

含有四苯乙烯与苯丙氨酸二肽的凝胶因子: 凝胶形成与荧光可逆调控

孙飞, 张关心, 张德清*

中国科学院化学研究所有机固体重点实验室, 北京 100190

* 联系人, E-mail: dqzhang@iccas.ac.cn

2012-04-18 收稿, 2012-05-17 接受

国家自然科学基金委员会创新研究群体科学基金(21021091)、国家自然科学基金(50973120)和国家重点基础研究发展计划(2011CB808401)资助

摘要 设计合成了含有四苯乙烯和苯丙氨酸二肽的凝胶因子 **1**, 在溶于水 and 有机溶剂的混合溶液时不显示荧光, 但形成凝胶后荧光显著增强, 且其荧光可以通过“凝胶-溶液”的可逆相转变进行调控. 利用荧光光谱、扫描电子显微镜、激光扫描共聚焦显微镜及 X 射线衍射等方式, 研究了凝胶的结构和性质.

关键词

四苯乙烯
苯丙氨酸二肽
凝胶
聚集诱导发光

近年来, 人们发现有些小分子化合物能在很低的溶液浓度下(质量分数一般低于 5%), 通过分子间的弱相互作用力, 如氢键作用、范德华力、 π - π 堆积及疏水作用等, 自发地组装成有序的三维结构, 进而使整个体系凝胶化, 这类化合物称为凝胶因子^[1,2]. 常见的凝胶因子有甾体类衍生物^[3-5], 酰胺、脲类衍生物^[6-9], 核苷碱基类衍生物^[10], 糖类衍生物^[11-13], 氨基酸、多肽类化合物^[14-22], 苯撑乙烯类衍生物^[23-25], 树枝状分子^[26-29]等. 若凝胶因子在有机溶剂中形成凝胶则称为有机凝胶, 在水中形成凝胶即为水凝胶. 目前为止, 人们利用各类凝胶因子制备了多种响应或功能的智能凝胶, 但通过形成凝胶来调控体系荧光的研究并不多见^[9,23,29-32]. 本文利用四苯乙烯的聚集诱导发光性质 (aggregation-induced emission, AIE)^[33-35], 将凝胶基团苯丙氨酸二肽与四苯乙烯基团连接起来, 制备了凝胶因子 **1**. 化合物 **1** 的溶液几乎没有荧光, 但形成凝胶后荧光却显著增强.

1 实验

1.1 试剂与仪器

二苯甲酮 **2** 购自 Alfa Aesar 公司, 苯丙氨酸二肽

6 购自吉尔生化(上海)有限公司, 化合物 **3** 和 **4** 按照文献[29]方法合成.

¹H NMR 和 ¹³C NMR 使用 Bruker Avance 400 MHz 测定; 高分辨质谱 (HR-SIMS) 由 Bruker Apex II FT-ICRMS 测定; 荧光光谱 (Fluorescence spectrum) 使用 Hitachi F-4500 荧光光谱仪测定; 扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 图像使用 Hitachi S-4800 冷场发射扫描电子显微镜测试; 激光扫描共聚焦图像 (confocal laser scanning microscope, CLSM) 由 Olympus FV-1000 光谱仪测定; X 射线衍射(X-ray diffraction, XRD)采用 Rigaku D/max2500 粉末衍射仪测定.

1.2 合成路线与方法

化合物 **5**: 氮气保护下, 将化合物 **4** (410 mg, 1.08 mmol)、溴乙酸乙酯 (0.6 mL, 5.4 mmol) 及 K₂CO₃ (1.5 g, 10.9 mmol) 溶于 25 mL 无水 CH₃CN, 加热回流 8 h. 反应完毕后, 加入 20 mL 二次水, 以 CH₂Cl₂ 萃取, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤旋干得浅黄色油状物, 将其溶于 6.4 mL CH₃OH 和 0.8 mL H₂O 的混合溶液中, 加入 KOH (300 mg, 5.4 mmol), 加热回流

