

# 利用可逆共价键 pH 响应性制备聚轮烷

蒋逸<sup>1</sup>, 薛洁<sup>1</sup>, 朱新远<sup>1,2</sup>, 颜德岳<sup>1</sup>

(1. 上海交通大学化学化工学院, 2. 分析测试中心, 上海 200240)

**摘要** 合成了具有可逆酰胺键的 2,4-二硝基苯甲醛封端的哑铃型聚乙二醇衍生物. 在 60 °C 时将水溶液的 pH 值调节至酸性, 哑铃型聚合物上的酰胺键发生可逆的“断开”和“生成”. 在这个可逆过程中, 溶液中的  $\alpha$ -环糊精逐步与聚乙二醇内含复合. 由于环糊精具有较强疏水作用的内部空腔, 可以与聚乙二醇形成稳定的内含结晶复合物, 在这种超分子作用下, 哑铃型聚乙二醇衍生物的分子链上会动态地穿入更多的  $\alpha$ -环糊精, 最终形成聚轮烷. 综合液体核磁共振、粉末 X 射线衍射、固体碳-13 交叉极化/魔角自旋核磁共振及差示扫描量热分析结果证明, 这种利用可逆共价键 pH 响应性制备聚轮烷的方法是可行的. 与传统的聚轮烷制备方法不同, 这种利用动态的可逆共价键制备聚轮烷的方法并不需要预先合成准(聚)轮烷.

**关键词** 环糊精; 聚乙二醇; 可逆酰胺键; pH 响应性; 聚轮烷

中图分类号 O631

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2008)12-2558-05

20 世纪 90 年代初, Harada 等<sup>[1,2]</sup>利用  $\alpha$ -环糊精和聚乙二醇衍生物合成了聚轮烷. 此后, 这种新颖的超分子结构得到了广泛的研究<sup>[3~6]</sup>. 聚轮烷是指聚合物链上被封锁住大量环状分子的超分子结构. 其中, 研究最多的环状分子是环糊精、冠醚和葫芦脲<sup>[1,4,5,7]</sup>. 聚轮烷的主要合成方法有如下两种<sup>[2,4~6]</sup>: (1) 先将环状分子与聚合物链内含复合, 然后用大端基封端. Harada 等<sup>[2]</sup>和 Wenz 等<sup>[5]</sup>分别采用 2,4-二硝基氟苯和保护后的氨基酸酯对  $\alpha$ -环糊精的内含复合物进行封端得到聚轮烷; (2) 在环状分子存在下, 将双官能度的小分子进行聚合, 必要时用足够大的基团进行封端, 形成聚轮烷. Yamaguchi 等<sup>[8]</sup>将 3,3'-二氨基联苯胺和 1,12-十二碳二醇在  $\alpha$ -环糊精的存在下聚合, 得到含  $\alpha$ -环糊精的聚轮烷. 在这两种方法中, 准(聚)轮烷的合成是必须的步骤. 近年来, 动态组合化学的迅速发展为制备聚轮烷提供了新思路<sup>[9]</sup>. 可逆共价键是动态组合化学的核心概念. 与传统的共价键不同, 可逆共价键可以在温和的条件下发生可逆的“断开”与“形成”<sup>[10]</sup>; 同时, 这种可逆共价键比非共价键更加稳定, 不容易被破坏. 例如, 由酰胺键和醛或者酮缩合形成的酰胺键, 可以在中性和碱性条件下稳定存在. 但酰胺键受到溶液 pH(pH < 4) 刺激时会发生可逆水解; 即使在固体状态下, 高温催化时酰胺键亦会发生可逆的动态交换<sup>[11,12]</sup>. 此外, 通过硼氢化钠等还原剂, 可逆酰胺键可以进一步转变成稳定的酰胺键. 因此利用可逆共价键的动态特性, 可将环状分子动态地封锁在含可逆共价键的哑铃型聚合物链上, 形成聚轮烷. 与传统的合成聚轮烷方法不同, 这种利用可逆共价键合成聚轮烷的方法, 不需要预先合成准(聚)轮烷. 本文合成了具有可逆酰胺键的 2,4-二硝基苯甲醛封端的哑铃型聚乙二醇衍生物, 利用这种动态聚合物的 pH 响应特性, 在水相中制备了基于环糊精的聚轮烷.

