

树枝状聚合物的应用研究进展

刘海峰, 王玉荣^{*}, 任 艳

(大连理工大学高分子材料系, 大连 116012)

摘要: 树枝状聚合物为纳米级单分散性大分子, 其独特的分子结构和物理化学性质使之在众多领域有着广泛的用途。本文着重介绍了树枝状聚合物在超分子化学、生物医药、光化学、电化学和催化剂等领域中的应用研究进展。

关键词: 树枝状聚合物; 超分子; 光开关; 纳米级催化剂

自从树枝状聚合物首次被报道以来, 由于其结构的高度对称性、表面极高的官能团密度和分子大小、形状等参数在其合成过程中的可控性, 以及其结构给人的美感和性质的独特性, 引起了众多领域科学家的广泛关注, 有关研究报道呈指数形式递增。1992 年美国化学文摘在 116 卷的主题索引中也新设了“Dendritic Polymer”一词。树枝状聚合物的研究正在全世界蓬勃兴起。随着树枝状聚合物研究的进展, 人们的注意力已经从合成和表征各式各样的树枝状聚合物逐渐转移到其特殊功能和特殊应用的研究上。像自然界中的树状物质如珊瑚、神经网络、细胞天线等具有许多的特殊性质一样, 树枝状聚合物也具有一些独特的性能, 如良好的流体力学性能, 独特的粘度行为, 不易结晶, 独特的密度分布及折射率等。故从一开始, 研究人员就预见它在众多领域上面的应用(见图 1)。本文主要介绍树枝状聚合物在超分子化学、生物医学、光化学与电化学、催化剂等领域的研究进展。

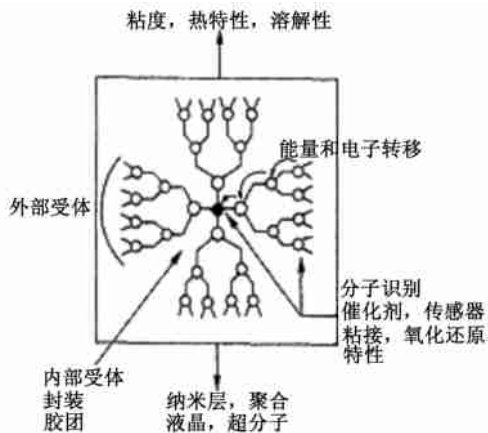


图 1 树枝状聚合物的性质与潜在的应用性能示意图

Figure 1 Schematic representation of properties of dendrimers and their potential as functional macromolecules

1 树枝状聚合物在超分子化学中的应用

由于树枝状聚合物的结构、尺寸、表面和内部的官能团种类及数目等分子参数都可以精确控制, 使得其非常适合作为超分子体系的构筑单元和研究超分子体系的模型, 因此, 从树枝状聚合物的出现开始就在超分子领域引起了极大的兴趣。在这一领域的研究已有相当多的报道, 主要集中在以下几个方面。

