



拓扑结构高分子的高效“点击”合成

陈忠春^{①②}, 唐建斌^②, 申有青^{②*}, 王新平^{①*}

① 浙江理工大学化学系, 杭州 310018

② 化学工程联合国家重点实验室; 浙江大学生物纳米工程中心 化学工程与生物工程学系, 杭州 310027

通讯作者, E-mail: shenyq@zju.edu.cn; wxinping@yahoo.com

收稿日期: 2010-10-25; 接受日期: 2010-11-15

doi: 10.1360/032010-759

摘要 树枝状、梳形、超枝化、星形、及 H 形等支链结构和环形、多环形等结构的拓扑高分子具有不同于直链结构高分子的独特性能, 是一类在材料改性、纳米科技和生物医药等领域有着重要应用前景的新型功能性聚合物材料, 日益受到人们的重视, 但其复杂的结构导致它们的合成非常繁琐并因此束缚其实际应用. 具有定量、快速、高效和高选择性、反应条件温和、产物单一、易于分离等特点的点击反应(click reaction)的应用极大地推动了拓扑结构高分子合成方法的发展. 本文就炔/叠氮 1,3-偶极环加成反应(CuAAC)、硫醇-烯/炔、胺-丙烯酸酯、Diels-Alder 环加成等点击反应应用于树枝状、超枝化、环形、星型等拓扑结构高分子的合成做一简要介绍, 并提出了进一步的研究方向.

关键词

拓扑结构高分子
树枝状大分子
点击反应
高效合成

1 引言

拓扑高分子主要包括支链结构(如树枝状、梳形、超枝化、星形、及 H 形等)和环形、多环形结构以及它们的杂化结构(如蝌蚪形、索烃形、轮烷形、结节形等)等大分子^[1, 2]. 拓扑高分子具有显著不同于线形高分子的独特性质和应用^[3-5]. 例如: 球形结构的超枝化、树枝状和星形大分子相对于线形大分子具有更高的聚合单元密度, 在溶液中有超低的黏度, 并且具有大量的端基可以利用. 星形嵌段聚合物比线形聚合物表现出更强的黏弹性并在特定的溶剂条件下能够形成复杂的自组装形貌^[6]. 线形聚合物可以通过“蛇行”的方式通过肾小球的纳米孔而环形聚合物难以采用此方式通过纳米孔, 因而分子量大于肾排泄阈值的环状聚合物的血液保留时间和生物利用度都比线形聚合物大得多, 能更有效地在肿瘤部位富集^[7-9]. 环形结构聚合物的特性黏度比相应线形聚合物的黏度小得多^[10], 且环形结构的双亲型聚合物形

成的胶束也具有比线形聚合物的胶束高得多的热稳定性(图 1)^[11]. 有些拓扑结构聚合物如高代数的树枝状大分子已具备纳米尺寸结构, 在纳米尺度上呈现出不同的形状及性质, 并可进一步自组装为超分子结构及纳米结构^[12]. 因此, 拓扑高分子是一类在材料改性、纳米科技和生物医药等领域有着重要应用前景的新型功能性聚合物材料, 日益受到人们的重视.

拓扑高分子具有优异的性能和广阔的应用前景, 但其复杂的结构导致其合成非常繁琐, 成为束缚其应用的瓶颈. 近年来拓扑结构聚合物的合成方法学有了较快的发展, 建立了树枝状、环形结构、超枝化和星形等大分子的合成方法^[2, 13]. 特别是点击化学(click chemistry)概念的提出极大地推动了拓扑结构高分子合成方法的发展^[14]. 点击反应(click reaction)是指具有定量、快速、高效和立体选择性、无其他副产物生成、反应条件温和、形成的产物单一、易于分离等特点的一类化学反应^[15](图 2). 传统的点击反应是指铜离子催化的炔/叠氮 1,3-偶极环加成反应(CuAAC),

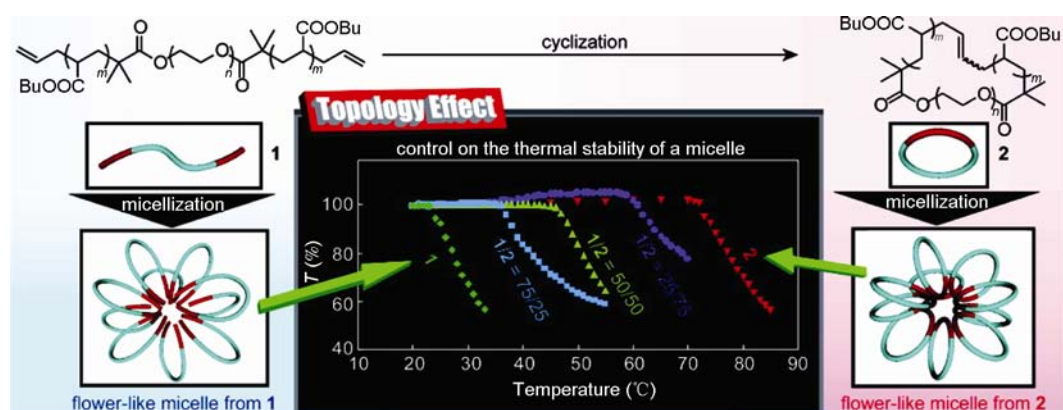


图1 直链型和环形聚合物形成胶束稳定性的比较^[11]