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

$\alpha$ -环糊精( $\alpha$ -CD), Rohm Hass 公司; 2,4-二硝基苯甲醛、叔丁醇钾, Aldrich 公司; 溴代乙酸乙酯、

收稿日期: 2008-09-17.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20574044, 50633010, 50773037)、新世纪优秀人才(批准号: NCET-06-0411)和霍英东基金(批准号: 111048)资助.

联系人简介: 朱新远, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事超分子聚合物化学、新型智能聚合物和分子凝聚态物理的研究.

E-mail: xzhu@sjfu.edu.cn

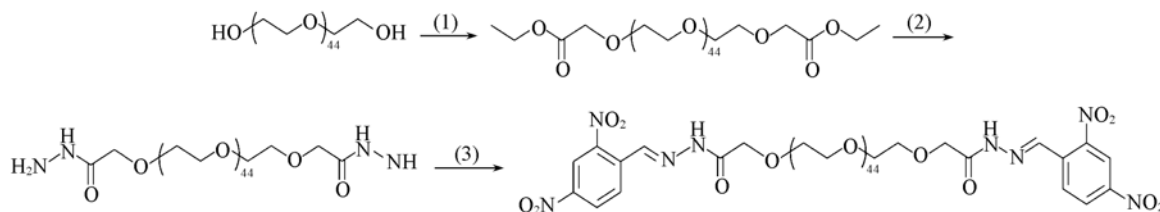
颜德岳, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 中国科学院院士, 主要从事聚合物反应动力学、高分子合成和高分子物理的研究.

E-mail: dyyan@sjfu.edu.cn

叔丁醇、水合肼(85%)、聚乙二醇 2000(PEG2k)、三氟乙酸(TFA)、甲苯、二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、无水乙醚、无水乙醇、甲醇, 上海化学试剂公司; 甲苯、无水乙醇使用前需要除水,  $\alpha$ -环糊精使用前经过重结晶, 其余均直接使用。

## 1.2 含酰肼键的哑铃型聚乙二醇衍生物(PEG2k-2DNBA)的合成

参照文献[13]方法合成含酰肼键的 2,4-二硝基苯甲醛封端的 PEG2k 衍生物(见 Scheme 1)。



Scheme 1 Synthesis routes of poly(ethylene glycol) derivatives

(1) Ethyl 2-bromoacetate, potassium *tert*-butanolate toluene solution, r. t., dropwise, 24 h; (2) hydrazine hydrate, methanol solution, r. t., 24 h; (3) 2,4-dinitrobenzaldehyde, ethanol solution, reflux, 24 h.

将 5.24 g 的 PEG2k 充分溶解在 90 mL 无水甲苯溶液中, 加入 17 mL 溶解了 1.8 g 叔丁醇钾的叔丁醇溶液, 待充分混合后, 用鼓泡法通氮气 20 min. 然后, 将 3.2 mL 的溴代乙酸乙酯逐滴滴加到溶液中, 约 30 min 滴完. 反应液在室温下搅拌 24 h 后, 过滤除去副产物; 将所得滤液浓缩, 用大量的无水乙醚沉淀. 所得产物再经至少 2 次的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解及大量无水乙醚沉淀后, 除去体系中含溴的杂质, 得到较纯的白色产物。

将 5 g PEG2k 衍生物溶于 100 mL 甲醇中, 然后缓慢加入水合肼的甲醇溶液(将 30 mL 水合肼溶于 40 mL 甲醇中). 室温下搅拌 24 h 后, 过滤, 旋转蒸发除去大部分甲醇; 将浓缩后的液体用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取. 有机层经无水硫酸镁干燥、浓缩和无水乙醚沉淀后, 即可得到末端为酰肼基的 PEG2k- $\text{OCH}_2\text{CONHNH}_2$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 3.88 (s,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ ), 3.26 ~ 3.67 (m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  of PEG), 8.90 ~ 9.0 (br,  $-\text{NHNH}_2$ ).