作者简介: 刘海峰(1980—), 男, 大连理工大学高分子材料系研究生, 主要研究领域是功能高分子的设计与合成以及新型阴离子引发剂的合成。

^{*} 通讯联系人, E-mail: lab2004@163.com

我们知道, 随着树枝状聚合物的代数增加, 受到分子表面官能团渐趋密集带来的限制, 在分子的内部会具有大量空腔。因此, 树枝状聚合物可以作为主体分子, 通过分子间力、氢键等作用络合客体分子。这一想法最早是由 Maciejewski^[1] 1982 年提出的, 从那时起, 这方面的研究就逐渐多了起来。Meijer 等^[2,3] 曾报道了用氨基酸修饰的第五代聚丙烯亚胺树枝状聚合物(PPI), 其结构被称为“树状盒子”, 它能够包容客体分子。低代数的聚丙烯亚胺树枝状聚合物不能络合客体分子, 作者认为可能是低代数大分子的壳层密集程度不足以包容客体分子。最近, Daniel 等^[4] 考察了第一代到第四代 DAB 聚胺(以 $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ 为核的树枝状聚合物)与 H_2PO_4^- 之间的氢键作用, 结果发现, 随着 H_2PO_4^- 的加入, 树枝状聚合物的 $\Delta E_{1/2}$ 值由原来的 205mv 变成 250mv 或 280mv, 这是因为在树枝状聚合物的外围, 每个 H_2PO_4^- 单元都与之发生了氢键作用。Vögtle 等^[5] 合成并研究了如图 2 所示的树枝状大分子。发现此大分子在 CH_2Cl_2 中表现了很强的荧光性质, 且能量从外围的二甲氧基苯和萘单元转移到 5-(*N,N*-二甲氨基)-1-萘磺酰基(dansyl) 单元的效率达 90%。但当此大分子络合曙红分子时, 其荧光猝灭。大量的实验表明, 被封装的曙红分子以大于 80% 的效率聚集外围 64 个发色基团的电子能量。其能量转移过程, 无论在分子内或分子间, 都与 Forster 型的机理不同, 这可能是由于其相应的授体/受体单元的发射和吸收光谱强烈重叠的缘故。

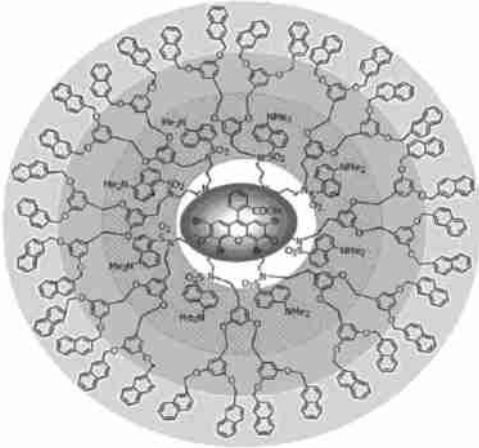


图 2 以萘为端基的树枝状聚合物的化学结构

Figure 2 Chemical structure of the dendrimers with naphthalene containing groups

分子自组装在生物界司空见惯, 是形成大量复杂的生物结的重要手段, 近年来分子自组装作为一种新的化学合成方法倍受关注。而由于树枝状聚合物具有相同的大小、可控的表面官能团、良好的化学稳定性等特点, 使得其可作为分子自组装的构筑单元, 是制备 LB 单层膜、自组装单层膜、铸膜、胶体以及纳米原子簇的良好材料。

Cardullo 等^[6] 合成了一种两亲的 C_{60} 树枝状聚合物, 并在空气-水界面上形成了单分子层的 L-B 膜。 C_{60} 树枝状聚合物共轭体系是由富勒烯二酸合成的。这种膜有可能应用于光学技术或生物传感器领域。

Crooks 等^[7,8] 用在金箔表面重复沉淀的方法, 通过第四代的聚酰胺-胺树枝状聚合物(PAMAM)与马来酸酐-甲基乙烯基醚共聚物自组装成渗透选择性膜, 该膜对外部刺激、pH 值变化具有响应性。此膜作超分子“门”的功能是 pH 的函数: 在低 pH 值时阴离子容易穿透而阳离子被排除在外; 在高 pH 值时, 结果相反。

作为典型的蛋白质配体模型, 生物素-亲和素之间的相互作用在第四代 PAMAM 单层膜上被进行了研究, 这种膜是通过巯基十一酸(MUA)在金表面自组装的, 且用生物素官能化的。表面等离子体激元共振(SPR)光谱分析表明共振角偏移了 $0.34 \pm 0.03^\circ$, 这说明金表面上有 89% 被此膜覆盖。这种用生物素官能化的单层膜在金表面的覆盖率要比与其它一些自组装膜大的多。这些结果表明有效的生物素-亲和素相互作用源自于树枝状大分子单层膜特殊结构特征^[9]。

