

运用连接子化学合成特定结构功能聚合物

袁金颖*, 闫 强

(清华大学化学系 有机光电子与分子工程教育部重点实验室, 北京 100084)

摘要: 连接子化学已经成为聚合物合成的有效途径。本文介绍了作者课题组运用连接子化学合成多种特定结构功能聚合物的研究进展, 主要包括运用缩合反应、开环反应、点击化学实现连接子反应, 以及可逆的连接子的设计和构筑。最后展望了连接子化学在聚合物合成领域的发展方向。

关键词: 连接子化学; 聚合物; 特定结构; 可控聚合; 功能调控

引 言

近年来, 高分子合成方法学研究迅速发展, 如现阶段广泛使用的活性自由基聚合方法, 包括原子转移自由基聚合 (Atom Transfer Radical Polymerization, ATRP)、可逆加成-裂解链转移自由基聚合 (Reversible Addition-Fragmentation Transfer Polymerization, RAFT)、氮-氧中介自由基聚合 (Nitroxide-Mediated Polymerization, NMP), 等。这些聚合方法给特定结构功能高分子的可控合成带来了极大的便利。随着对合成高分子结构和功能要求的提高, 高分子合成方法学上的持续探索仍然具有重要意义和必要性。

新型共聚物的构造、形态控制与特殊功能性调控的研究是高分子合成化学的重要内容。嵌段共聚物、聚合物缀合物 (polymer conjugate)、刷形共聚物 (brush copolymer, 即接枝密度高的接枝共聚物), 这些特殊结构共聚物的合成存在很大的研究空间。事实上, “连接子化学” (Linker Chemistry)^[1,2], 已经成为上述聚合物合成的有效途径。利用连接子化学的合成思路, 可以解决聚合物合成及功能需求领域目前存在的一些难题。最近几年, 我们研究组致力于建立高效合成嵌段共聚物和接枝共聚物 (特别是其中的梳形共聚物)、聚合物缀合物的新方法, 努力探索从分子设计、高分子性质和功能设计到材料应用的新思路, 为制备一系列具有新型结构的功能高分子提供理论依据以及有效的技术路线和方法。我们运用连接子化学合成了多种特定结构的功能聚合物, 也为连接子化学的确认和推广做出了努力。

连接子化学作为一类新型的反应, 可以定义为利用具有高活性的小分子物质 (或基团、片断) 作为连接体 (借鉴有机化学中的“合成子”概念, 以下称之为“连接子”), 将原本不能发生或很难发生反应的两种 (或两种以上) 化学物质或分子链连接起来。连接子化学的作用机理可以用蛋白酶与底物的相互作用进行类比, 专一、高效, 有类似锁与钥匙的特点 (见图 1)。其优势包括: (1) 连接子的反应效率很高, 反应时间较短, 反应活性高, 即使连接子基团或片断在体系中含量或浓度很低也可以进行反应。这给聚合物的对接与偶联提供了极大的便利, 即具有高效性; (2) 可针对特殊官能团进行选择性的反应, 无需另外合成保护基团, 即具有选择性; (3) 参与连接子化学反应的分子、基团或片断较小, 不影响聚合物或化学物质整体的结构与功能; (4) 连接子生成后物理化学性质较稳定, 不易脱除或解离, 只在某些特定试剂或环境的存在下选择性定量脱除或解离。这是聚合物化学中特别需要的一种化学性质, 它将为聚合物中功能体的释放与保护建立一条独特的途径。

上述优点保证了聚合物链之间、或聚合物与功能分子之间连接的优越性。聚合物体系的稳定性与功

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 20836004, 20974058, 51073090) 和国家重点基础研究发展计划 (973) 项目 (No. 2009CB930602);

作者简介: 袁金颖 (1965—), 女, 副教授, 从事高分子可控合成的研究;

* 通讯联系人, E-mail: yuanjy@mails.tsinghua.edu.cn.

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

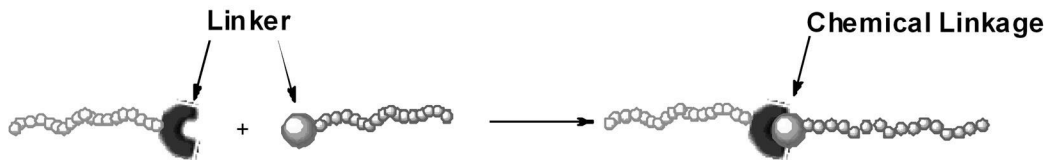


图 1 连接子化学的连接模式示意图

Figure 1 Schematic representations of linker chemistry

能性关键在于连接子的选择上,这直接影响到是否能够将聚合物本身、或聚合物与缀合分子的功能最大限度地发挥出来。连接子化学反应的形式多种多样,常见的有缩合反应、基于点击化学的 1,3-偶极[3+2]环加成反应、Diels-Alder 反应等;基于主客体识别的连接、 π - π 堆积相互作用连接、电荷转移相互作用连接,也可归入其中,可以称之为可逆的连接子反应。

本文仅对我们课题组运用连接子化学在合成特定结构功能聚合物方面的研究进行小结,并对“连接子化学”在聚合物科学中的发展前景做适当的展望。

1 缩合反应作为连接子化学反应合成聚合物

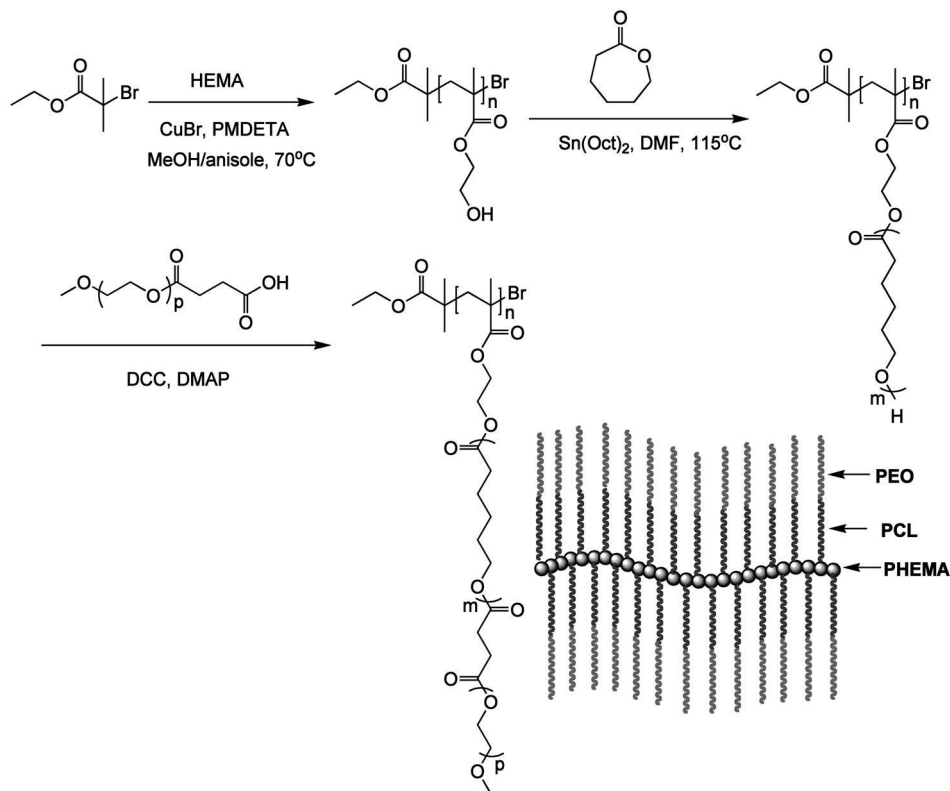
缩合反应是非常重要的一类有机反应,多数缩合反应是在缩合剂的催化作用下进行的。 N, N' 二环己基碳二亚胺(N, N' -Dicyclohexylcarbodiimide, DCC)为双功能交联剂,是酯化、酰胺化等反应常用的一种脱水剂。使用 DCC 可以在室温下使具有游离羧基和具有游离氨基或羟基的化合物很容易地发生脱水缩合反应。DCC 是发展最早和最常用的碳二亚胺类缩合试剂。但由于反应生成的二环己基脲(DCU)在大多数有机溶剂中溶解度很小,难以除去,人们对 DCC 的结构进行了改进,发展了副产物脂溶性很好的 N, N' 二异丙基碳二亚胺(N, N' -Diisopropylcarbodiimide, DIC)和副产物水溶性很好的 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, EDC),以适用于不同的体系。