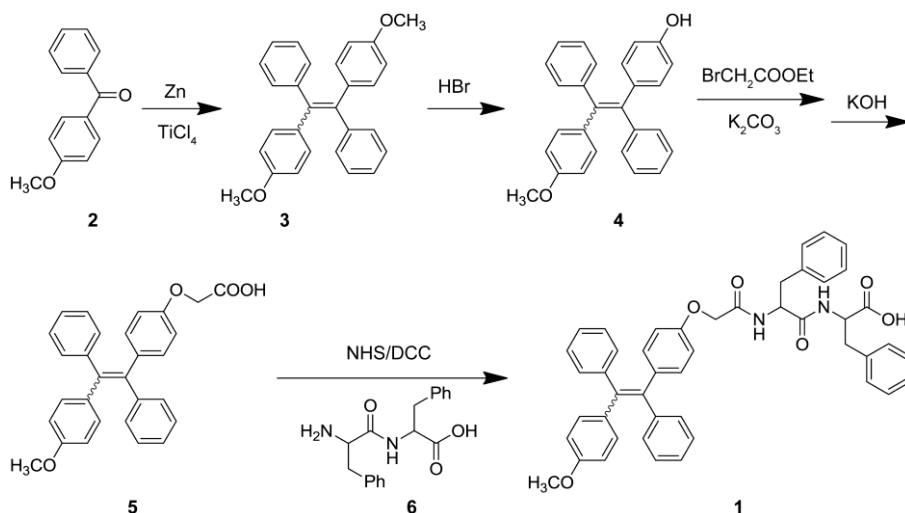


图 1 化合物 1 的合成路线

4 h. 反应完毕后, 冷却至室温, 旋干溶剂, 加入 20 mL 水, 有大量不溶物, 再滴加 3 mol/L HCl (aq) 至全部溶解 (pH 1), 以 CH_2Cl_2 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤旋干, 残留物以硅胶柱层析, 淋洗液用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (200/1, *V/V*), 收集纯品后旋干溶剂, 得浅黄色固体化合物 **5** (340 mg, 72%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20~6.85 (14H, m), 6.75~6.55 (4H, m), 4.62 (2H, s), 3.74 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 158.2, 155.8, 144.1, 140.4, 139.4, 136.3, 132.8, 132.6, 131.5, 127.8, 127.7, 126.4, 114.0, 113.9, 133.3, 133.2, 64.9, 55.2; HR-MS (SIMS, 负电荷模式): $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{O}_4$ [$\text{M}-\text{H}^+$] (*m/z*): 计算值 435.1596; 实验值: 435.1604.

化合物 **1**: 将化合物 **5** (227 mg, 0.52 mmol) 和 NHS (60 mg, 0.52 mmol) 溶于 10 mL CH_2Cl_2 , 再加入 DCC (113 mg, 0.55 mmol), 室温搅拌 2 h, 滤去沉淀并旋干溶剂, 留下残留固体. 将苯丙氨酸二肽 **6** (63 mg, 0.52 mmol)、 NaHCO_3 (88 mg, 1.05 mmol) 溶于 5 mL H_2O 中, 再将之前的残留固体溶于 5 mL 丙酮并加入到该溶液中, 室温搅拌过夜. 反应完毕后, 加入 3 mol/L HCl (aq) 至 pH 3, 以 CH_2Cl_2 萃取, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤旋干, 残留固体以硅胶柱层析, 淋洗液用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (100/1, *V/V*), 收集纯品后旋干溶剂, 得浅黄色固体化合物 **1** (210 mg, 55%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25~7.20 (3H, m), 7.18~7.07 (10H, m), 7.06~6.97 (7H, m), 6.96~6.86 (3H, m), 6.70~6.60 (2H, m), 6.60~6.50 (2H, m), 6.43~6.37 (1H, m), 4.80~4.68 (2H, m), 4.35~4.25 (2H, m), 3.75~3.65 (3H, m), 3.16~3.06 (2H, m), 3.05~2.96 (2H, m); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 170.3, 168.9, 158.2,

155.3, 132.9, 132.6, 131.5, 129.5, 129.4, 128.9, 128.6, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.5, 114.1, 114.0, 113.3, 113.2, 66.9, 55.2, 53.7, 53.4, 37.7, 37.5; HR-MS (SIMS): $\text{C}_{47}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M}-\text{H}^+$] (*m/z*): 计算值 729.2965; 实验值: 729.2976.

2 结果与讨论

2.1 凝胶的形成

我们对化合物 **1** 进行了成胶测试. 制备凝胶的一般方法是: 在一支小试管中加入一定量的凝胶因子和溶剂, 加热或超声至凝胶因子完全溶解, 然后缓慢冷却并静置一段时间, 若小试管倒置或平放时不流动, 即形成凝胶, 否则未形成凝胶. 根据文献[14~16], 苯丙氨酸二肽是一个很好的凝胶基团, 可以在合适的条件下形成水凝胶. 但是我们发现, 化合物 **1** 在纯水相中溶解度很差, 加入 NaOH (aq) 或 HCl (aq) 调节 pH 也不能使化合物 **1** 全溶, 于是我们采用水和有机溶剂的混合溶剂进行实验, 其中有机溶剂能与水互溶, 主要为 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, CH_3OH , CH_3CN , THF 和 CH_3COCH_3 , 测试结果见表 1.