目前推广到其他具有上述特点的硫醇/烯或炔^[16~21]、Diels-Alder 环加成^[22, 23]等反应。例如, 胺基与丙烯酸酯的 Michael 加成反应是常见的成键反应, 用该反应可制备高分子量的聚(β-胺基酯)^[24~26], 说明该反应具有高效的成键能力; 胺基只选择性地与丙烯酸酯(酰胺)反应而与甲基丙烯酸酯(酰胺)及其他双键如马来酰亚胺、炔和丙烯基等不反应, 因此选择性较好(图 2(d)); 同时该反应条件温和、对水等不敏感, 因此我们认为它可以作为一种点击反应。巯基可与甲基丙烯酸酯高效反应, 并可以用该反应制备高分子量聚(β-巯基酯)(图 2(e))^[27, 28], 它也可作为一种点击反应。由此, 我们组合了这两种点击反应获得了能进行双点击反应的不对称单体对-甲基丙烯酸(2-丙烯酸酯基)

乙基酯(MAEA)和半胱胺(cysteamine)制备树枝状大分子。

2 树枝状大分子的合成

树枝状大分子一般通过发散^[29~33]或收敛^[34~36]法由多官能团单体 A_x 和 B_y 或 AB_x 的多步重复反应合成。合成过程中通过加入过量的单体或对其中一类反应基团进行保护的方法来防止发生交联反应。由于所用的传统化学反应可能进行不完全或存在副反应而导致生成有缺陷的树枝状大分子, 而这些缺陷随着代数的增加会被放大, 因而得到的树枝状大分子呈多分散性而不是理论上的单分散性, 需要用高压液

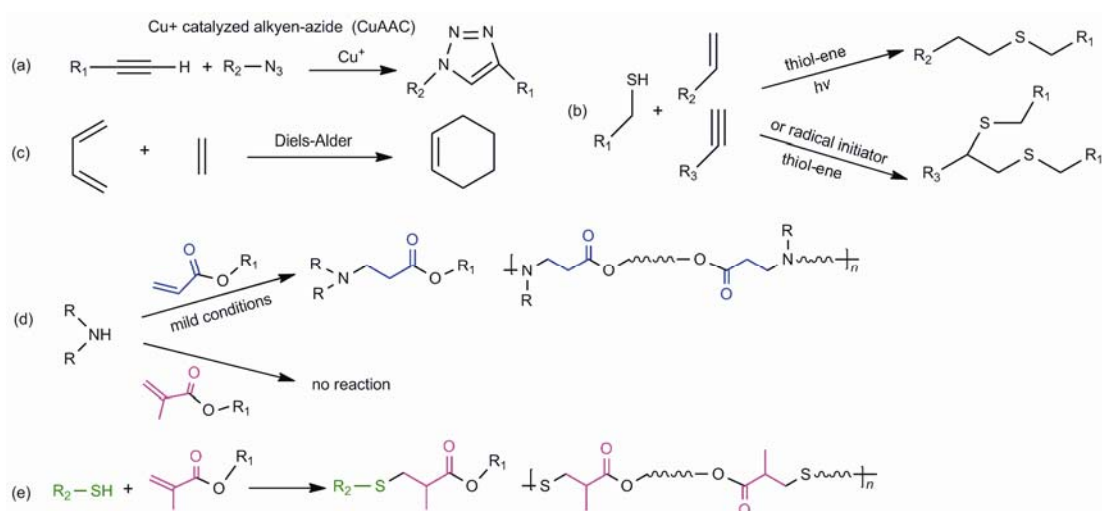


图2 文献报道的主要点击反应. (a)炔/叠氮 1,3-偶极环加成反应(CuAAC), (b)硫醇/烯或炔反应, (c)Diels-Alder 环加成反应^[54], (d)胺/丙烯酸酯加成反应^[24], (e)巯基/甲基丙烯酸酯加成反应^[27]

相色谱进行分离以得到单分散的目标分子. 因此, 合成和产物纯化过程都很繁琐、产率很低. 随着高分子合成化学的发展, 树枝状大分子合成的新方法不断出现^[37], 具有代表性的如 **double stage** 方法^[38-43]. **Double stage** 方法是先合成树枝化分子单元, 然后用含有多个反应点的分子进行偶合以得到一个具有更高分子量的树枝状大分子. 如图 3(a)所示, **1** 为含有一个反应点 f_r 和至少两个已保护的反应位点 p 的单体, **M** 为带有两个反应位点 c 和一个已保护的基团 f_p . 这两种单体通过 Hawker 等人^[44]提出的收敛法得到树枝化单元 **2**, **2** 再与一个含多反应点的核偶合生成一个表面带有大量被保护位点的 **3**, 将 **3** 脱保护转化为表面带有大量活性位点 c 的一个树枝化核 **4**. 最终 **4** 再与 **2** 反应生成一个树枝状大分子 **5**(图 3(a))^[42]. 相对于传统的发散法和收敛法, 这种合成方法有许多优势: 减少了空间位阻对反应的影响, 更加容易地得到更大分子量的聚合物. 但是这种方法仍然有很大的局限性, 例如, 需要多步的保护和脱保护过程, 使得实验过程非常繁琐. 虽然这种 **double stage** 的方法能够一定程度上减少合成过程中大分子之间的位阻, 但是高代数的树枝状大分子表面大量的官能团非常拥挤, 因而在更高分子量树枝状大分子的合成过程中仍然会遇到比较明显的空间位阻问题.