我们从分子结构的角度出发,通过开环聚合、原子转移自由基聚合、可逆加成-断裂链转移聚合等活性/可控聚合方法,包括多种活性聚合方式之间的机理转换,利用缩合反应作为连接子化学反应,合成了一系列具有嵌段、星型、星型嵌段、异臂、梯度、接枝和梳状、树枝状、超支化等特定新颖结构和两亲性、受限结晶性等特殊性质的聚合物,实现了对聚合物的结构、分子量及分布和性质的有效控制。

1.1 缩合反应作为连接子化学反应合成接枝或刷形共聚物

聚己内酯(PCL)和聚环氧乙烷(PEO)都具有良好的结晶性。可生物降解的 PCL 的高结晶性和低亲水性限制了其在生物医药和环境友好领域的应用。PEO 则具有良好的生物相容性,亲水性和低细胞黏附性。我们合成了以 PCL 和 PEO 嵌段共聚物为侧链的刷形共聚物,其独特的双结晶侧链结构展示了独特的物理化学性能。首先以原子转移自由基聚合反应得到聚甲基丙烯酸 2-羟乙酯(PHEMA)骨架,其侧基羟基引发 ϵ -己内酯(CL)开环聚合反应(ROP)合成 PHEMA- g -PCL 刷形共聚物。PHEMA- g -(PCL- b -PEO)刷形共聚物通过羟基封端的 PHEMA- g -PCL 与羧基封端的单甲氧基环氧乙烷(mPEO)缩合反应得到。PHEMA- g -PCL 的结晶温度(T_c),熔点(T_m)和结晶度(X_c)随 PCL 链长增加而增大。而 PHEMA- g -(PCL- b -PEO)中 PCL 的 T_m 和 X_c 随 PEO 链长增加而降低。PEO 链段的结晶性受到刷形共聚物和 PCL 链段的影响。共聚物的亲水性可以通过调节刷形结构和 PCL 与 PEO 的比例进行有效调节与改善。这种一端由致密的化学键连接的受限嵌段结晶共聚物是我们课题组于 2007 年首先报道的^[3],合成路线如图 2 所示。

在溶液中模仿生物分子装配体的形貌动态变化是聚合物动态自组装领域的前沿课题。聚合物自组装是构筑各种纳米形貌的一种重要方法,其通过模仿生命体中各种构筑基元之间的分子间相互作用来形成稳定的组装体结构,如胶束、柱状体、囊泡、片层等。分子两亲性是影响分子组装体形貌的关键因素,如果可以在溶液中动态地调节分子的亲疏水性质,则可以实现动态控制组装体组装方式的目标。我们合成了一种双亲性嵌段接枝的梳形共聚物(见图 3),主链为乙基纤维素(EC),侧链嵌段依次为 PCL 和 PEO。

图2 PHEMA-*g*-(PCL-*b*-PEO)的合成路线^[3]Figure 2 Synthesis approaches of PHEMA-*g*-(PCL-*b*-PEO)^[3]

在水溶液中,这种梳形共聚物 EC-*g*-PCL-*b*-PEO 因其两亲的分子性质,可以自组装为球状胶束 ($R_h \sim 15\text{nm}$);由于该共聚物的侧链 PCL 及 PEO 嵌段都具有和 αCD 包络嵌套的能力,而二者对 αCD 的嵌套能力不同($\text{PEO} > \text{PCL}$),因此向该聚合物组装体溶液中添加环糊精可以导致该共聚物两亲性的动态变化。随着环糊精在溶液中浓度的提高,组装体可以由球状胶束逐级进化到柱状胶束、囊泡及超分子片层结构,尺寸也逐级提高。相反的,环糊精对聚合物链的嵌套可以被小分子物质苯酚所解离,向溶液中添加苯酚的分子刺激可以逐级导致组装体的退化^[4]。通过调整主客体的比例,我们尝试建立了高分子的智能自调节和形貌转变,使其可以在球状胶束-柱状胶束-囊泡-片层之间可逆地进化与退化(见图4)。该工作发表在 *Polymer Chemistry* 的 2010 年第四期,并被选作当期封面进行了突出亮点报道。

1.2 缩合反应作为连接子化学反应将荧光基团接入聚合物

芘化合物和含芘聚合物具有优异的荧光性能,可以用于荧光探针、标记发色团、荧光检测材料以及药物释放载体。芘分子可以通过共价键连接到树枝状聚合物表面。含芘星型-树枝状聚合物具有独特的球形结构,在避免分子聚集方面要比小分子和线性聚合物有优势。我们合成了含芘八臂星型-嵌段共聚物 $[\text{PSt-}b\text{-(PCL-pyrene)}_2]_4$ 。首先,由苯乙烯的原子转移自由基聚合得到溴封端的四臂星型聚苯乙烯(PSt-Br_4);随后,八羟基星型聚合物(PSt-(OH)_2)₄ 经(PSt-Br_4)与二乙醇胺的分化反应合成;接着,八臂星型-树枝状共聚物($\text{PSt-}b\text{-(PCL)}_2$)₄ 由(PSt-(OH)_2)₄ 大分子引发剂引发 PCL 的开环聚合反应制备。而含芘八臂星型-嵌段共聚物 $[\text{PSt-}b\text{-(PCL-pyrene)}_2]_4$ 是由羟基封端的 $[\text{PSt-}b\text{-(PCL)}_2]_4$ 与 1-芘丁酸通过缩合反应得到的(见图5)。八臂星型-嵌段共聚物具有与线性 PCL 不同的独特的热性能和结晶形貌。荧光分析表明当芘浓度相同时, $[\text{PSt-}b\text{-(PCL-pyrene)}_2]_4$ 的荧光强度较 1-芘丁酸并未降低,甚至有稍微增强^[5]。

磁性无机纳米材料由于具有超顺磁性,优异的表面活性,显著的磁敏、气湿敏特性和较高的导电性,引起了人们的广泛关注。但由于磁性无机纳米材料比表面能大,在水中及有机溶剂中均不易分散,限制了其应用。而聚合物在分散性、可加工性和生物相容性等方面具有巨大的优势。我们以磁性三氧化二铁纳米材料表面的高分子功能化为着眼点,利用可控聚合方式,制备了多种具有荧光性、生物相容性和环境

