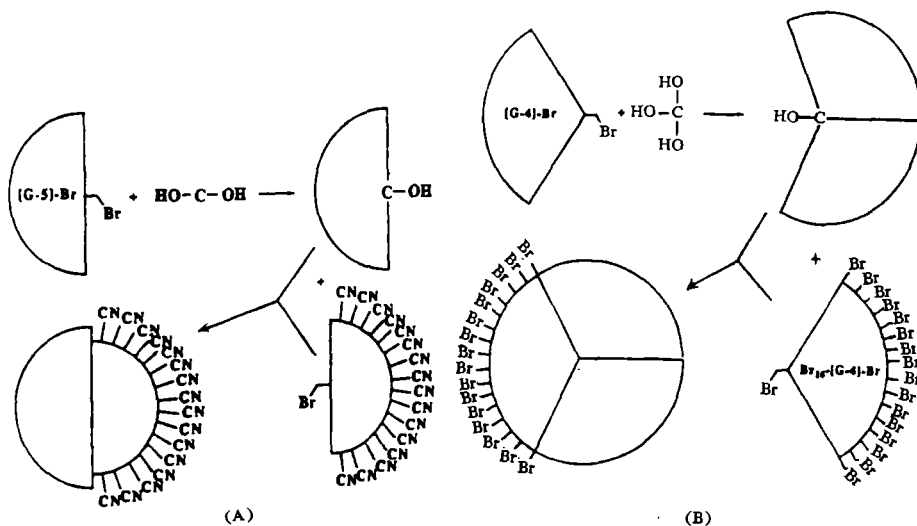


图 9 带不同表面功能基的楔形分子偶联成树状高分子的反应示意图

最为新颖的分子莫过于图 10 中的结构。将第 4 代的楔形溴化物与含有 6 个或 12 个、24 个羟基的反应核偶联,可以得到一个扇形围成的球状大分子,分子量分别为 2 万、4 万、8 万^[29]。

4 树状高分子的发展及应用前景

除本文已论及的工作之外,近几年文献中也还有一些其它种类的树状高分子合成方面的少量报道,例如聚硅氧烷(polysiloxane)^[30,31]、碳硅树状物(carbosilane dendrimers)^[32]、星散式聚硫醚(polythioether)^[33]、烃类树状物(hydrocarbon dendrimers)^[34,35]等。最近,Tomalia 等人又在带活性端基的聚合物分子链上重复接枝,得到了树状的接枝高分子,他称之为梳式树状物(Comb-burst-Dendrimers)^[36,37]。Newkome 等人也试图用一个大环分子作为树

状高分子的引发核,而使核上可以带有多个官能团^[38]。总之,在树状高分子的合成方面,开发新的品种,寻找新的多臂引发核、发现其它有效的合成途径与支化单体以及改变分子表面的官能团,都有一定的潜力。

树状高分子的应用方面,目前报道极少,是一个值得探讨的研究方向。Tomalia 用了很大篇幅论述合成这类树状高分子在模拟生命科学中的意义^[1]。他将化合物的分子大小、形状、表面化学、结构及其柔曲性称之为临界分子设计参数(Critical Molecular Design Parameters, CMDPs),认为准确地控制这些参数是各种生命过程中的任何实体所具有的首要功能与作用。自然界从原子进化到分子水平上的各种实体的生物活动中,包含了从无序的小分子到生物高分子,进而到更高度有序排列的结构或组合

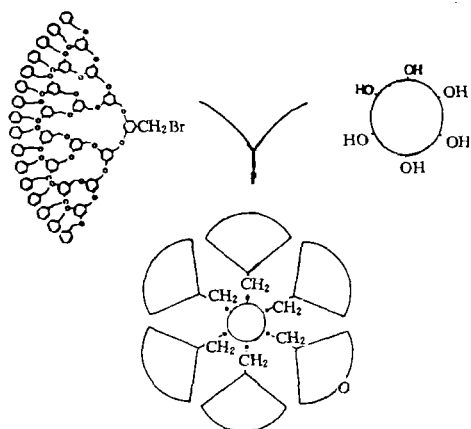


图10 多个扇形化合物组成的树状高分子体的经过,例如从原子→分子→胶束→脂质体→细胞就是其中一部分。这类新型的树状大分子的合成作为在分子水平上控制CMDPs的尝试,可以提供模拟生命物质的知识与经验,不仅仅对材料科学有所贡献,也会成为人们不断了解生物结构与生命现象的起点之一。

从化学结构的角度, Tomalia 和 Newkome 都认为,具有亲水性表面基团同时又具疏水性内层的树状高分子,在性质上与胶束(micelle)相似。当支化代增高时,树状分子由于其表面端基的排列紧密,与双层脂质体(liposome)接近。所不同的是,在胶束与脂质体中,分子靠范德华力聚结与组合在一起,而树状分子则是一个靠共价键连结的单个大分子。这种分子的内层空隙可以作为小分子的包容空间,因此它们有可能作为药物及农业化学药品的传输体、催化剂载体等。所有的树状高分子的表面基团可以进行转化,已报道的功能基有胺基、羟基、羧基、酯基、酰胺基、金属螯合物等。Newkome 认为它们有可能作为表面改性剂、增容剂、凝胶化试剂、吸附剂及粘接剂等。Rensselaer 理工学院的 Moore 教授与 Cramer 教授认为经离子化的树状高分子由于其高密度的功能团,可以是一种分离医用蛋白质的良好的置换剂⁽³⁹⁾。此外,基于树状大分子对称的化学结构及单一的分子量这些突出特点, Tomalia 指出,它们可以用来标