将末端为酰肼基的 PEG2k 衍生物 1.05 g 溶于 100 mL 无水乙醇中, 加入 0.981 g 2,4-二硝基苯甲醛. 在氮气氛围下回流 24 h 后, 停止加热. 待反应液冷却到室温, 过滤, 浓缩, 然后用大量的无水乙醚沉淀 2 次. 常温真空干燥后, 即可得到黄色的含有酰肼键的哑铃型的聚乙二醇衍生物(PEG2k-2DNBA), 共 0.61 g, 产率为 58%.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ : 8.27 ~ 8.79 [m,  $-2,4-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ ], 11.84 ~ 11.89 (d,  $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$ ), 8.35 (br,  $-\text{N}=\text{CH}-$ ), 4.12 (s,  $-\text{OCH}_2\text{CO}-$ ), 3.26 ~ 3.68 (m,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  of PEG).

## 1.3 在水相中制备聚轮烷

将 PEG2k-2DNBA 的水溶液(74 mg 溶于 10 mL 的水)和  $\alpha$ -CD 的水溶液(0.75 g 溶于 10 mL 水中)充分混合, 再将混合液平均分成两份, 在其中的一份中加入三氟乙酸, 调节溶液的 pH 至 4 左右, 在 60  $^\circ\text{C}$  下搅拌 48 h 后, 冷却至室温, 将所得溶液冷冻干燥, 得到黄色产物. 将另一份未加酸的溶液在室温下搅拌. 所得产物用去离子水、甲醇、无水乙醚洗涤数次, 洗去未复合的环糊精、聚乙二醇 2000 衍生物及三氟乙酸, 并进行 WAXD,  $^{13}\text{C CP/MAS NMR}$  及 DSC 测试。

## 1.4 在 $\text{D}_2\text{O}$ 中进行实时 $^1\text{H NMR}$ 测试

在 2 根核磁管中, 分别加入 1 mL  $\text{D}_2\text{O}$  及 7 mg PEG2k-2DNBA 和 74 mg  $\alpha$ -CD, 分别进行  $^1\text{H NMR}$  测试. 然后将其中一根核磁管加入 1 滴氘代三氟乙酸, 在 60  $^\circ\text{C}$  水中加热; 另外一根核磁管放入干燥器中常温存储. 48 h 后, 将放入水中加热的核磁管冷却至室温, 核磁管底部析出黄色沉淀物; 常温存储的核磁管中没有沉淀物析出. 分别对两根核磁管进行  $^1\text{H NMR}$  测试. 然后用针头吸出加热后的核磁管中的  $\text{D}_2\text{O}$  溶液, 在核磁管中另外加入 0.1 mol/L NaOD 溶解核磁管底部的沉淀物, 进行  $^1\text{H NMR}$  测试。

## 1.5 表征方法

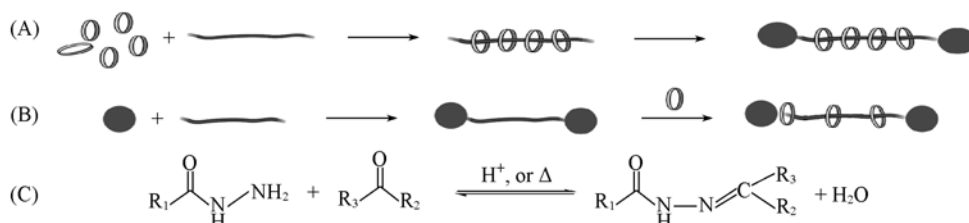
$^1\text{H NMR}$  分别以氘代二甲亚砜( $\text{DMSO-d}_6$ )、0.1 mol/L 氘代氢氧化钠(NaOD) 的氘代水溶液和氘代水( $\text{D}_2\text{O}$ ) 为溶剂, 在 Varian MERCURY Plus-400 核磁共振仪上进行测试; 粉末 X 射线衍射(WAXD)用

日本 Rigaku III D/max 2500 衍射仪进行测试; 固体碳 13 交叉极化/魔角自旋核磁共振 ( $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR) 在瑞士 Bruker AVANCE III-400M Spectrometer 上进行测试; 差示扫描量热分析 (DSC) 在美国 TA Modulated Differential Scanning Calorimetry Q2000 上测试, 采用 In 和 Zn 校准.