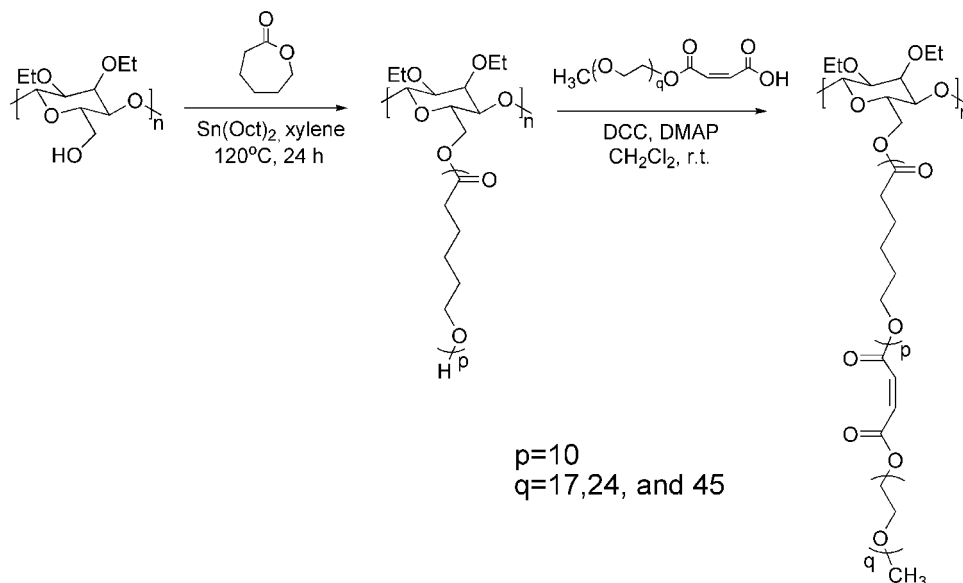
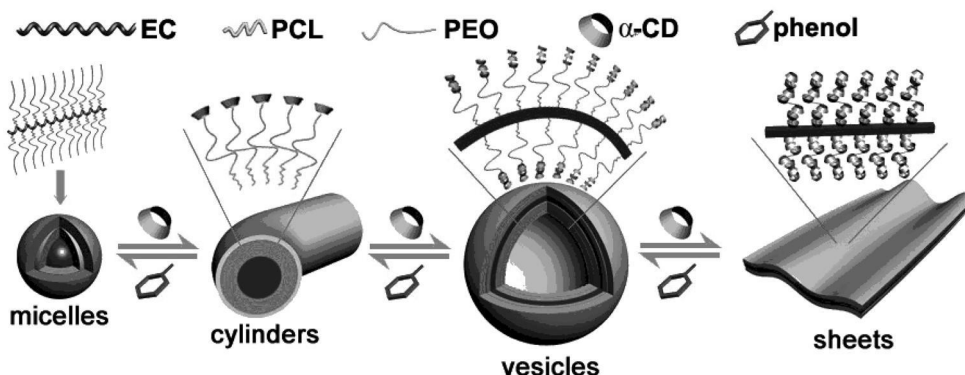
图 3 EC-g-(PCL-b-PEO)的合成路线^[4]Figure 3 Synthesis approaches of EC-g-(PCL-b-PEO)^[4]图 4 高分子的智能自调节和形貌转变示意图^[4]

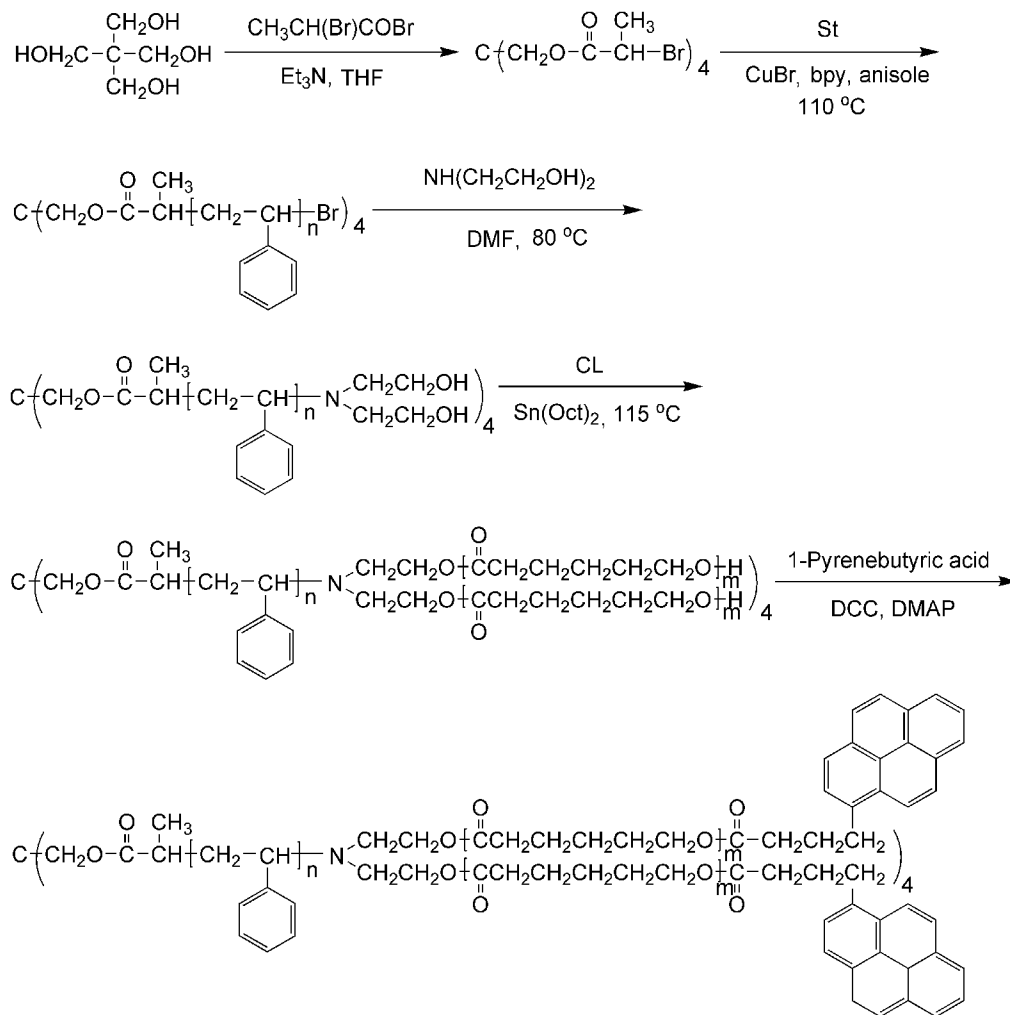
Figure 4 Schematic illustration of the dynamic supramacromolecular self-assembly transformation for a series of “living” polymer nanostructures from micelles

(zero-dimension, 0-D) to cylinders (1-D) to vesicles (3-D) to sheet superstructures (2-D)^[4]

响应性的有机无机磁性杂化纳米材料^[6]。通过共沉淀法合成了四氧化三铁纳米粒子,进行开环聚合,并利用缩合反应引入了荧光分子咪唑乙酸,合成了 $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{PCL-carbazole}$ 纳米粒子。这样的纳米粒子具有核壳结构,保持了四氧化三铁纳米粒子的超顺磁性和咪唑基团的荧光性,由于其表面是 PCL 层,因此这样的纳米粒子还拥有丰富的生物相容性,有望在靶向药物输送和荧光标记等领域中得到应用^[7]。我们还研究了氢氧化铜纳米线的 graft from^[8] 和 graft to 方式^[9] 的表面接枝改性。利用三乙胺催化酰胺化反应,在二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中将末端官能团已经转换为酰氯基的聚乙二醇接枝到经过氨丙基三甲氧基硅烷偶联剂(APTMS)预处理的氢氧化铜纳米线表面,为金属氢氧化物纳米线表面的接枝改性提供了一种通用方法^[9]。