在 **double stage** 的基础上, Hawker 等^[45, 46]又发展了 **double exponential growth** 合成方法(图 3(b)). 合成

过程起始于一个已保护得双官能团单体 A_pB_{p2} , 经 3 步反应: (1) 单体选择性的脱保护 A_p 为 A 得到 AB_{p2} 单体; (2) 单体选择性的脱保护 B_p 为 B 得到 A_pB_2 单体; (3) AB_{p2} 与 A_pB_2 进行 $A-B$ 之间的偶合反应得到 A_pB_{p4} (图 3(b))^[45]. 重复这种分别脱保护、偶合反应步骤得到高代数的树枝状大分子. 该合成是一个双加速的过程, 进一步简化了反应的步骤. 但与 **double stage** 相似, 反应过程中涉及到多步的保护、脱保护反应, 同时空间位阻仍然对反应有较大的影响. 除以上两种合成方法外, **hypermonomers**^[47, 48]和 **orthogonal coupling**^[49-51]等方法也有报道. 虽然这些方法在一定程度上简化了合成步骤或提高了合成产率, 但合成过程繁琐、产物纯化困难和总产率很低的缺点仍没有解决.

点击反应首先被 Sharpless 课题组于 2001 年提出^[52]. 由于点击反应具有高效性、专一性、反应条件比较温和、副产物少和产物比较容易分离等特点, 很快被应用于树枝状大分子的合成. 点击反应合成树枝状大分子的主要优点是: 反应速度快, 可简化树枝状大分子的合成和产物纯化步骤; 产物单一, 后处理比较容易, 提高了产率和产物纯度^[53]; 可以制备各种结构(如不对称 **Janus** 结构)的树枝状大分子^[54]. 点击反应应用于树枝状大分子合成可分为两种: 单点击反应和双点击反应. 单点击反应法是指合成每一代树枝状大分子的过程中只用到一次点击反应, 其

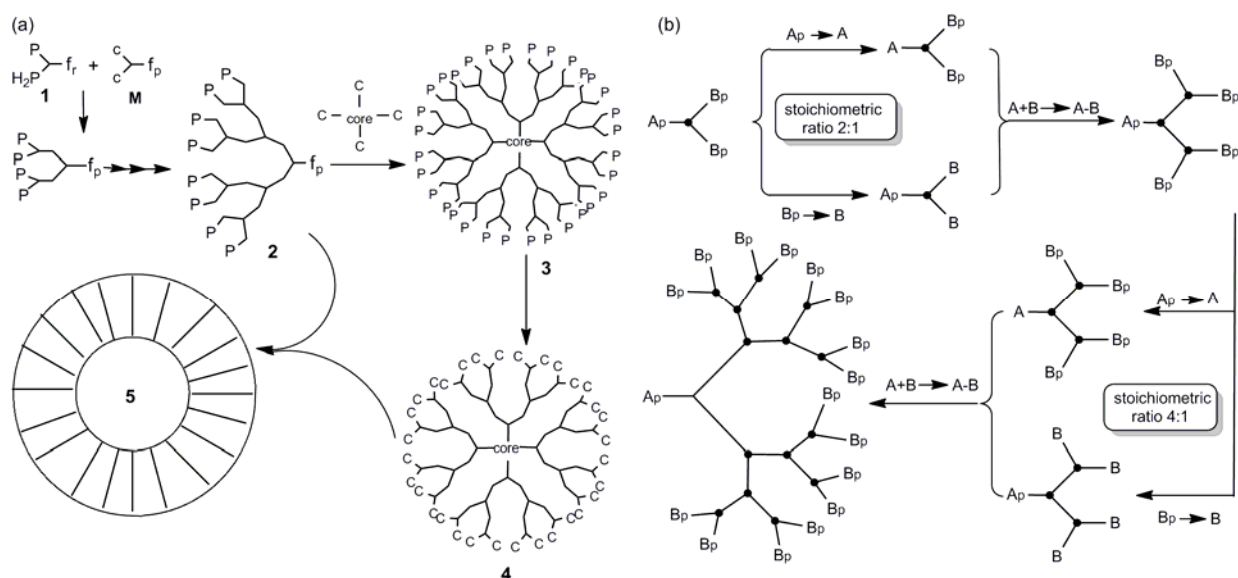


图 3 **Double stage**^[42](a)和 **double exponential growth**^[45](b)方法合成树枝状大分子

他反应为传统化学反应; 双点击反应法是指通过两次点击反应即可合成一代树枝状大分子的方法。

2.1 单点击反应合成树枝状大分子

Frechet 等^[55]应用铜(I)催化的炔/叠氮点击反应(CuAAC)报道了收敛法合成含大量三唑环的树枝状大分子. 从一个含双炔基和一个卞氯基团的 AB₂ 型单体出发, 首先利用 CuAAC 点击反应得到第一代(G₁-Cl), 然后用取代反应将氯基团转换为叠氮基团, 得到 G₁-N₃. G₁-N₃ 与 AB₂ 单体的炔基反应得到 G₂-Cl. 重复该步骤得到了四代的树枝状大分子(图 4(a)). 该 CuAAC 反应中反应物可按化学定量加入、产物也定