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成反应

虽然环糊精和聚乙二醇衍生物都极易溶于水, 但聚乙二醇衍生物与环糊精所形成的内含结晶复合物在水中溶解度极低; 如果形成的是聚轮烷, 不仅不溶于水, 而且在环糊精的有机良溶剂中 (如 *N,N*-二甲基甲酰胺) 也不溶解, 只溶解于 DMSO 和 0.1 mol/L NaOH 溶液中. 因此, 在水溶液中出现大量沉淀是聚合物和环糊精形成结晶复合物的直接证据<sup>[1,14]</sup>. 在反应初期, 所配制的两个体系均为黄色透明溶液. 加入三氟乙酸的体系在加热并搅拌一段时间后, 溶液变得浑浊; 而未加三氟乙酸并在常温搅拌的体系仍为黄色透明溶液. 因此, 可以认定, 在酸和温度的催化下, 溶液中的酰胺键处于动态的“断开”与“形成”的可逆平衡状态 (Scheme 2),  $\alpha$ -CD 可以在这个动态开关处于“开”的时刻逐步套在聚合物链上. 由于所形成的复合物在水中溶解度低, 因此体系中有沉淀物析出; 而当没有酸存在时, 酰胺键处于稳定状态, 哑铃型聚乙二醇衍生物末端的 2,4-二硝基苯阻止了  $\alpha$ -CD 的穿入, 体系中无法形成复合物, 因此溶液中没有沉淀生成. 48 h 后, 加入三氟乙酸的体系变得非常浑浊, 而另外一个体系仍然清澈透明. 此外, 将无三氟乙酸的体系在 60 °C 加热 48 h, 体系也未出现浑浊. 因此, 可以判定, 在一定温度下, 利用酰胺键的 pH 响应特性, 在水相中制备出了  $\alpha$ -CD 与哑铃型聚乙二醇衍生物的结晶复合物.



Scheme 2 Mechanism of polyrotaxane formation in water by dynamic method

(A) Conventional method; (B) dynamic method; (C) reversible formation of acylhydrazone bond.

### 2.2 表征

$\text{D}_2\text{O}$  中的实时  $^1\text{H}$  NMR 测试结果也可以证实 pH 刺激下内含结晶复合物的形成 (图 1). 由于核磁管中  $\alpha$ -CD 的浓度非常大, 因此, 在未加入氘代三氟乙酸之前,  $^1\text{H}$  NMR 图谱中归属于  $\alpha$ -CD 的 3-H, 6-H 和 5-H 及 2-H 和 4-H 的峰位明显宽化,  $\delta$  3.62 ~ 3.90 (3-H/6-H/5-H) 及  $\delta$  3.38 ~ 3.60 (2-H/4-H) 的峰互相重叠, 裂分消失, 无法准确区分; 当加入氘代三氟乙酸并加热 48 h 后, 核磁管底部析出很多黄色不溶物, 归属于  $\alpha$ -CD 的信号可以很好地区分出来. 而另外一根放置于室温下的核磁管中没有沉淀物析出, 并且其  $^1\text{H}$  NMR 图谱中没有变化. 因此, 可以认定, 在酸催化下,  $\alpha$ -CD 逐步动态地套在聚合物链上, 形成内含结晶复合物并析出, 使核磁管溶液中  $\alpha$ -CD 浓度降低, 故其  $^1\text{H}$  NMR 谱图变得清晰并可区分. 而常温储存的核磁管中因为酰胺键处于稳定状态,  $\alpha$ -CD 无法穿过哑铃型聚合物的端基, 因而核磁管中不能生成结晶复合物, 故其  $^1\text{H}$  NMR 谱图没有变化.