1.3 缩合反应作为连接子化学反应将显色基团接入聚合物

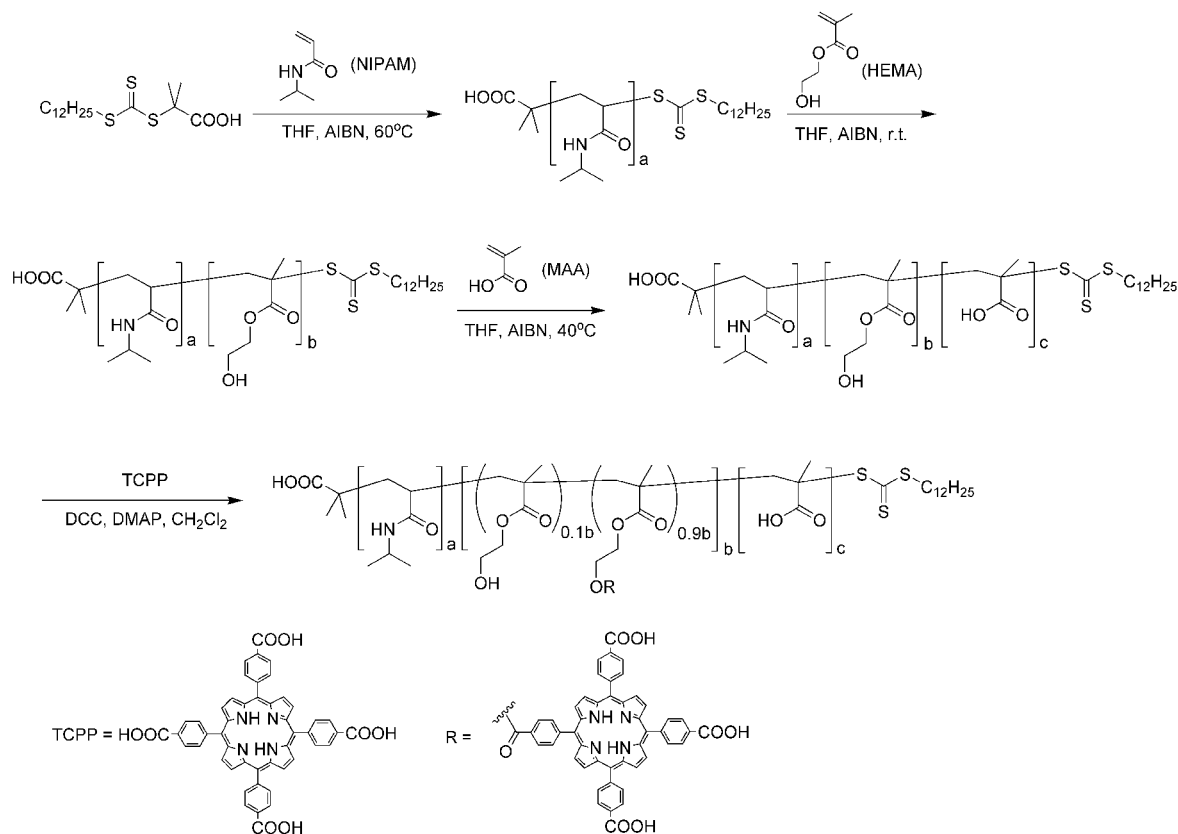
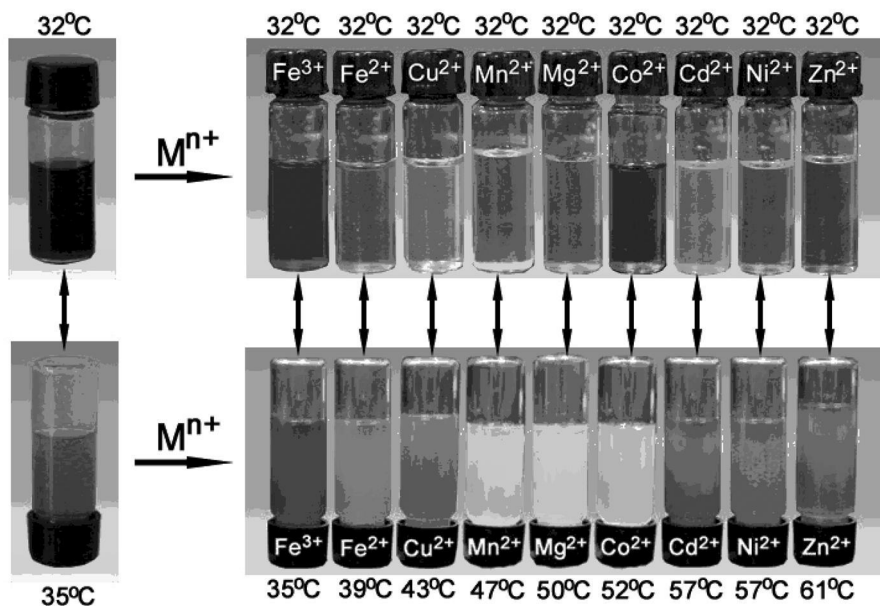
最近,我们利用序列 RAFT 聚合方法合成了一种具卟啉侧基的三嵌段共聚物,即聚异丙基丙烯酸-*b*-聚甲基丙烯酸 2-羟乙酯-*b*-聚甲基丙烯酸(PNIPAM-*b*-PHEMA-*b*-PMAA)(见图 6),卟啉显色基团是通过四羧基卟啉与聚甲基丙烯酸 2-羟乙酯缩合反应连接到聚合物上的。该共聚物在水溶液中可以形成稳定的微凝胶体系。通过添加不同的阳离子氛围,可以改变该共聚物的颜色,具有宽谱色彩调节能力;改变

图5 [PSt-*b*-(PCL-pyrene)₂]₄的合成路线^[5]Figure 5 Synthesis approaches of (PSt-*b*-(PCL-pyrene)₂)₄^[5]

温度可以使每种含不同金属离子的共聚物颜色进一步改变(见图7),形成一种类似“Twin-action”型的纳米传感器^[10]。该工作在 *Chem. Commun.* 发表后,英国皇家化学会(RSC)旗下的 *Highlights in Chemical Technology* 以“Twin-action nanosensor”为标题,以“A polymer nanosensor developed by Chinese scientists responds to both metal ions and temperature”为篇首段对此项工作进行了报道和评述(报道于3月5日发表在 *Chemistry World*,随后发表于 *Highlights in Chemical Technology* 的2010年第4期)。评述撰稿人引用了共聚物领域的著名专家,荷兰 Radboud University 的 Richard Hoogenboom 教授的评论。Hoogenboom 教授“was impressed by the ‘amazing results’”. He says he has not seen ‘any examples where with one single polymer it is possible to get such a broad colour spectrum and temperature sensing regime just by adding metal ions’”。《自然中国》(*Nature China*)也以“Sensors: A rainbow of colours”为标题做了亮点评述(Published online: 31 March 2010 | doi: 10.1038/nchina.2010.44)。这些评述充分肯定了单种共聚物进行全谱色彩调节的重要性与创新性。这项工作为多通道双响应纳米传感器的制备开创了新途径,有望应用于全谱的纳米比色阵列和超敏长程温度计阵列中进行高速多通道检测。