另外, 文献上有关树状两亲分子、静电相互作用、范德华力、液晶相中的自组织等自组装体系的报道也有很多, 这里由于篇幅有限, 不再做一一介绍, 感兴趣的读者可以查阅相关文献。

2 树枝状聚合物在生物和医学中的应用

树枝状聚合物的大小、内部空腔和表面管道决定了它可以作为蛋白质、酶和病毒理想的合成载体,再加上它们很容易进行官能化作用,树枝状聚合物在很多与生物和医学相关的领域都得到了应用。这些领域包括药物载体、基因载体、DNA 生物传感器、硼中子俘获治疗试剂、核磁共振造影剂、免疫制剂等(见图 3)。

Roy 和 Zanini 等^[10~13]在糖型树枝状聚合物方面进行了部分研究工作。他们合成的以 *L*-赖氨酸为核,表面以不同碳水化合物取代的树枝状聚糖,与其它残基相比,拥有 8 或 16 个唾液酸基单元的 *L*-赖氨酸树枝状聚合物能有效的抑止红血球的凝聚。这一点已通过流感 A 病毒试验证实。他们用类似的树枝状聚合物对该化合物与其他糖蛋白间可能存在的相互反应也进行了研究。发现它们能够与植物凝集素结合,有效地抑制了该凝集素与人类糖蛋白的结合。Fréchet 等^[14,15]通过收敛法制备了一种新型聚芳基醚树枝状聚合物,它有一个能够俘获疏水性药物分子的树突状核心和表面用聚乙二醇(PEG)修饰的具有较好亲水性的链骨架组成。他们分别通过相应的碳酸盐、酯和氨基甲酸盐键接了胆固醇、苯基丙氨酸和色氨酸,并且合成了一系列此类单分子胶束用来作为药物的封装。

这类聚合物容纳外源分子的能力通过俘获茚甲新(indomethacin)的实验表明为 11%(wt),且俘获的药物分子能持续释放。Malik 等^[16]用铂修饰 PAMAM 树枝状大分子,这种树枝状-铂复合物显示了抗肿瘤活性而单独的铂却没有这种活性,而且这种复合物的毒性比顺氯氨铂要低 3~15 倍。Kojima 等^[17]用 PEG 修饰树枝状聚合物,不仅在适当条件下可以释放阿霉素和甲氨蝶呤,而且同时加强了载体的生物相容性。此外,将具有抗病毒活性的化合物复合到 PAMAM 和以赖氨酸为核的树枝状聚合物上,不仅增强抗 HIV1、HIV2、CMV 和 HSV 等病毒活性,而且克服原药的抗凝血特性、不稳定等缺陷。抗病毒树枝状聚合物非常适合人类用作预防和治疗的抗病毒试剂^[18]。Jevprasesphant 等^[19]对阳离子 PAMAM(G2, G3, G4)的表面键接了月桂酰和分子量为 2000 的 PEG,并通过 Caco-2 细胞对其进行了细胞毒性检验,发现其细胞毒性明显低于未经变化的 PAMAM,这可能是因为键接了月桂酰和 PEG 使得树枝状聚合物的表面阳离子减少的缘故。

DNA 树枝状大分子是另一个有趣的研究领域。DNA 树状大分子是由部分互补的 DNA 单体通过杂交构成。高达 200 万个寡核苷酸链 DNA 树状大分子已被报道。DNA 杂交的生物传感器是以固定的寡核苷酸单链作为探针,通过杂交选择性识别它们的互补链序列。与之类似,通过与装载了¹¹¹In 或¹⁵³Gd 的 PAMAM 树状分子结合,已经制备了高活性的放射性元素标记的单克隆抗体^[20]。