用 0.1 mol/L 的 NaOD 溶解核磁管底部的黄色不溶物, 其  $^1\text{H}$  NMR 图谱见图 2. 由图 2 可见,  $\delta$  7.7 ~ 8.8 处存在哑铃型聚乙二醇衍生物末端的

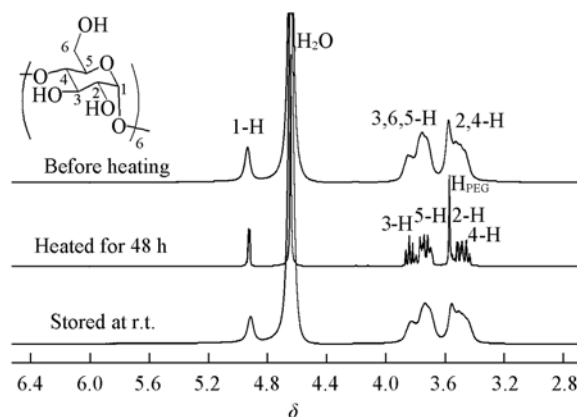


Fig. 1 Real time  $^1\text{H}$  NMR spectra in  $\text{D}_2\text{O}$

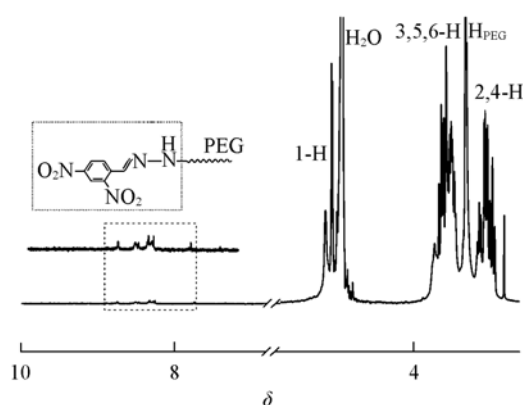


Fig. 2  $^1\text{H}$  NMR spectrum of the precipitate from NMR tube in NaOD (0.1 mol/L)

醇分子链上套上了一定数目的环糊精后, 所得聚轮烷由于不溶于水而析出. 因此, 用这种动态化学法得到的聚轮烷中, 聚乙二醇重复单元与环糊精的摩尔比高于理论值.

广角 X 射线衍射 (WAXD) 的结果进一步证实了所得产物是  $\alpha$ -CD 与聚乙二醇衍生物形成的结晶复合物. 聚乙二醇衍生物的特征结晶衍射峰位于  $19.1^\circ$  和  $23.2^\circ$  (图 3 谱线 a). 结晶的纯  $\alpha$ -环糊精为“笼状”结构, 其特征  $2\theta$  衍射峰位于  $11.6^\circ$ ,  $12.3^\circ$  和  $13.2^\circ$  处 (图 3 谱线 b); 而当  $\alpha$ -环糊精与聚乙二醇衍生物形成结晶复合物后, 其晶体堆砌类型会转变为隧道状结构, 在  $20^\circ$  处会出现明显的衍射信号<sup>[14,15]</sup>, 由图 3 谱线 c 可见, 水溶液中制备的产物有明显的隧道状衍射信号. 因此, WAXD 的结果证明, 所得产物为  $\alpha$ -CD 与哑铃型聚乙二醇衍生物的内含结晶复合物.

$^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR 也给出了所得产物是  $\alpha$ -环糊精内含结晶复合物的证据. 在纯  $\alpha$ -环糊精的谱图 (图 4 谱线 a) 中, 各个碳原子的信号有清楚的裂分, 特别是吡喃单元中的 C-1 ( $\delta$  78) 和 C-4 ( $\delta$  100) 裂分最明显. 在产物的  $^{13}\text{C}$  CP/MAS 图 (图 4 谱线 b) 中, C-1 和 C-4 峰完全消失, 并且环糊精其它碳的峰裂分消失. 这证明  $\alpha$ -环糊精的空腔被聚合物撑开, 即环糊精套在了哑铃型聚乙二醇衍生物分子链上<sup>[16]</sup>. 纯聚乙二醇衍生物在升温 and 降温曲线中分别出现明显的熔融 ( $41^\circ\text{C}$ ) 和结晶 ( $13^\circ\text{C}$ ) 峰 (图 5 谱线 a), 而在所得产物中, 哑铃型聚乙二醇衍生物的熔融峰完全消失, 其降温曲线上也不再出现冷却结晶峰 (图 5 谱线 b), 这也证明所得产物是环糊精与聚合物形成的复合物<sup>[17]</sup>.