表 1 化合物 **1** 在不同混合溶剂中的成胶情况

混合溶剂 (1/1, <i>V/V</i>)	实验结果
$\text{H}_2\text{O}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	成胶
$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}$	成胶
$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COCH}_3$	成胶
$\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$	未成胶
$\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$	未成胶

以 $\text{H}_2\text{O} / \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (1/1, V/V) 为例, 在小试管中配制 6.0 mg/mL 的化合物 **1** 的悬浮液, 滴加 0.5 mol/L NaOH (aq) 至完全溶解 (pH 约为 12), 再缓慢滴加 1.0 mol/L HCl (aq) 至略微出现浑浊 (pH 约为 7.5), 加热澄清后缓慢冷却并静置一段时间, 即形成透明凝胶. 改变成胶浓度及 pH 进行成胶实验, 发现临界成胶浓度为 4.0 mg/mL, 临界 pH 为 7.5. 图 2 (a) 显示了化合物 **1** 分别在溶液和凝胶状态下的照片.

2.2 凝胶的结构表征

我们对化合物 **1** 的凝胶进行冷冻干燥后, 制备了其干胶, 为蓬松的浅黄色粉末, 喷金后在扫描电子显微镜 (scanning electron microscope, SEM) 下观测其形貌. 如图 3 (a) 和 (b), SEM 图显示干胶为均匀的三维网状结构, 网状结构由几十平方微米大小的薄片相互交织而成. 同时, 我们也观测了干胶的激光扫描共聚焦图像 (confocal laser scanning microscope, CLSM), 见图 3 (c), 显示干胶在紫外光激发下为强荧光发射, 与下面的紫外光照和荧光光谱实验结论一致.

图 4 (a) 为干胶的 X 射线衍射图, 在 $2\theta = 1.92^\circ$ 处有一个衍射峰, 其对应的 d 值为 4.61 nm. 而凝胶因子 **1** 的分子长度约为 2.36 nm, 表明该 d 值对应于相互作用的双分子长度. 化合物 **1** 具有疏水的四苯乙烯基团和亲水的苯丙氨酸二肽, 因而相邻分子之间的四苯乙烯基团可能因疏水作用和 π - π 堆积而处于“内部”, 苯丙氨酸二肽可能因亲水性和分子间肽键的氢键作用而排列于“外围”, 当足够多的分子相互作用后, 即形成微纳纤维自组装结构, 并继续相互缠结而形成凝胶, 见图 4 (b). 在形成凝胶的过程中, 四苯乙烯单元发生的聚集, 体系的荧光也随之变强.

2.3 凝胶的荧光性质

我们研究了化合物 **1** 分别在溶液和凝胶状态下

的荧光性质 (图 2(b)), 在紫外光激发下, 溶液态几乎没有荧光, 而形成凝胶后发射明亮的蓝色荧光. 图 5 为化合物 **1** 分别在溶液和凝胶状态下的荧光光谱, 溶液时没有明显的荧光信号 (虚线), 而形成凝胶后有很强的荧光发射峰 (实线), 在峰值 455 nm 处荧光增强了约 80 倍. 这个荧光发射峰, 来自于四苯乙烯基团. 这是因为, 四苯乙烯具有聚集诱导发光性质 (aggregation-induced emission, AIE). 在溶液态时, 四苯乙烯中苯环与双键相连的单键可以自由旋转, 化合物受激发后将以非辐射跃迁的形式回到基态, 因而不表现荧光. 但在聚集态 (包括聚集体、晶态、凝胶态) 时, 这种单键旋转和分子振动将受到抑制, 分子受激发后将以辐射光子的形式跃迁回基态, 即显示为强荧光^[33~35].