量产生, 因而反应的后期处理、产物的纯化都非常简单, 无需传统的色谱分离. Akkaya 等^[56]应用 CuAAC 点击反应利用收敛法得到了具有潜在光吸收能力的树枝状大分子. Wooley 等^[57]利用该方法发展了利用发散法合成树枝状大分子. 一个含有双叠氮基团的单体与一个一端为炔基另一端为两个卞醇的 AB₂ 型单体, 通过 CuAAC 点击反应得到第一代(G₁-OH), 然后利用取代反应将羟基转化为叠氮基团, 得到 G₁-N₃, G₁-N₃ 再与 AB₂ 型单体反应得到 G₂-OH. 通过两步取代反应将卞醇转变为叠氮基团, 重复这两个步骤得到了三代树枝状大分子(图 4(b)). CuAAC 点击反应使该合成避免了传统发散法合成树枝状大分子时反应

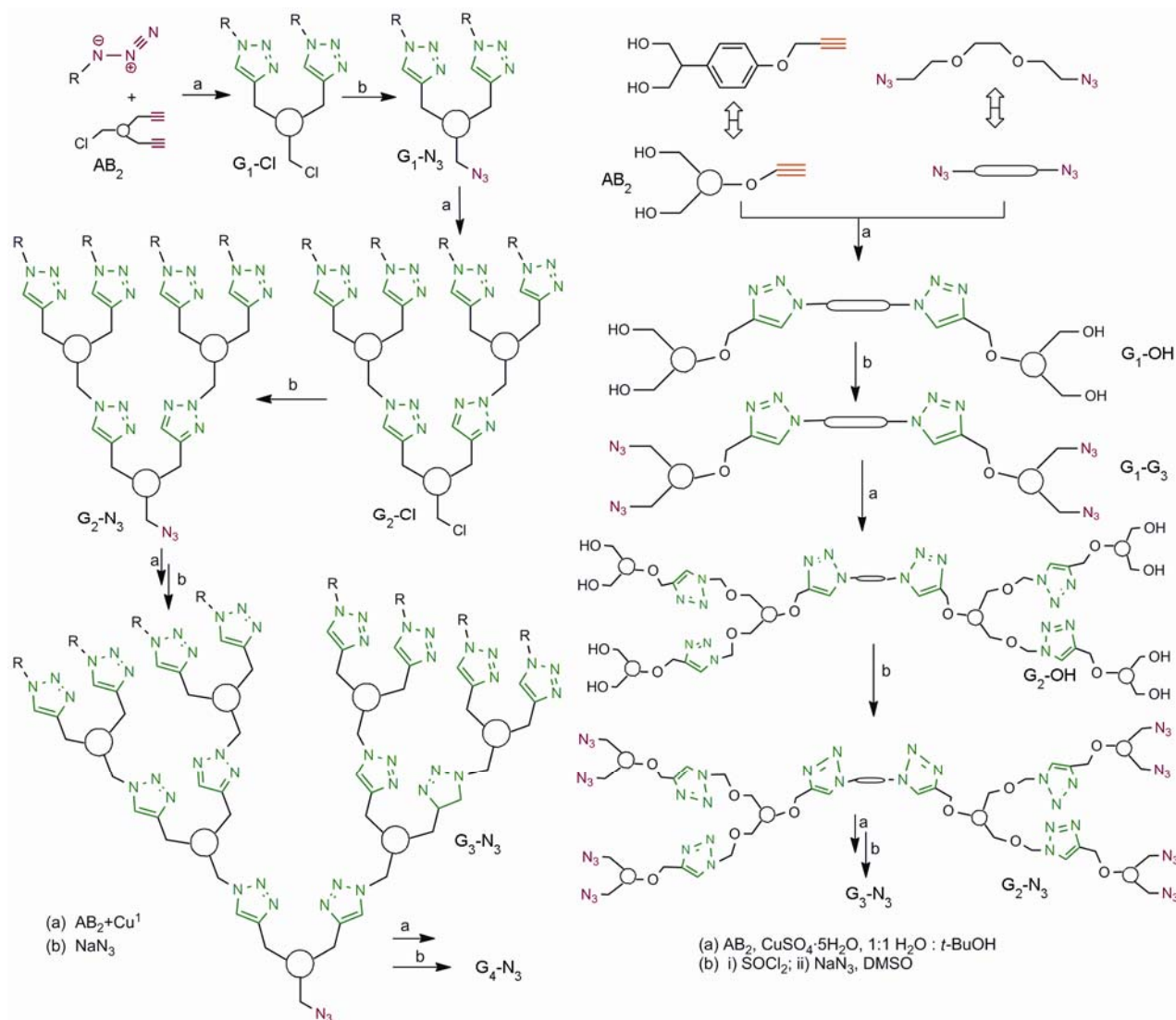


图 4 基于炔/叠氮单点击反应的树枝状大分子的合成^[54]