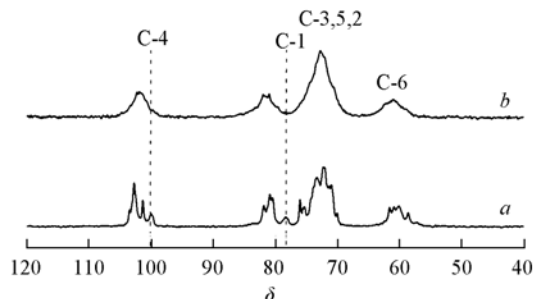


Fig. 4  $^{13}\text{C}$  CP/MAS spectra of pure  $\alpha$ -CDs (a) and polyrotaxane obtained (b)

结合上述  $^1\text{H}$  NMR, WAXD,  $^{13}\text{C}$  CP/MAS NMR 和 DSC 测试结果, 证明了利用可逆酰胺键的 pH 响

2,4-二硝基苯上的质子信号, 这证明所得沉淀物仍为大端基封端的产物. 谱中  $\alpha$ -环糊精的各个质子信号也清晰可见. 因此, 可以证实, 水相所得产物仍然保留了哑铃型聚合物末端的大基团. 通过  $^1\text{H}$  NMR 图谱中聚乙二醇骨架的特征信号 ( $\delta$  3.5) 与环糊精 1-H ( $\delta$  5.8) 信号的积分比值, 可以计算出, 有 15 个环糊精套在聚乙二醇分子链上. 即所得聚轮烷中聚乙二醇重复单元与环糊精的摩尔比为 3:1, 高于文献报道的理论值 (2:1). 根据以上结果可以推测, 一方面, 哑铃型聚乙二醇末端的大端基阻挡了更多的环糊精套入聚合物分子链上; 另一方面, 由于所得聚轮烷在水中溶解度低, 在哑铃型聚乙二

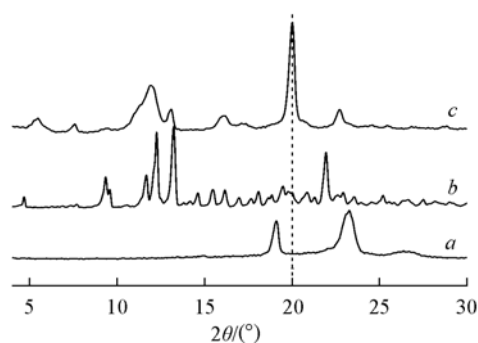


Fig. 3 WAXD proof of inclusion complex formed by PEG2k-2DNBA/ $\alpha$ -CD in water

a. Pure PEG2k-2DNBA; b. pure  $\alpha$ -CD;  
c. product obtained from water.

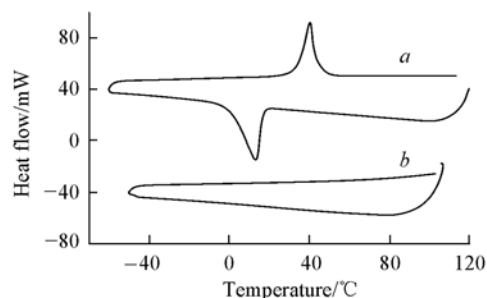


Fig. 5 DSC spectra of PEG2k-2DNBA (a) and polyrotaxane obtained (b)

应特性可以在水溶液中合成聚轮烷. 利用端基酰肼键的可逆性, 可以通过控制环糊精的加入量, 并可以改变反应时间调控聚轮烷上的环糊精数量. 这种末端带有可逆共价键的新型聚轮烷, 具有独特的动态特性, 有望在智能和自修复材料等方面得到应用.