2 开环反应实现连接子反应

我们利用开环反应作为连接子反应将荧光基团引入嵌段共聚物连接点上。利用 RAFT 活性聚合方

图 6 带卟啉侧基的 PNIPA-*b*-PHEMA-*b*-PMAA 的合成路线^[10]Figure 6 The synthetic route of triblock copolymer PNIPA-*b*-PHEMA-*b*-PMAA bearing TCPP groups at PHEMA pendant^[10]图 7 离子和温度双响应传感器^[10]Figure 7 Simplex-stimuli-sensing thermochromic sensor in the absence of metal ions (left), and dual-sensing optical sensors simultaneously as full-spectrum colorimeter and ultra-sensitive thermometer by different metal ion response (right))^[10]

法合成制备了一系列具不同链段长度的聚苯乙烯-(马来酸酐-*g*-咔唑乙胺)-*b*-聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PS-(MAh-*g*-CEA)-*b*-PNIPAM)双亲性二嵌段共聚物,并在嵌段共聚物连接点处共价插入荧光分子咔唑乙胺(见图8)。这种在两亲嵌段共聚物连接点处共价连接荧光分子的结构是我们首先报道的。双亲性共聚物PS-(MAh-*g*-CEA)-*b*-PNIPAM在水溶液中可自组装形成核-壳胶束体结构,该胶束体可以通过温度进行胶束粒径及胶束形貌的调节与控制,核-壳胶束具有荧光性,荧光性的有无可以通过温度开关驱动,实现荧光淬灭与荧光重现,且开关可逆性与重现性良好,可以作为受温度开关驱动调控的荧光开关使用(见图9)。这项研究建立了一种通过改变温度实现聚合物荧光开关的新方法^[11]。

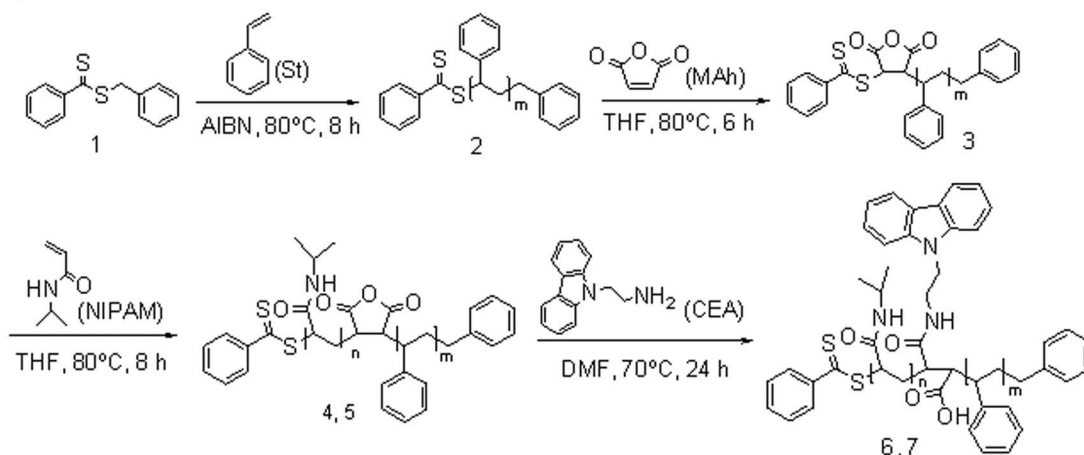


图8 中间带荧光基团的两亲嵌段共聚物合成路线^[11]

Figure 8 The synthetic route toward the fluorescent amphiphilic copolymer via RAFT process^[11]

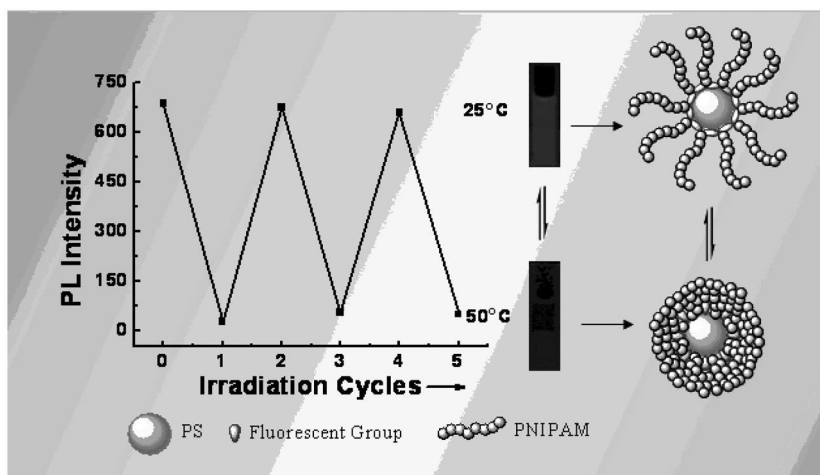


图9 温度对荧光基团在胶束中分布影响的示意图^[11]

Figure 9 Schematic representation of effect of temperature on distribution of fluorescent groups in the micelles^[11]

我们在研究纳米磁性材料固定催化剂的方法过程中,也运用开环反应作为连接子反应将 β -环糊精引入聚合物的侧基,利用这种方法得到的纳米粒子具有催化效率高、可重复使用、易于分离回收的优点。我们首先合成含有原子转移自由基聚合引发剂的磁性纳米粒子;之后在磁性粒子表面引发甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA)的聚合;再利用环氧基团开环将氨化的环糊精接到磁性粒子表面。得到的目标磁性粒子可以选择性地氧化醇类。例如对于苯甲醇可以氧化成苯甲醛,但是对于1-正辛醇却不能氧化成1-正辛醛。目标磁性粒子的催化效率与等量的自由催化剂催化效率很接近^[12]。