定超滤膜或者测定生物膜亚微细粒的孔径,多数树状物的直径可以很准确地控制在 1~50 nm 的范围之内。

5 参考文献

- 1 Tomalia D A, Naylor A M, Goddard III W A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, 29, 138~175
- 2 Tomalia D A, Baker H, Dewald J, et al. *Polym. J.* (Tokyo), 1985, 17, 117
- 3 Tomalia D A, Baker H, Dewald J, et al. *Macromolecules*, 1986, 19, 2466
- 4 Tomalia D A, Dewald J R, *Dense Star Polymers and Dendrimers*, U. S. Patent 4568737, 1986, Feb. 4
- 5 Tomalia D A, Hall M, Hedstrand D M, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 1601
- 6 Tomalia D A, Berry V, Hall M, et al. *Macromolecules*, 1987, 20, 1167
- 7 Tomalia D A, Hedstrand D M, Wilson L R. in "Encyclopedia of Polymer Science and Engineering", Wiley: New York, 1990, Vol. 2, P 46~92
- 8 Hall Jr H K, Padias A B, et al. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5305
- 9 Newkome G R, Yao Z, Baker G R, et al. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 2004
- 10 Newkome G R, Baker G R, Saunders M J, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1986, 752
- 11 Newkome G R, Baker G R, Gupta V K, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 849
- 12 Newkome G R, Gupta V K, Griffin R W, et al. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5480
- 13 Newkome G R, Moorefield C N, Theroit K J. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 5552
- 14 Newkome G R, Baker G R, Arai S, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8458
- 15 Newkome G R, Weis C D. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 4798
- 16 Newkome G R, Baker G R, Behera R K, et al. *Synthesis*, 1991, 839
- 17 Newkome G R, Behera R K, Moorefield C N, et al. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 7162
- 18 Newkome G R, Moorefield C N, Baker G R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, 1176
- 19 Newkome G R, Moorefield C N, Baker G R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1991, 30, 1178
- 20 Newkome G R, Lin X. *Macromolecules*, 1991, 24, 1443

- 21 Newkome G R , Nayak A , Behera R K , et al. *J. Org. Chem.* , 1992, 57, 358
- 22 Broussard M , Juma B , Newkome G R , et al. *Acta Cryst.* , 1991, C47, 1245
- 23 Hawker C J , Frechet J M J. *Macromolecules.* , 1990, 23, 4726
- 24 Hawker C J , Frechet J M J. *J. Am. Chem. Soc.* , 1990, 112, 7638
- 25 Hawker C J , Wooley K L , Frechet J M J. *Polym. Preprints ACS* , 1991, Vol. 32, 3, 623
- 26 Gitsov I , Wooley K L , Frechet J M J. et al. *Polym. Preprints ACS* , 1991, Vol. 32, 3, 631
- 27 Hawker C J , Wooley K L , Frechet J M J. et al. *Polym. Mater. Sci. Eng.* , 1991, 64, 73
- 28 Wooley K L , Hawker C J , Frechet J M J. *Polym. Mater. Sci. Eng.* , 1991, 64, 235
- 29 Uhrich K E , Hawker C J , Frechet J M J. *Polym. Mater. Sci. Eng.* , 1991, 64, 237
- 30 Morikawa A , Kakimoto M , Imai Y. *Macromolecules.* , 1991, 24, 3469
- 31 Mathias L J , Carothers T W , *Polym. Preprints ACS* , 1991, Vol. 32, 3, 633
- 32 Roovers J , Toporowski P M , Zhou L. *Polym. Preprints ACS* , 1992, Vol. 33, 182
- 33 Padias A B , Hall Jr H K , Tomalia D A. *Polym. Preprints ACS* , 1989, Vol. 30, 119
- 34 Miller T M , Neenan T X , Bair H E. *Polym. Preprints ACS* . 1991, Vol. 32, 3, 627
- 35 Moore J S , Xu Z . *Polym. Preprints ACS* , 1991, Vol. 32, 3, 629
- 36 Tomalia D A , Swanson D R , Hedstrand D M. *Polym. Preprints ACS* , 1992, Vol. 33, 180
- 37 Tomalia D A , Hedstrand D M. Ferritto M S. *Macromolecules* , 1991, 24, 1435
- 38 Newkome G R , Hu Y , Saunders M J. *Tetrahedron Lett.* , 1991, 32, 1133
- 39 Moore J A , Cramer S M , Li Y. unpublished work

A New Category of Dendritic Polymers Synthesized

Li Yufei

(*Department of Chemistry, Rensselaer Polytechnic Institute, New York 12180 - 3590, U. S. A.*)

Summary This paper is a review on dendritic polymers. The concept and the characteristics of this new type of macromolecules are introduced. The major contributions in this field by Dr. Donald A. Tomalia, Dr. George R. Newkome and Dr. Jean M. J. Frechet are discussed and evaluated including their synthetic route.

Key words Dendritic polymer, Dendrimer Arborol, Multibranched polymer, Hyperbranched polymer

(上接第 154 页)

况下,两性高分子等电点时的行为接近高分子-金属离子-高分子三元络合物的协同效应。实验发现,对于 PEI-金属离子-PAA 体系,胺基-金属离子及羧基-金属离子配位键,一定 pH 条件下会被 PEI-PAA 的协同复合所取代⁽²¹⁾。与

两性高分子-金属离子体系相反,聚电解质复合物沉出,而金属离子仍处于溶液中。

(待续)