目前,阻止基因治疗前进的最大障碍是载体问题,由于树枝状聚合物的特殊结构,无疑给人们带来了新的热情和希望。早在 90 年代初已有这方面的研究报道。Haensler 和 Szoka^[21]首先报道了 PAMAM 树状大分子用作基因转染剂。5.0G 以上的 PAMAM 树状大分子能将 DNA 高效转染到不同的哺乳动物细胞中,转染效率高于脂质体。转染效率主要取决于树状大分子与 DNA 比例及树状大分子的大小。Duncan 等^[22]用一种新技术制备了用于基因转移的活性 PAMAM 树枝状聚合物,与传统的方法相比,这种方法制备的树枝状聚合物的转移效率高,毒性较小,且用于基因转移的细胞类型的范围较广。这种新技术主要是通过了一种所谓的活化过程,即:把 PAMAM 溶解到一特殊的溶剂中,加热一定的时间,使得 PAMAM 内部的氨基发生水解,去除了部分分支,其分子量减少了 20%~25%。

硼中子俘获治疗(BNCT)是一种最新治疗癌症的方法。在这种疗法中,低能中子与¹⁰B 核子进行的核裂变反应所产生的能量及细胞毒素用来破坏恶性细胞。PAMAM 树枝状聚合物(G2, G4)首先连接到异氰酸根络硼烷,再被接到单克隆抗体上,这样就具有了通过免疫结合来选择靶向肿瘤的能力。Vögtle 等将硼复合物和抗体吸附在具有环核 PAMAM 树枝状聚合物的表面,当抗体靶向癌细胞时,硼复合物可以俘获外部来源的中子,释放辐射能量杀死癌细胞^[23]。

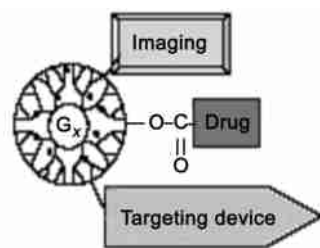


图 3 树枝状聚合物在医学上的应用

Figure 3 Dendritic nanodevices for therapeutic application

具有电化学活性或氧化还原活性的金属树枝状聚合物可以含有 Fe、Os、Ru、Zn 等。由于具有电化学活性的官能团的数目可以精确控制,这类大分子的性质强烈地激起了人们的好奇心。如果利用这种树枝状大分子来修饰电极表面,就有可能把电活性单元的数目与它们的电化学性质联系起来,这样就可以帮助人们进一步理解电极与这种大分子之间的界面作用机理。此外,这些具有电化学活性基团的大分子可用于电子传递中间体、离子传感器、电子元件等方面。

在这方面研究最多的是含有二茂铁基的树枝状聚合物。Yoon 等^[39]从第四代 PAMAM 树枝状大分子出发(其末端单元为 64 个氨基),对其表面进行部分二茂铁基功能化,形成具有多个氧化还原中心的二茂铁基树枝状大分子(见图 5)。他们将这种聚合物用于制备灵敏度可控的酶电极。

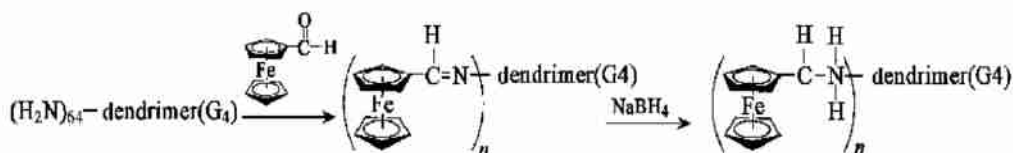


图 5 以 PAMAM 为核的二茂铁基聚合物

Figure 5 Ferrocene-based polymers possessing PAMAM cores

结构精确的树枝状聚合物由于所具有的电活性与光活性,有望在 LED 中用作活性的有机层。其中最引人注意的当属聚(1,4-亚苯基-亚乙烯基)(PPV)。但目前电致发光器件在量子效率和结晶引起的降解等方面的问题还待进一步的解决,因此至今还没有真正用于 LED 上的报道。