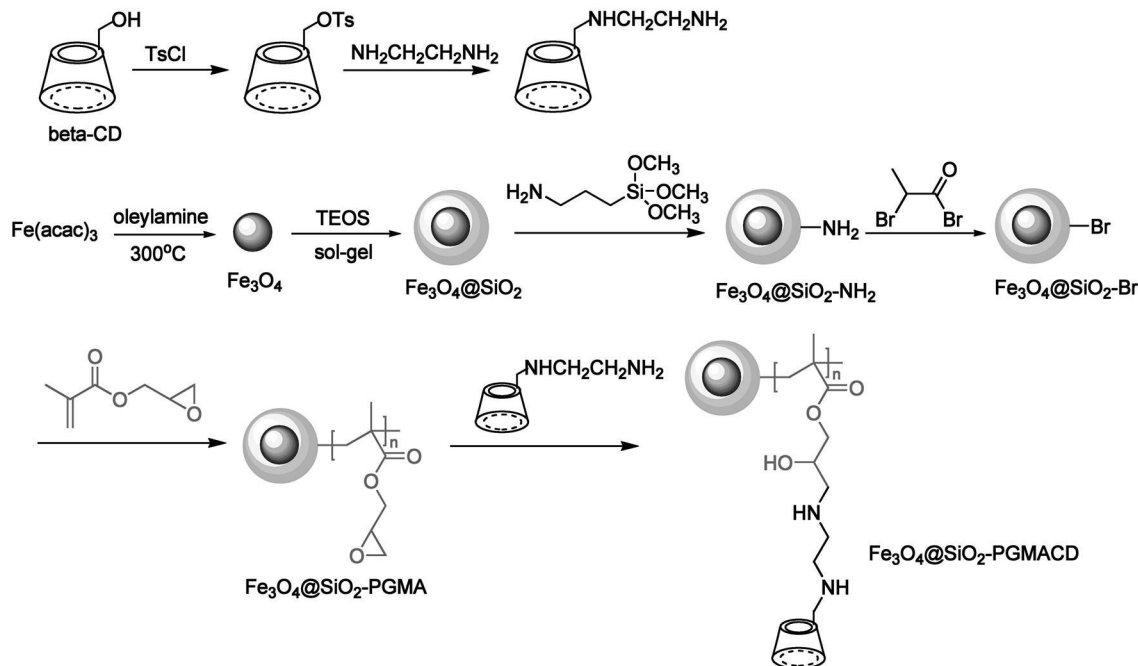
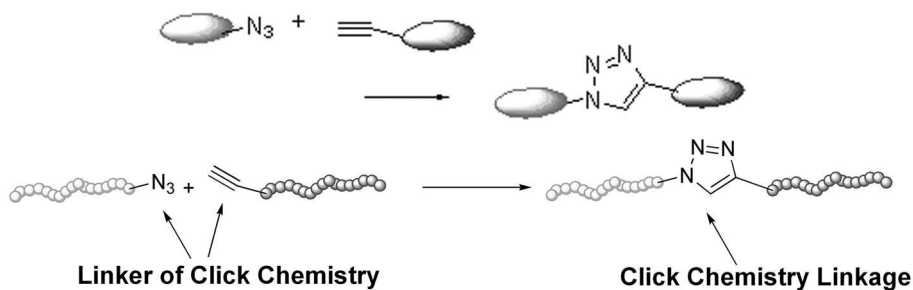
图 10 β -CD 修饰的磁性纳米粒子合成路线图^[12]Figure 10 Synthetic route for β -CD-modified Magnetic nanoparticles (MNPs)^[12]

图 11 基于点击化学的 1,3-偶极[3+2]环加成反应对于聚合物的连接模式示意图

Figure 11 Schematic representation of linker chemistry of azide-alkyne cycloaddition

3 基于点击化学的 1,3-偶极[3+2]环加成反应的连接子化学反应

近几年成为研究热点的“Click Chemistry”(点击化学)是连接子化学的一种。点击化学是 2001 年诺贝尔奖获得者 Sharpless 引入的概念^[13],是一种高效、高选择性地合成一系列复杂结构的化合物的化学方法。点击化学中研究最多、应用最多的是 Cu(I)催化的端炔基和叠氮化物生成的 1,4-二取代的 1,2,3-三唑的 Huisgen 偶极环加成反应(copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition)。原理基于一价铜可以与炔基配位,改变了碳原子上的电子云密度,提高了炔基反应活性(见图 11),可以在多种溶剂中高效连接生成稳定的五元环连接子。国内外许多科学家运用点击化学合成了多种具有特定结构功能高分子,取得了一系列令人瞩目的进展。

响应性聚合物能够感知环境的微小变化,并能产生相应的物理结构和化学性质变化,常见的外部环境条件包括温度、pH、光等,这些响应形式不仅操控起来简便,而且可以选择性地发生在生物体内。将环糊精键接到响应性的聚合物上,将得到功能性更强的链接聚合物。已有很多关于高分子链段部分嵌套环糊精的报道,嵌套环糊精后高分子链段具有亲水性,从而使得整个体系获得了核壳胶束结构,但是处于外层的环糊精由于已经嵌套了分子,所以难以再与其它功能性分子作用,从而使胶束的功能性降低。我们

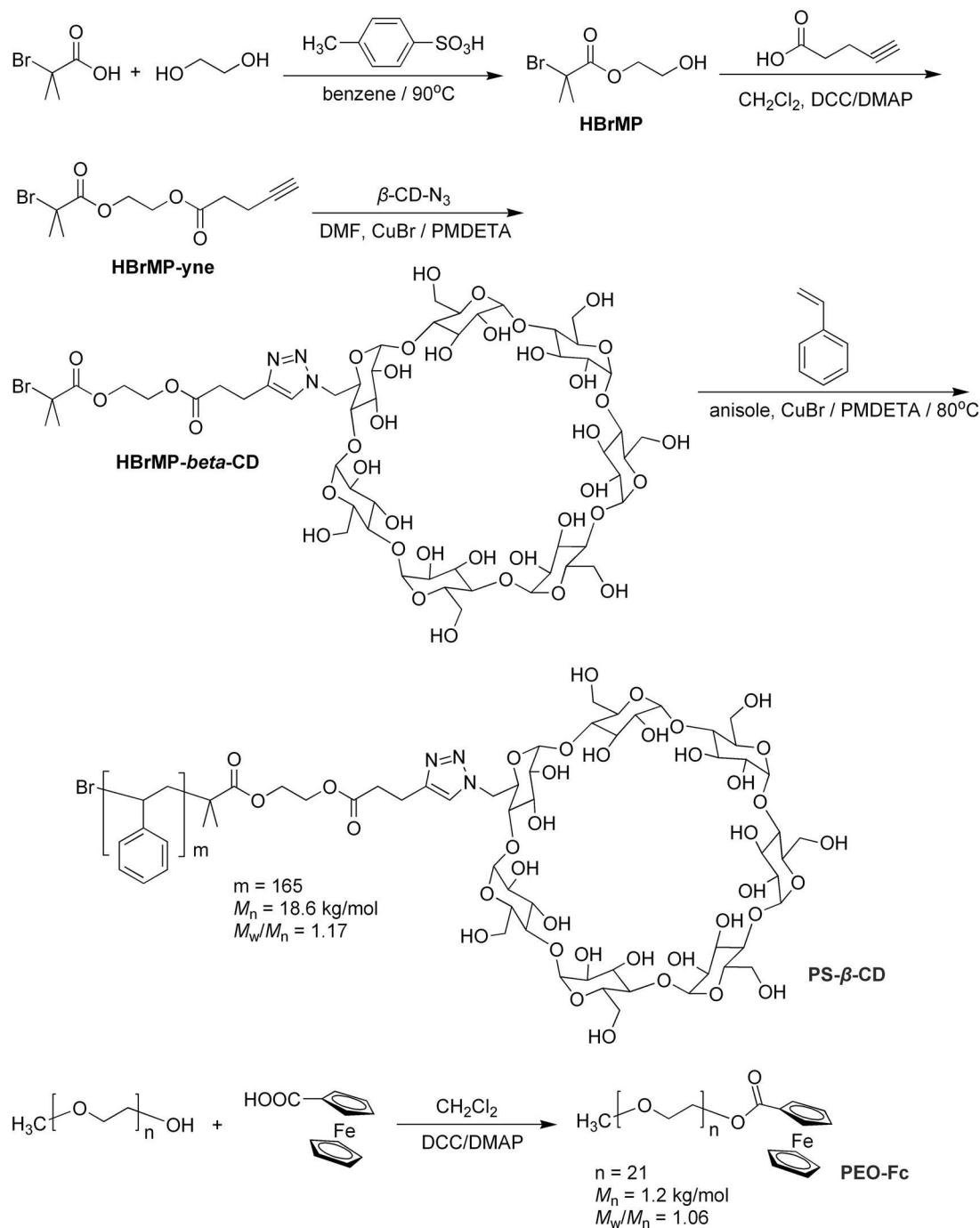
以乙基纤维素为主链,通过阳离子开环聚合的方法可控合成了梳形共聚物乙基纤维素接枝 ϵ -己内酯(EC-g-PCL),并利用点击反应将 β -环糊精键接到共聚物支链末端(见图 12)^[14],在选择性溶剂中组装可以得到共聚物组装体。此组装体可以识别丹磺酰氯、二茂铁衍生物等分子,可以作为聚合物纳米识别器。该体系是一个完全生物相容性体系;环糊精与共聚物通过共价键相连,使得组装体更具稳定性;位于组装体外层的环糊精可以进一步与其它分子包络络合,使组装体更具功能性。我们可以把 β -环糊精用其它的分子替代,比如 α 、 γ -环糊精,这样由于它们可以识别不同分子,从而形成了不同的识别体系。例如 α -环糊精可以与偶氮分子作用, β -环糊精可以与二茂铁、金刚烷分子作用, γ -环糊精可以与三环芳烃作用等等。因此。这是一种基于环糊精的聚合物纳米识别器的通用合成方法。