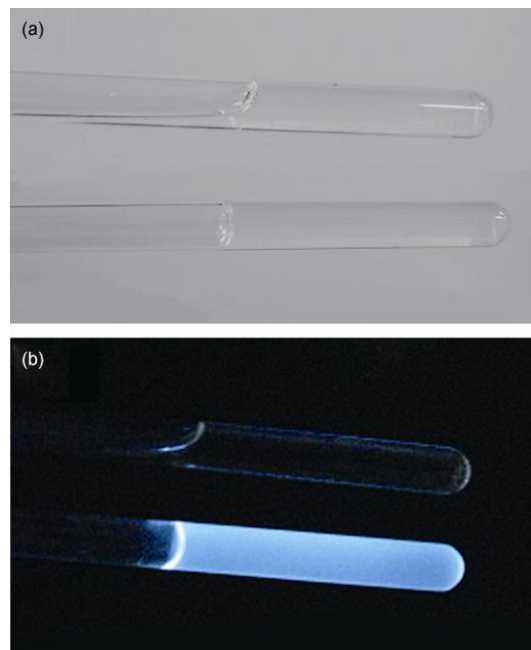


图 2 化合物 **1** 分别在溶液和凝胶状态下的照片(a)和受紫外光照的照片(b)

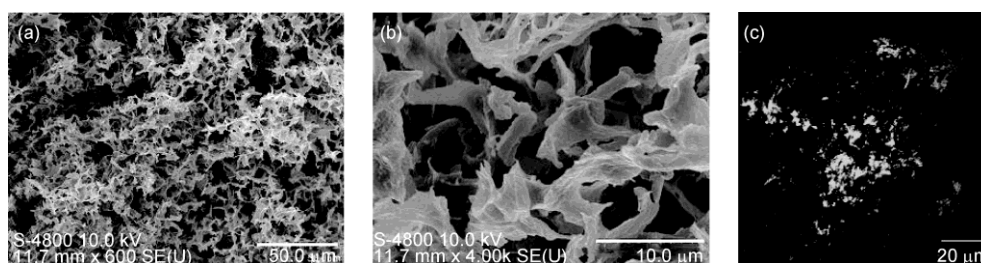


图 3 (a) 化合物 **1** 的干胶的 SEM 图; (b) 为 (a) 的放大图; (c) 化合物 **1** 的干胶的 CLSM 图 (激发波长为 375 nm)

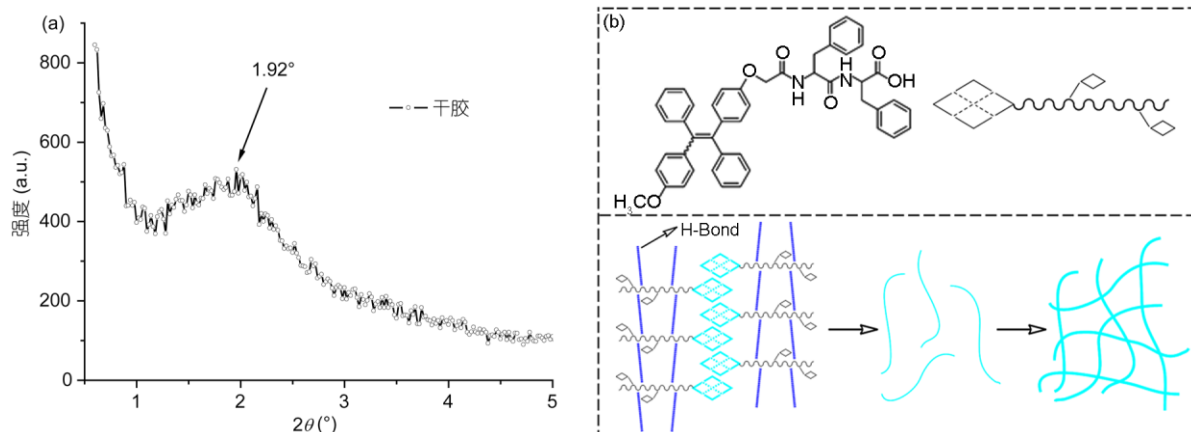


图4 化合物1的干胶的XRD图(a)和化合物1的凝胶形成机理示意图(b)

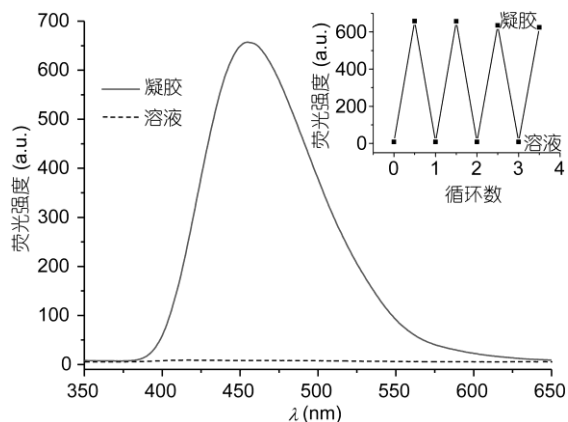


图5 化合物1分别在溶液和凝胶状态下的荧光光谱图
插图为荧光强度随溶液态和凝胶态转化的可逆变化, 激发波长为340 nm, 成胶浓度为6.0 mg/mL, pH为7.5