4 树枝状聚合物在催化剂方面的应用

树枝状聚合物可变的分子结构、具有纳米尺寸,并能以分子形式溶解以及催化活性中心的可变性(既可在树枝状聚合物核上,亦可在分子表面)等,决定了其在催化剂领域具有独特的应用。它结合了均相与非均相催化剂的优点,在完成均相反应后,可以通过简单的分离技术将催化剂从反应产物中分离出来,以达到循环使用的目的。目前有关树枝状大分子催化剂的报道很多,主要集中在以下几个方面:

(1) 具有中心催化位置的树枝状聚合物;(2) 具有表面催化位置的树枝状聚合物;(3) 具有手性的树枝状催化剂;(4) 纳米级催化剂和仿生催化剂。

Brunner^[31]是第一位报道含内部催化中心的支化分子的作者之一。他所得到的结论与酶中的辅助基团相似,于是引入了“树枝状酶”的概念。其第一代树枝状酶是在原位向手性化合物中加入 Cu(I)得到的。研究发现,乙基重氮基乙酸盐与苯乙烯的环丙烷化反应,几乎没有对称诱导效应发生。Niu 等^[32]在 PAMAM 内部的“空腔”中引入过渡金属离子 Pd,然后再用 NaBH₄ 将其还原成金属颗粒,制备出含过渡金属胶束的树状大分子,这种胶束可作为均相加氢催化剂,用于催化丙烯醇和 N-异丙基丙烯酰胺的加氢反应。王金凤等^[33]将第 3 代 PAMAM 分别与苯甲醛、苄基氯和三苯甲基氯反应对端基进行修饰,然后再将被修饰后的树枝状高分子与 TiCl₄ 反应,将 3 种树枝状高分子连接到 Ti 原子上,得到了 3 种络合催化剂,其中前两种催化剂对 α-甲基苯乙烯的聚合反应显示出了一定的催化活性。

Ford 等^[34]首次报道了表面含有多催化部位的树枝状大分子催化剂。含 36 个侧季铵离子聚醚树枝状大分子在水中可加速 6-硝基苯基噻唑-3-羧酸酯的脱羧作用和对硝基苯基二苯基磷酸酯的氢化作用。Reetz 等^[35]合成了一种含钪的新型树枝状大分子催化剂,该催化剂具有实用性催化作用,可以方便地循环再利用,且活性没有明显损失。由于钪的作用,促成其交联而成为不溶性非均相催化剂。

Soai 等^[36]合成了如图 6 所示的树枝状聚合物。聚合物的外围用 3 个或 6 个手性的麻黄素修饰。由于苯乙炔的刚性,所以每个手性位都可以独立地工作。用它们作为二乙基锌与芳醛加成反应的催化剂,其 ee 值可达 86%。当催化二乙基锌与 N-二苯基亚磷基亚胺加成反应时,其 ee 值可达 94%。可见它们作为手性催化剂具有很高的对映选择性。

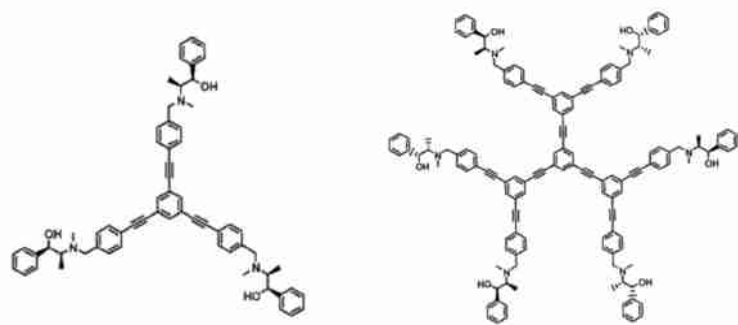


图 6 主链含有苯乙炔的手性树枝状大分子催化剂

Figure 6 Chiral dendritic catalysts and ligands with hydrocarbon[poly(phenylethyne)] backbones