4 可逆的连接子构筑新型嵌段共聚物

均聚物是高分子化学领域最基本的一类分子形式,是各种线型嵌段共聚物(A-B、A-B-C、A-B-A 等)及各种拓扑学结构嵌段共聚物(如星形、梳形、环形、树枝状等)的组成基础。然而,限于简单均聚物单一的物理化学性质与结构特点,现阶段,在纳米化学、超分子化学、材料化学等领域被考虑使用的多是化学性质多样的嵌段共聚物。究其结构根本,嵌段共聚物是将不同的均聚物链通过各种化学共价键连接起来的聚合物,因此其兼具每种均聚物不同的物理化学性质,进而拥有不同于各种均聚物的新功能。我们课题组在以往十几年的研究中,对于嵌段共聚物在刺激响应性智能材料、大分子自组装与共组装、大分子结晶行为控制等方面积累了经验^[15-24],较深入理解了嵌段共聚物在溶液和体相内部分子形态与分子装配的原理。大部分两亲性二嵌段或三嵌段共聚物在溶液或体相中的行为是链段相异的,即不同的链段具有链不相容性,它们之间互不影响与互不制约,各链段之间仅依托于共价键建立简单联系。如果合成两种或两种以上不同的线形均聚物,使各线形均聚物间能够定位的发生关联,则它们的装配体在溶液或体相中的行为方式应该与嵌段共聚物相仿。嵌段共聚物各链段间的连接方式是通过固定的共价键模式,一旦拴接则无法解开,使其丧失了结构灵活性;相反,通过几种简单均聚物的定位关联性形成假嵌段共聚物,其定位连接点是可以活动的连接子,就可以提高这类大分子的活泼性和可逆性,其在大分子组装、溶液聚集形成、智能功能体应用等方面的优势将超越传统的嵌段共聚物,实现嵌段共聚物所不具备的良好可逆性调节和多次循环特性;另外,均聚物的合成方法远比共聚物合成方法简单有效,能够通过大规模的工业化生产广泛应用于实际生活与科学研究之中。江明院士最早提出了运用非嵌段共聚物构筑非共价键胶束的概念,取得了一系列创新成就^[25,26]。随后,国内外学者开展了有关研究。我们课题组也开展了利用简单均聚物完成并超越嵌段共聚物所能实现的多种化学功能的研究。

运用可逆的连接子^[27]通过简单的均聚物可以构建嵌段共聚物。分子间的相互作用多种多样,静电力(库仑力)、氢键、主客体相互作用、 π 堆积作用、电荷转移相互作用力等都是可以选择的对象。因此,这些可逆的连接子包括金属-配体非共价键力,氢键相互作用、主体-客体相互作用、 π - π 堆积相互作用、电荷转移相互作用、静电力相互作用等,这些连接子都可以作为末端力将均聚物大分子片断结合起来,建立起有效的非共价键嵌段共聚物。这些新型共聚物在溶液与体相中的各种行为,包括动态的自组装行为、可逆的聚集行为与临界态的结晶行为,都是很有意义的研究领域。

发展各类新型的响应性智能组装体一直是聚合物领域的研究重点,通过响应外界环境温度、pH 值、离子强度、光或氧化还原剂等刺激,这类响应性共聚物在溶液中的自组装行为发生变化,导致响应性链段的亲疏水性突变,从而诱导系统产生快速敏感的应答。在各种主客体相互作用中,已经发现 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)与二茂铁(ferrocene, Fc)之间具有良好的嵌套作用,二茂铁分子可以钻穿进入到环糊精疏水空腔中,并且这种嵌套作用可以受到电化学控制,当电压高于二茂铁的标准氧化还原电势时,二茂铁中心铁离子从二价变为三价,因多电荷缘故可以从环糊精内部解嵌套出来;而当施以体系相反的负电压时,二茂铁中心离子又可以被还原为二价,从而可逆地实现嵌套。利用环糊精-二茂铁这种特殊的主-客体相互作用方式,我们将非共价键嵌段共聚物、刺激响应性及自组装三者有机地结合起来,设计出新型的具有电压刺激应答功能的智能组装体,实现其在水溶液中电压响应性的可逆组装与解组装,从而

图 13 末端带有可逆连接子的均聚物合成路线^[27]Figure 13 The synthetic routes for the end-decorated homopolymer PS- β -CD and end-decorated homopolymer PEO-Fc^[27]

中性的 Fc 末端氧化为带电荷的 Fc^+ ；而 Fc^+ 由于带电的缘故，其静电屏蔽作用及亲水性均大大提高，会从 β -CD 的疏水内腔中解离出来，导致 PS- β -CD/PEO-Fc 囊泡的解组装。有趣的是，这种过程可以通过向溶液中施加一个负方向的还原电压而可逆调控，致使囊泡重新组装。在反复的正负电位刺激下，这类囊泡的组装及解组装的可逆性良好。进一步的研究还发现，施以不同强度的电压可以控制囊泡的解离速度和解离时间，从而应用在药物分子模型的缓释系统中。这类可逆的连接子构筑的囊泡有望应用于在人体内进行电化学控制的药物定点释放治疗。该研究结果在 *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 9268-9270 上发表后，《自然中国》(*Nature China*)于 2010 年 7 月在 Research Highlights 栏目中以“Electrochemistry:

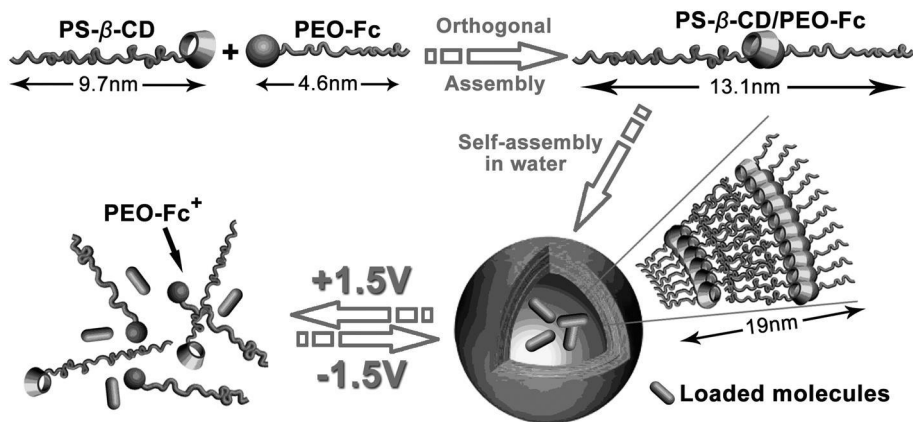


图 14 PS- β -CD/PEO-Fc 囊泡的电压响应可控组装解组装示意图^[27]