### 参 考 文 献

- [1] Harada A., Kamachi M. . *Macromolecules*[J], 1990, **23**(10): 2821—2823
- [2] Harada A., Li J., Kamachi M. . *Nature*[J], 1992, **356**(63—67): 325—327
- [3] WANG Le-Yong(王乐勇), XI Hai-Tao(席海涛), SUN Xiao-Qiang(孙小强), *et al.* . *Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)*[J], 2001, **22**(1): 143—145
- [4] Huang F., Gibson H. W. . *Prog. Polym. Sci.* [J], 2005, **30**(10): 982—1018
- [5] Wenz G., Han B. H., Müller A. . *Chem. Rev.* [J], 2006, **106**(3): 782—817
- [6] Liu Y., Yang Y. W., Chen Y., *et al.* . *Macromolecules*[J], 2005, **38**(13): 5838—5840
- [7] HOU Zhao-Sheng(侯昭升), TAN Ye-Bang(谭业邦), WANG Cheng-Wei(王成威), *et al.* . *Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)*[J], 2005, **26**(4): 773—777
- [8] Yamaguchi I., Osakada K., Yamamoto T. . *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1996, **118**(7): 1811—1812
- [9] Rowan S. J., Cantrill S. J., Cousins G. R. L., *et al.* . *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2002, **41**(6): 899—952
- [10] Lehn J. M. . *Prog. Polym. Sci.* [J], 2005, **30**(8/9): 814—831
- [11] Nguyen R., Huc I. . *Chem. Commun.* [J], 2003, **9**(8): 942—943
- [12] Jiang Y., Wu J. L., HE L., *et al.* . *Chem. Commun.* [J], 2008, <http://www.rsc.org/publishing/journals/CC/articles.asp?doi=b816395b>
- [13] XUE Jie(薛洁). *Study on Dynamic Chemistry Between Cyclodextrins and Linear Polymers(环糊精和线形聚合物动态化学的研究)* [D], Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, School of Chemistry and Chemical Engineering, 2007
- [14] Xue J., Jia Z., Jiang X., *et al.* . *Macromolecules*[J], 2006, **39**(26): 8905—8907
- [15] He L., Huang J., Chen Y., *et al.* . *Macromolecules*[J], 2005, **38**(8): 3351—3355
- [16] Chen L., Zhu X., Yan D., *et al.* . *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2006, **45**(1): 87—90
- [17] Wan H., Chen Y., Chen L., *et al.* . *Macromolecules*[J], 2008, **41**(2): 465—470

## pH Stimulated Preparation of Polyrotaxane Based on Reversible Covalent Bond in Solution

JIANG Yi<sup>1</sup>, XUE Jie<sup>1</sup>, ZHU Xin-Yuan<sup>1,2\*</sup>, YAN De-Yue<sup>1\*</sup>

(1. *School of Chemistry and Chemical Engineering*, 2. *Instrumental Analysis Center*, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

**Abstract** A novel method to prepare polyrotaxane in solution by  $\alpha$ -cyclodextrins and dumbbell-like poly(ethylene glycol) derivative with reversible acylhydrazone bond and big end stopper (2',4-dinitrophenyl) is described. Stimulated by the pH change to acidic in water at 60 °C, the reversible acylhydrazone bond could undergo reversible hydrolysis. During this process,  $\alpha$ -cyclodextrins can pass through the dynamic reversible bond and thread onto the polymer chain. Because of the relative strong supramolecular interactions between  $\alpha$ -cyclodextrins and ethylene glycol units in water, more and more  $\alpha$ -cyclodextrins thread onto the polymer chain, leading to the formation of polyrotaxane. Through the combination of <sup>1</sup>H NMR, wide-angle X-ray diffraction, <sup>13</sup>C CP/MAS NMR and differential scanning calorimetric tests, the formation of polyrotaxane prepared by dynamic method is confirmed. Differing from the traditional routes, the preparation of pseudo(poly)rotaxane is no longer a prerequisite to construct polyrotaxane in this dynamic method. The novel polyrotaxane with reversible covalent bond, which has its inherent dynamic property, has potential use in smart materials and self-healing materials.

**Keywords**  $\alpha$ -Cyclodextrin; Poly(ethylene glycol); Reversible acylhydrazone bond; pH responsive; Polyrotaxane (Ed.: W, Z)