不完全或副反应而产生缺陷、且缺陷在随后的代数中不断被放大的缺点, 实现了通过简单的沉淀即可得到结构精确的树枝状大分子。

CuAAC 点击反应在合成树枝状大分子中存在着一些局限性, 例如, 反应用到铜离子作催化剂, 在后处理中铜离子难以除净, 而其具有较高的细胞毒性。

相对于 CuAAC 型点击反应, 硫醇/烯或炔点击反应的主要优点是不用金属催化剂、可在空气存在下反应、反应条件相当温和, 并可以利用光化学法来控制反应的进行。Hawker 等^[58]利用烯/硫醇点击反应成功制备了聚酯类的树枝状大分子(图 5(a)). 含 3 个双键的 C3 型核(2,4,6-triallyloxy-1,3,5-triazine)与含有一个硫

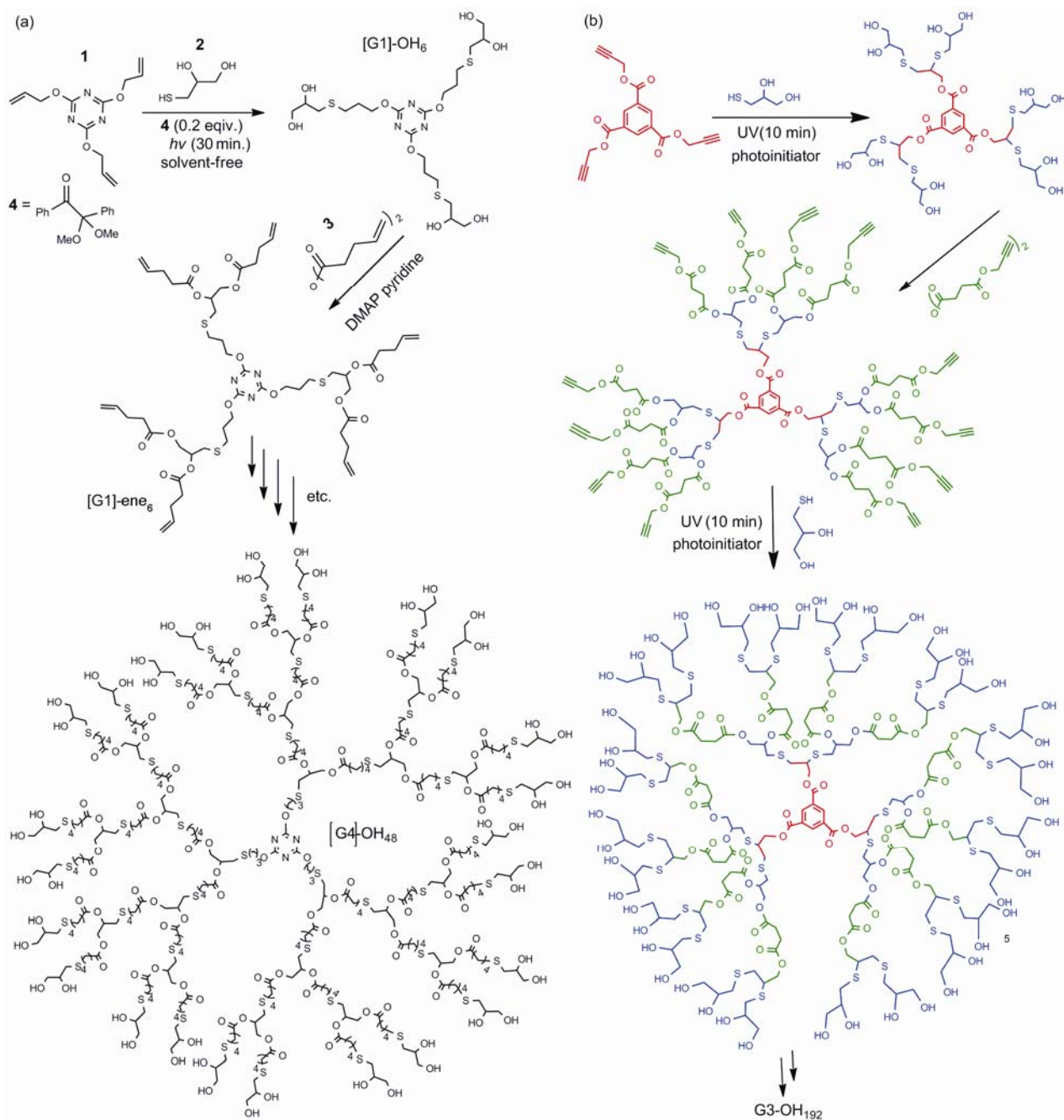


图 5 硫醇/烯^[58](a)、硫醇/炔^[17](b)的点击化学反应合成树枝状大分子

基和两个羟基的 AB_2 型单体巯基甘油在光引发剂引发下进行点击反应, 得到半代的树枝状大分子(G_1-OH), G_1-OH 通过酯化反应引入双键, 得到第一代的树枝状大分子. 重复这个步骤得到了四代的树枝状大分子. 与烯/硫醇点击反应相似, Chen 等^[17]用含有 3 个炔基的 C_3 型核与巯基甘油通过炔/硫醇点击反应得到羟基功能化的分子(G_1-OH), 然后通过酯化反应引入炔基, 得到第一代的树枝状聚合物, 重复这个步骤得到了三代的树枝状大分子(图 5(b)). 与烯/硫醇点击反应相比, 一个炔基可与两个巯基反应, 因而枝化效率更高.