对具有手性的树枝状催化剂体系的研究表明:高代数催化剂的活性和对映选择性均比其低代的同类物低,在这些特例中已发现,多重作用对反应有利,在这种情况下,有可能存在协同效应。

树枝状聚合物封装金属纳米粒子(DEMNs) 中,树枝状聚合物实际起到了纳米滤器和稳定剂的双重作用。DEMNs 有两个特点使其在催化作用中极具吸引力:(1) 溶解性主要由树枝状聚合物表面化学结构来控制;(2) 由于被封装的粒子通常小于 4nm,其比表面积较大,所以对催化效率的影响很大。Crooks 等^[37]研究了 G4-OH(Pd₄₀)(用羟基终端的含有 40 个 Pd 纳米粒子的第 4 代 PAMAM) 和 G3-OH(Pd₁₀) 催化苯基硼酸与碘苯的 Suzuki 偶联反应,结果发现 G3-OH(Pd₁₀) 的效率要较 G4-OH(Pd₄₀) 高,但稳定性欠佳。这和聚合物的结构有关,结构越紧密,越不利于底物的进出,但它的稳定作用会越强。

5 树枝状聚合物在其它方面的应用

由于其独特的物理性质,树枝状大分子在分析化学方面也有多种应用,包括电动色谱(EKC)、离子交换色谱和免疫测定等。在这些技术中,树枝状大分子的优点已得到充分的证明。Gray 等^[38]用磺酸基改性的第二代 PAMAM 树枝状聚合物作为电动色谱准固定相,分离苯酚类化合物,结果发现,与一般的表面活性剂相比,其柱效较高,峰型较佳,且对缓冲溶液的浓度、pH 值、有机溶剂的敏感性减弱。

树枝状聚合物的特殊性能,为环氧树脂增韧改性提供一种新的途径。Mezzenga^[39]研究了超支化聚合物改性环氧树脂的热机械性能,他们认为,共混物的热机械性能与超支化聚合物壳的化学性能有关。超支化聚合物通过诱导体系均相与不均相形态来提高树脂的韧性。

Allen 等^[40]用第四代的聚丙烯亚胺大分子考察了其在新闻纸、超级压光印刷纸和纸板生产的助留助滤效能,结果表明,树枝状聚合物可在这些纸种中做很有效的助留剂。

谭惠民等^[41]考察了 PAMAM 在各种废水处理中的应用,结果发现树枝状聚合物在 TNT 废水、石油废水、染料废水及含重金属废水处理中有很重要的应用。

另外,树枝状聚合物在涂料、萃取、乳化炸药及高分子材料添加剂等方面也存在着重要的应用价值,这里由于篇幅关系,不再详述。

参考文献:

[1] Maciejewski M. J Macromol Sci Chem, 1982, A117: 689.
[2] Jansen J F G A, de Brabander-van den Berg E M M, Meijer E W. Science, 1994, 266: 1226.
[3] Bosman A W, Jansen J F G A, Jansen R A J, et al. Polym Mater Sci Eng, 1995, 73: 340.
[4] Daniel M C, Ruiz J, Astruc D. J Am Chem Soc, 2003, 125: 1150.
[5] Balzani V, Vögtle F. C R Chimie, 2003, 6: 867.
[6] Cardullo F, Diederich F, Echegoyen, et al. Langmuir, 1998, 14: 1955.
[7] Liu Y, Berghreiter D E, Crooks R M, et al. Angew Chem Int Ed Engl, 1997, 36: 2114.
[8] Liu Y, Berghreiter D E, Crooks R M, et al. J Am Chem Soc, 1997, 119: 8720.
[9] Hong M Y, Yoon H C, Kim H S. Langmuir, 2003, 19(2): 416.