分子凝胶的一个普遍性质是加热时凝胶被破坏, 融化而变回溶液状态, 所需的最低温度即为凝胶的

相转变温度 T_g , 当溶液继续冷却后能重新形成凝胶. 对于浓度为6.0 mg/mL的化合物1, 在 H_2O/C_2H_5OH (1/1, V/V , pH 7.5) 中形成的凝胶时, $T_g = 37.8^\circ C$. 通过加热和冷却, 可以实现化合物1在“凝胶-溶液”之间的转化; 同时体系的荧光发生明显的变化, 由溶液转化为凝胶时体系的荧光增强, 而由凝胶转化为溶液时体系的荧光减弱, 见图5右上角插图. 因此, 可以通过加热和冷却过程, 可逆调控体系的荧光.

3 结论

设计合成了含四苯乙烯和苯丙氨酸二肽的凝胶因子1, 在水和某些有机溶剂的混合溶剂中可以形成小分子凝胶, 如 H_2O/C_2H_5OH (1/1, V/V , pH 7.5). 由于四苯乙烯基团的聚集诱导发光效应, 凝胶因子1在溶液态时基本没有荧光, 但是形成凝胶后荧光却显著增强, 且该凝胶具有良好的热可逆性, 通过“凝胶-溶液”相转变, 实现了荧光的可逆调控.

参考文献

- 1 Terech P, Weiss R G. Low molecular mass gelators of organic liquids and the properties of their gels. *Chem Rev*, 1997, 97: 3133–3160
- 2 Yang X Y, Zhang G X, Zhang D Q. Stimuli responsive gels based on low molecular weight gelators. *J Mater Chem*, 2012, 22: 38–50
- 3 Žinić M, Vögtle F, Fages F. Cholesterol-based gelators. *Top Curr Chem*, 2005, 256: 39–76
- 4 Wang C, Chen Q, Sun F, et al. Multistimuli responsive organogels based on a new gelator featuring tetrathiafulvalene and azobenzene groups: Reversible tuning of the gel-sol transition by redox reactions and light irradiation. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 3092–3096
- 5 Chen Q, Zhang D Q, Zhang G X, et al. New cholesterol-based gelators with maleimide unit and the relevant michael adducts: Chemoresponsive organogels. *Langumir*, 2009, 25: 11436–11441
- 6 Fages F, Vögtle F, Žinić M. Systematic design of amide- and urea-type gelators with tailored properties. *Top Curr Chem*, 2005, 256: 77–131
- 7 Wang C, Zhang D Q, Zhu D B. A low-molecular-mass gelator with an electroactive tetrathiafulvalene group: Tuning the gel formation by charge-transfer interaction and oxidation. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 16372–16373