硫醇与烯基类、炔的反应是以自由基机理进行,

因此需要加入自由基引发剂或在 UV 光照下进行. 本课题组利用巯基-丙烯酸酯的 Michael 加成反应及酯化反应, 制备了可降解聚酯大分子, 如图 6 所示. 季戊四醇的丙烯酸酯与巯基甘油反应引入 8 个羟基, 然后通过酯化反应引入 16 个丙烯酸酯, 重复该步骤最终得到高分子量的树枝状大分子(图 6)^[59].

2.2 利用不对称单体 AB_2 和 CD_2 之间单点击反应合成树枝状大分子

当不对称单体 AB_2 和 CD_2 之间的 A-D 或 B-C 之间的反应是点击反应时, 可加快反应进度, 得到较高产率和较高纯度的树枝状大分子. Malkoch 等^[60]

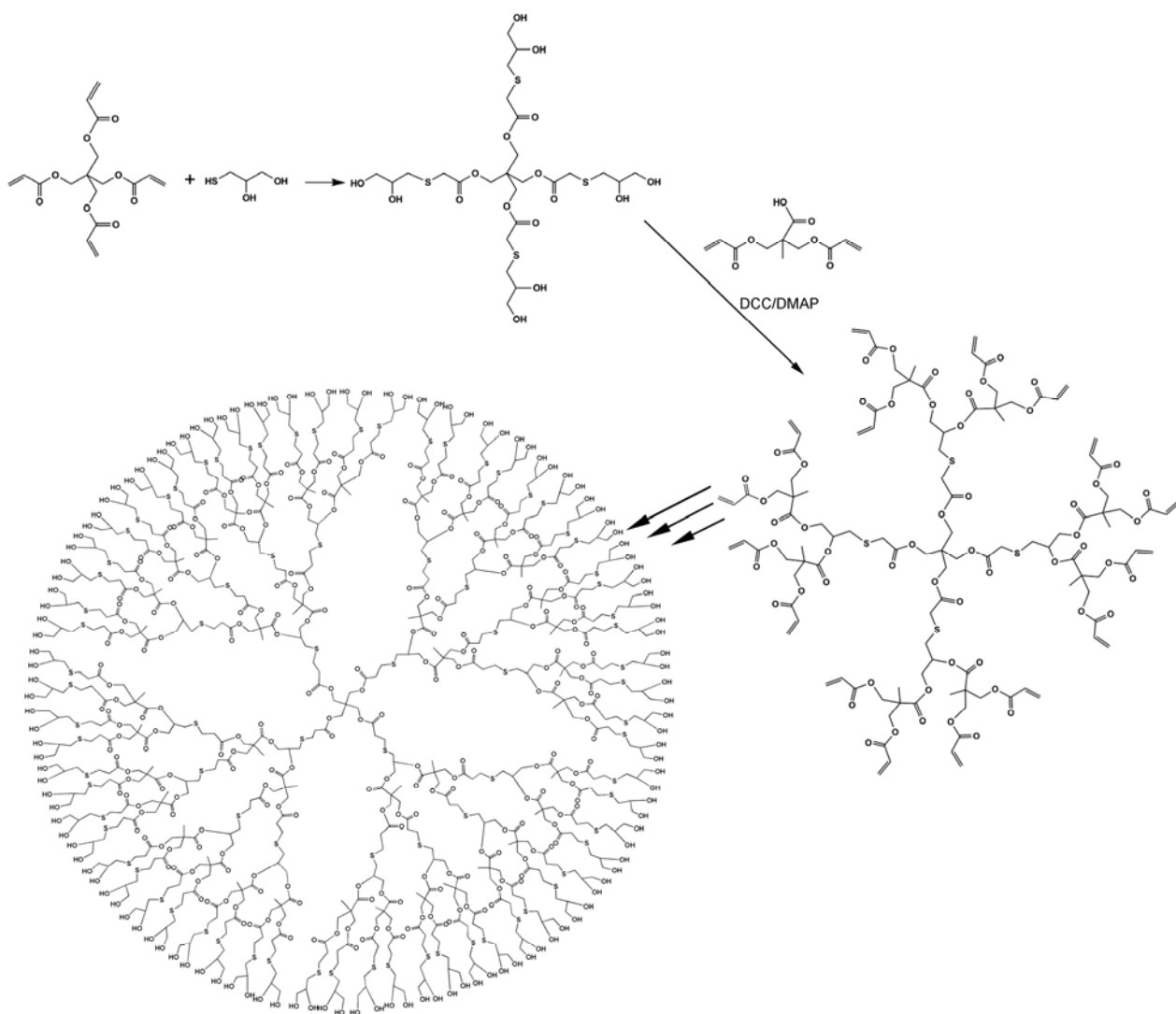


图 6 硫醇/丙烯酸酯点击反应制备聚酯树枝状大分子^[59]

利用带有一个卞溴和两个炔基的 AB_2 型单体 $Br\text{-(yne)}_2$ 与带有一个叠氮基团和两个羟基的 CD_2 型单体 $N_3\text{-(OH)}_2$, 通过 AB_2 单体的卞溴与羟基的取代反应引入炔基、炔基与 CD_2 单体的叠氮通过 $CuAAC$