Figure 14 Schematic of the voltage-responsive controlled assembly and disassembly of PS- β -CD/PEO-Fc supramolecular vesicles^[27]

Making ends meet”为标题对此工作做了亮点报道 (Published online: 07 July 2010 | doi: 10.1038/nchem.2010.79)。德国专门评述合成方法的重要期刊 *Synfacts* 也以 “Electrical stimuli induced reversible self-assembly” 为题进行了亮点评述, 有关合成路线被推荐为一种新的合成方法 (*Synfacts*, 2010, 9, 1009)

4 展望

连接子化学作为一种切实有效的有机合成手段, 业已广泛应用于复杂的有机合成、生物分子修饰等方向, 涉及化学、生物学、材料学、医学等多门科学, 并在很多交叉领域中发挥着巨大作用。在聚合物缀合物体系、刷形共聚物中的应用尤其显示出其在合成效率与选择性上的巨大优势。但我们也应看到现阶段利用连接子化学合成聚合物缀合物、刷形共聚物上的一些不足之处。有机化学中的连接反应不胜枚举, 而近年来在聚合物缀合物体系中仅应用了较少的一部分, 一些性能优越、反应效率高、适用性广泛、选择性强的连接子仍有待开发, 近年来蓬勃发展的各种连接反应, 如天然化学连接反应 (Native Chemical Ligation Reaction)^[28]、Suzuki 偶联反应 (Suzuki Cross-Coupling Reaction)^[29]、Heck 偶联^[30] 等还少见在聚合物缀合物合成上报道。如何运用更安全、更温和、更普适的连接子化学, 以高效合成特定结构和先进功能的聚合物, 即开发新型的连接子化学, 将是今后一段时间内高分子合成方法学的发展方向之一。我们可以在合成模式选择、结构优化、反应效率、功能性拓展等多个角度、多个层面上进行创新与改进。

连接子化学的发展将促进高分子合成方法学的研究, 建立高效的合成聚合物缀合物和刷形共聚物的新方法, 为制备一系列新的先进功能高分子提供思路以及有效的技术路线和方法。所制备的材料在生物、医学、信息科学、分离、识别等领域将具有重要的应用价值。通过连接子化学的研究, 对高分子科学与化学生物学、有机合成化学的本质联系也将有更为清晰和深入的认识。总之, 连接子化学的发展不仅可以带动新的研究生长点, 丰富高分子科学、生物科学、医药学、纳米科学的内容, 具有重要科学意义, 由此制备的一系列具有先进功能的高分子材料也具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Comely A C, Gibson S E. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 1012~1032.
- [2] 闫强, 袁金颖, 康燕, 袁伟忠. *化学进展*, 2008, 20(12): 1972~1979.
- [3] Yuan W Z, Yuan J Y, Zhang F B, Xie X M, Pan C Y. *Macromolecules*, 2007, 40: 9094~9102.
- [4] Yan Q, Yuan J Y, Kang Y, Yin Y W. *Polym Chem*, 2010, 1(4): 423~425.
- [5] Yuan W Z, Yuan J Y, Zhou M, Pan C Y. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2008, 46: 2788~2798.
- [6] Zhou L L, Yuan J Y, Wei Y. *J Mater Chem*, DOI: 10.1039/C0JM02172E.

- [7] Zhou L L, Yuan J Y, Yuan W Z, Zhou M, Wu S Z, Li Z L, Xing X H. *Mater Lett*, 2009, 63; 1567~1570.
- [8] Zhou M, Yuan J Y, Yuan W, Yin Y W, Hong X Y. *Nanotechnology*, 2007, 18; 405704.
- [9] Kuang J M, Yuan J Y, Zhou M, Sui X F, Li Z L. *Mater Lett*, 2008, 62(25); 4078~4080.
- [10] Yan Q, Yuan J Y, Kang Y, Cai Z N, Zhou L L, Yin Y W. *Chem Commun*, 2010, 46; 2781~2783.
- [11] Yan Q, Yuan J Y, Yuan W Z, Zhou M, Yin Y W, Pan C Y. *Chem Commun*, 2008, (46); 6188~6190.
- [12] Kang Y, Zhou L L, Li X, Yuan J Y. *J Mater Chem*, DOI:10.1039/C0JM03513K.
- [13] Kolb H C, Finn M G, Sharpless K B. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40; 2004~2021.
- [14] Kang Y, Yuan J Y, Yan Q, Zheng L L, Zhou L L. *Polym Adv Tech*, in press.
- [15] Yuan J Y, Pan C Y, Tang B Z. *Macromolecules*, 2001, 34; 211~214.
- [16] Yuan J Y, Pan C Y. *European Polym J*, 2002, 38(8); 1565~1571.
- [17] Yuan J Y, Pan C Y. *European Polym J*, 2002, 38(10); 2069~2076.
- [18] Yuan W Z, Yuan J Y, Zhou M, Sui X F. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2006, 44; 6575~6586.
- [19] Yuan W Z, Yuan J Y, Zhang F B, Xie X M. *Biomacromolecules*, 2007, 8; 1101~1108.
- [20] Yuan W Z, Yuan J Y, Zheng S X, Hong X Y. *Polymer*, 2007, 48; 2585~2594.
- [21] Chen Y F, Zhang F B, Xie X M, Yuan J Y. *Polymer*, 2007, 48; 2755~2761.
- [22] Meng T, Gao X, Zhang J, Yuan J Y, Zhang Y Z, He J S. *Polymer*, 2009, 50; 447~454.
- [23] Yan Q, Yuan J Y, Zhang F B, Sui X F, Xie X M, Yin Y W, Wang S F, Wei Y. *Biomacromolecules*, 2009, 10; 2033~2042.
- [24] Yuan W Z, Yuan J Y, Zhou L L, Wu S Z, Hong X Y. *Polymer*, 2010, 51; 2540~2547.
- [25] Wang M, Jiang M, Ning F L, Chen D Y, Liu S Y, Duan H W. *Macromolecules*, 2002, 35(15); 5980~5989.
- [26] Chen D Y, Jiang M. *Acc Chem Res*, 2005, 38(6); 494~502.
- [27] Yan Q, Yuan J Y, Cai Z N, Xin Y, Kang Y, Yin Y W. *J Am Chem Soc*, 2010, 132; 9268~9270.
- [28] Honda R J, Nilsson B L, Raines R T. *J Am Chem Soc*, 2001, 123; 5140~5141.
- [29] Miyaura N, Yamada K, Suzuki A. *Tetrahedron Lett*, 1979, 20; 3437~3440.
- [30] Amatore C, Jutand A. *Acc Chem Res*, 2000, 33; 314~321.

The Recent Progress on Synthesis of Functional Polymers with Well-defined Structure by Linker Chemistry

YUAN Jin-ying^{*}, YAN Qiang

(*Key Lab of Organic Optoelectronic and Molecular Engineering of Ministry of Education,
Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China*)

Abstract: Linker chemistry is a kind of effective approach for polymer synthesis, which possesses high activity, high yield, high selectivity, and is sensitive to the specifically groups, fits for the link or ligation of the polymers and connect with molecules. This review introduces and summarizes our progress on synthesis of functional polymers with well-defined structure via linker chemistry. The linkages include condensation reaction, ring-opening reaction, click chemistry, and reversible linkages. Finally, a proper prospect of the development of linker chemistry has been discussed.

Key words: Linker chemistry; Polymer; Well-defined structure; Controlled polymerization; Controlled function