- 8 Yang X Y, Zhang G X, Zhang D Q, et al. A new ex-TTF-based organogelator: Formation of organogels and tuning with fullerene. *Langmuir*, 2010, 26: 11720–11725
- 9 Wang M, Zhang D Q, Zhang G X, et al. Fluorescence enhancement upon gelation and thermally-driven fluorescence switches based on tetraphenylsilole-based organic gelators. *Chem Phys Lett*, 2009, 475: 64–67
- 10 Araki K, Yoshikawa I. Nucleobase-containing gelators. *Top Curr Chem*, 2005, 256: 133–165
- 11 Gronwald O, Shinkai S. Sugar-integrated gelators of organic solvents. *Chem Eur J*, 2001, 7: 4328–4334
- 12 Jung J H, Shinkai S, Shimizu T. Preparation of mesoscale and macroscale silica nanotubes using a sugar-appended azonaphthol gelator assembly. *Nano Lett*, 2002, 2: 17–20
- 13 Kobayashi H, Friggeri A, Koumoto K, et al. Molecular design of “super” hydrogelators: Understanding the gelation process of azobenzene-based sugar derivatives in water. *Org Lett*, 2002, 4: 1423–1426
- 14 Smith A M, Williams R J, Tang C, et al. Fmoc-diphenylalanine self assembles to a hydrogel via a novel architecture based on π - π interlocked β -sheets. *Adv Mater*, 2008, 20: 37–41
- 15 Li X M, Li J Y, Gao Y, et al. Molecular nanofibers of olsalazine form supramolecular hydrogels for reductive release of an anti-inflammatory agent. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 17707–17709
- 16 Yang Z M, Liang G L, Xu B. Enzymatic hydrogelation of small molecules. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 315–326
- 17 Yang Z M, Liang G L, Ma M L, et al. Conjugates of naphthalene and dipeptides produce molecular hydrogelators with high efficiency of hydrogelation and superhelical nanofibers. *J Mater Chem*, 2007, 17: 850–854
- 18 Gao P, Zhan C L, Liu L Z, et al. Inter- and intra-molecular H-bonds induced different nanostructures from a multi-H-bonding (MHB) amphiphile: Nanofibers and nanodisks. *Chem Commun*, 2004, 1174–1175
- 19 Zhan C L, Gao P, Liu M H. Self-assembled helical spherical-nanotubes from an L-glutamic acid based bolaamphiphilic low molecular mass organogelator. *Chem Commun*, 2005, 462–464
- 20 Gao P, Zhan C L, Liu M H. Controlled synthesis of double- and multiwall silver nanotubes with template organogel from a bolaamphiphile. *Langmuir*, 2006, 22: 775–779
- 21 Jayawarna V, Ali M, Jowitt T A, et al. Nanostructured hydrogels for three-dimensional cell culture through self-assembly of fluorenylmethoxycarbonyl-dipeptides. *Adv Mater*, 2006, 18: 611–614
- 22 Telodano S, Williams R J, Jayawarna V, et al. Enzyme-triggered self-assembly of peptide hydrogels via reversed hydrolysis. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 1070–1071
- 23 Ajayaghosh A, George S J. First phenylenevinylene based organogels: Self-assembled nanostructures via cooperative hydrogen bonding and π -stacking. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5148–5149
- 24 Ajayaghosh A, Varghese R, Praveen V K, et al. Evolution of nano- to micro-sized spherical assemblies of a short oligo(*p*-phenyleneethynylene) into superstructured organogels. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 3261–3264
- 25 Babu S S, Praveen V K, Prasanthkumar S, et al. Self-assembly of oligo(*para*-phenylenevinylene)s through arene-perfluoroarene interactions: π gels with longitudinally controlled fiber growth and supramolecular exciplex-mediated enhanced emission. *Chem Eur J*, 2008, 14: 9577–9584
- 26 Hirst A R, Smith D K. Dendritic gelators. *Top Curr Chem*, 2005, 256: 237–273
- 27 Yang X Y, Zhang G X, Zhang D Q, et al. Self-assembly of a dendron-attached tetrathiafulvalene: Gel formation and modulation in the presence of chloranil and metal ions. *Small*, 2012, 8: 578–584
- 28 Chen Q, Feng Y, Zhang D Q, et al. Light-triggered self-assembly of a spiropyran-functionalized dendron into nano-/micrometer-sized particles and photoresponsive organogel with switchable fluorescence. *Adv Funct Mater*, 2010, 20: 36–42
- 29 Chen Q, Zhang D Q, Zhang G X, et al. Multicolor tunable emission from organogels containing tetraphenylethene, perylenediimide, and spiropyran derivatives. *Adv Funct Mater*, 2010, 20: 3244–3251
- 30 Manna S, Saha A, Nandi A K. A two component thermoreversible hydrogel of riboflavin and melamine: Enhancement of photoluminescence in the gel form. *Chem Commun*, 2006, 4285–4287
- 31 Saha A, Manna S, Nandi A K. Temperature and pH sensitive photoluminescence of riboflavin-methyl cellulose hydrogel: Towards AND molecular logic gate behaviour. *Soft Matter*, 2009, 5: 3992–3996
- 32 An B K, Lee D S, Lee J S, et al. Strongly fluorescent organogel system comprising fibrillar self-assembly of a trifluoromethyl-based cyanostilbene derivative. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 10232–10233
- 33 Hong Y N, Lam J W Y, Tang B Z. Aggregation-induced emission. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 5361–5388
- 34 Wang M, Zhang G X, Zhang D Q, et al. Fluorescent bio/chemosensors based on silole and tetraphenylethene luminogens with aggregation-induced emission feature. *J Mater Chem*, 2010, 20: 1858–1867
- 35 Sun F, Zhang G X, Zhang D Q, et al. Aqueous fluorescence turn-on sensor for Zn^{2+} with a tetraphenylethylene compound. *Org Lett*, 2011, 13: 6378–6381