点击反应引入羟基, 重复以上步骤合成了四代的树枝状大分子(图 7(a)). 同时 Malkoch 等^[61]利用类似方法通过巯基/烯点击反应和酯化反应合成了一种聚酯类树枝状大分子(图 7(b)). Kim 等^[62, 63]利用该方法

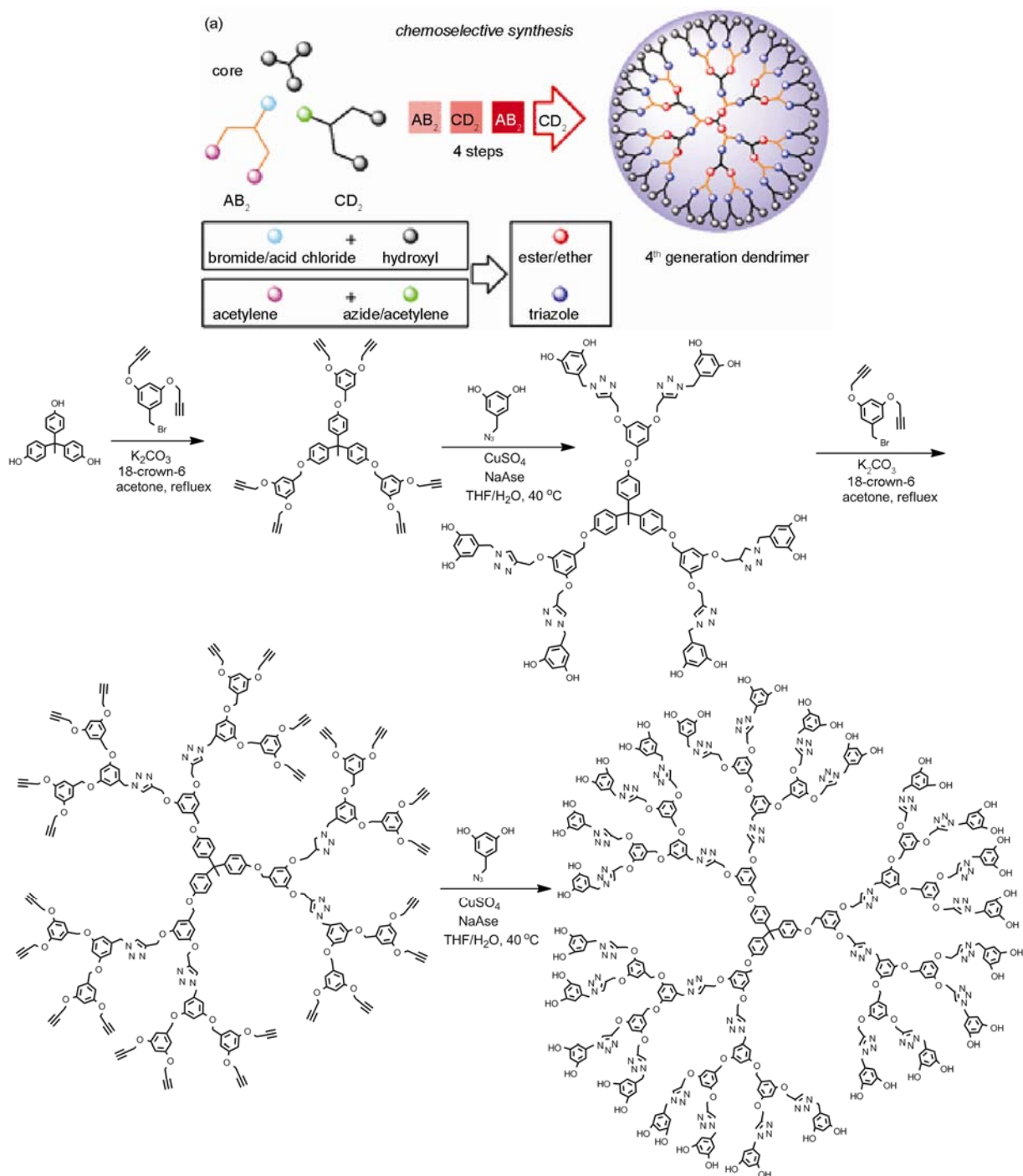


图 7 AB_2 与 CD_2 型单体合成树枝状大分子. (a) $CuAAC$ 点击化学反应和取代反应^[60]; (b) 巯基/烯点击化学反应和酯化反应^[61]