- [10] Roy R, Zanini K, Meunier S J, et al. J Chem Soc, Chem Commun, 1993, 24: 1869.
- [11] Zanini D, Roy R. J Am Chem Soc, 1997, 119: 2088.
- [12] Zanini D, Roy R. J Org Chem, 1998, 63: 3486.
- [13] Roy R, Park W K C, Wu Q, et al. Tetrahedron Lett, 1995, 36: 4377.
- [14] Liu M, Kono K, Fréchet J M J. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1999, 37: 3492.
- [15] Liu M, Kono K, Fréchet J M J. J Controlled Release, 2000, 65: 121.
- [16] Malik N, Evagorou E G, Duncan R. Anticancer Dngs, 1999, 10(8): 767.
- [17] Kojima C, Kono K, Maruyama K, et al. Bioconjug. Chem, 2000, 11(6): 910.
- [18] Matthews B R, Holan G. World Patent, 95/34595 1995.
- [19] Jevprasesphant R, Penny J, Jalal R, et al. Int J Pharm, 2003, 252: 263.
- [20] 唐亚娟, 叶玲编译. 国外医学药学分册, 2003, 30(6): 348.
- [21] Haensler J, Szoka F C. Bioconjug Chem, 1993, 4(5): 372.
- [22] Dennig J, Duncan E. Rev Mol Biotechnol, 2002, 90: 339.
- [23] Vögtle F, Fischer M. Angew Chem Int Ed, 1999, 38: 884.
- [24] Konda S D, Aref M, Wang S, et al. Magn Reson Mater Phys Biol Med, 2001, 12: 104.
- [25] Baker J R Jr, Quintana A, Piehler L, et al. Biomed Microdevices, 2001, 3: 61.
- [26] Kobayashi H, Henry L, Martin W, et al. Bioconjugate Chem, 2003, 14: 388.
- [27] Vögtle F, Gestermann S, Hesse R. Prog Polym Sci, 2000, 25: 987.
- [28] Shibaev V, Bobrovsky A, Boiko N. Prog Polym Sci, 2003, 28: 729.
- [29] Brewis M, Clakson G J, et al. Angew Chem Int Ed Engl, 1998, 37: 1092.
- [30] Yoon H C, Hong M Y, Kim H S. Anal Chem, 2000, 72(18): 4420.
- [31] Brunner H. J Organomet Chem, 1995, 500: 39.
- [32] Niu Y, Yeung L K, Crooks R M. J Am Chem Soc, 2001, 123: 6840.
- [33] 王金凤, 贾欣茹, 金 钟, 等. 高等学校化学学报, 2001, 22: 709.
- [34] Lee J, Ford W T, Moore J A, et al. Macromolecules, 1994, 27: 4632.
- [35] Reetz M T, Giebel D. Angew Chem Int Ed, 2000, 39: 2498.
- [36] Soai K, Sato I. C R Chimie, 2003, 6: 1097.
- [37] Niu Y H, Richard M, Crooks. C R Chimie, 2003, 6: 1049.
- [38] Gray A L, Hsu J T. J Chromatogr A, 1998, 824: 119.
- [39] Mezzenga R, Manson J A E. J Mat Sci, 2001, 36: 4883.
- [40] Allen L, Polverari M. Nord Pulp Paper Res, 2000, 15(5): 407.
- [41] 谭惠民, 罗运军. 树枝形聚合物. 北京: 化学工业出版社, 2002, 400.

Development of Dendrimers' Practical Using Research

LIU Hai-feng, WANG Yu-rong^{*}, REN Yan

(*Department of Polymer Science and Materials, Dalian University of Technology, Dalian 116012, China*)

Abstract: Dendrimers are mono-distributed and nano-scale macromolecules. Owing to the unique features, dendrimers have potential applications in many areas. In this paper, the research and application of dendrimers in the fields of supramolecular chemistry, biomedical chemistry, photochemistry, electrochemistry, catalyst and so on, were reviewed.

Key words: Dendrimers ; Supramolecular ; Photoswitchable dendrimers ; Nano-catalyst