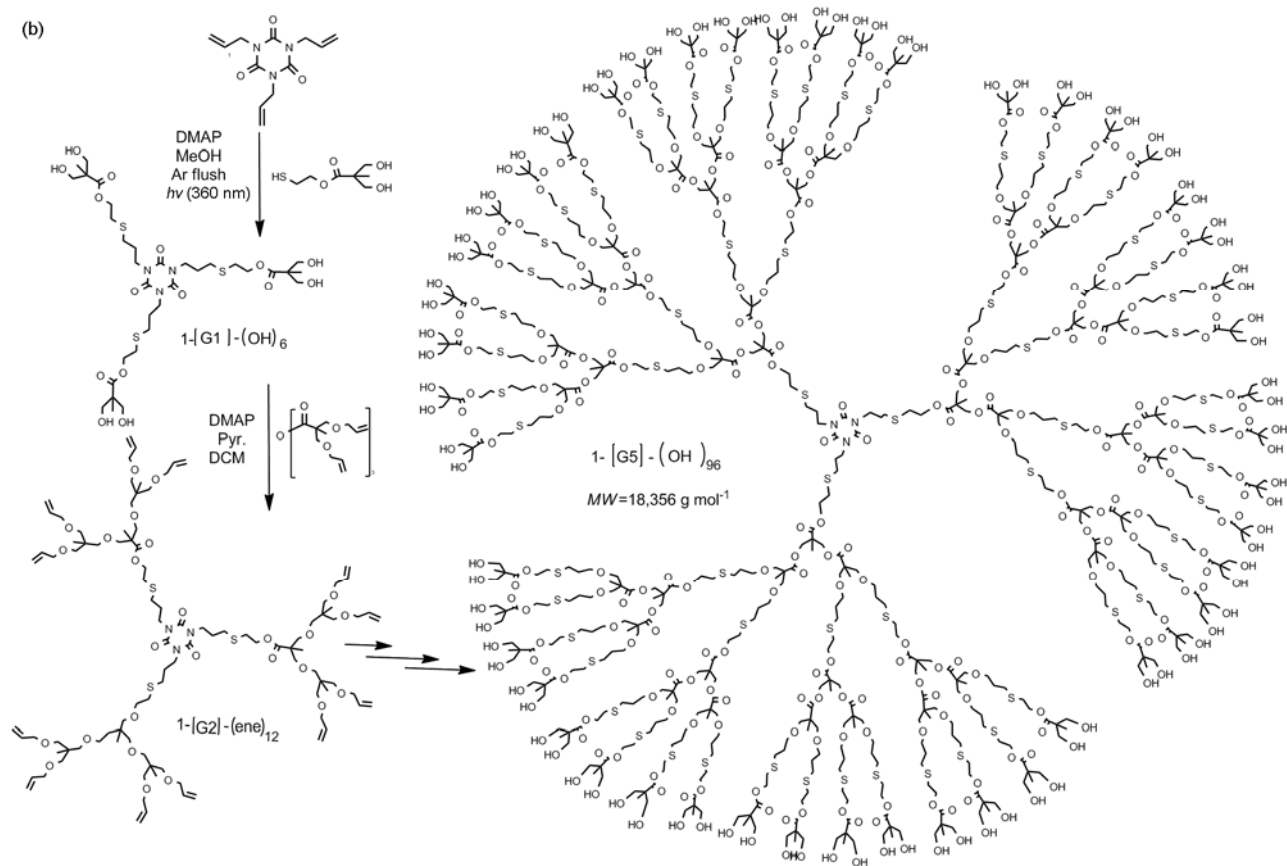


图 7 (续)

制备了 PAMAM、卞醚及不对称结构的树枝状大分子。

2.3 双点击反应合成树枝状大分子

在上述合成过程中,每一代除需要用点击反应外,还需要一些小分子反应,如将卞醇转化为卞氯,然后用取代反应将氯基团转化为叠氮基团。虽然每一步转化率较高,但无法保证反应完全和避免副反应的发生,也就难以避免引入缺陷。因此,需要用色谱法分离目标产物。这不但使产物纯化步骤仍然繁琐,也浪费作为反应物的前一代树枝状大分子(特别是已经是高代数的树枝状大分子时),导致最终产率很低。当不对称单体 AB₂ 和 CD₂ 中 A-D 之间和 B-C 之间的反应皆为点击反应时,亦即合成树枝状大分子的每一步反应都是点击反应时,可避免缺陷分子的生成,且使每一代的反应溶液中的大分子只有目标分子,因而纯化步骤简化为大分子与小分子的分离,简单的沉淀即可,大大简化了树枝状大分

子的合成^[64]。我们课题组结合了硫醇/甲基丙烯酸酯和氨基/丙烯酸酯两种“类似于点击反应”的高效反应,用两个反应活性不对称的 AB₂ 型单体和一个 CD 型单体作为单体对,其中 A-D 和 B-C 之间的反应都是点击反应,验证了该方法。如图 8(a)所示,MAEA 为一端为甲基丙烯基和另一端为丙烯酸酯基的不对称单体,与半胱胺组成不对称单体对:半胱胺的氨基仅仅与丙烯酸酯基反应而与甲基丙烯酸酯基不反应,而其巯基可与甲基丙烯酸酯反应。首先 1,4-丁胺与 4 个 MAEA 的丙烯酸酯基反应得到带 4 个甲基丙烯酸酯基的核,加入稍微过量的半胱胺,半胱胺的巯基与单体的甲基丙烯酸酯基反应(胺基不反应)得到含 4 个胺基的核,加入 MAEA 后每个胺基与两个 MAEA 反应得到第二代的树枝状大分子,重复该步骤即可得到五代的树枝状大分子。在每一步反应中,溶液中只有目标树枝状大分子和少许过量的小分子单体,因此,简单的正己烷沉淀(除去过量的 MAEA)或盐水洗涤(除去半胱胺)即可得到单分散的树枝状大分

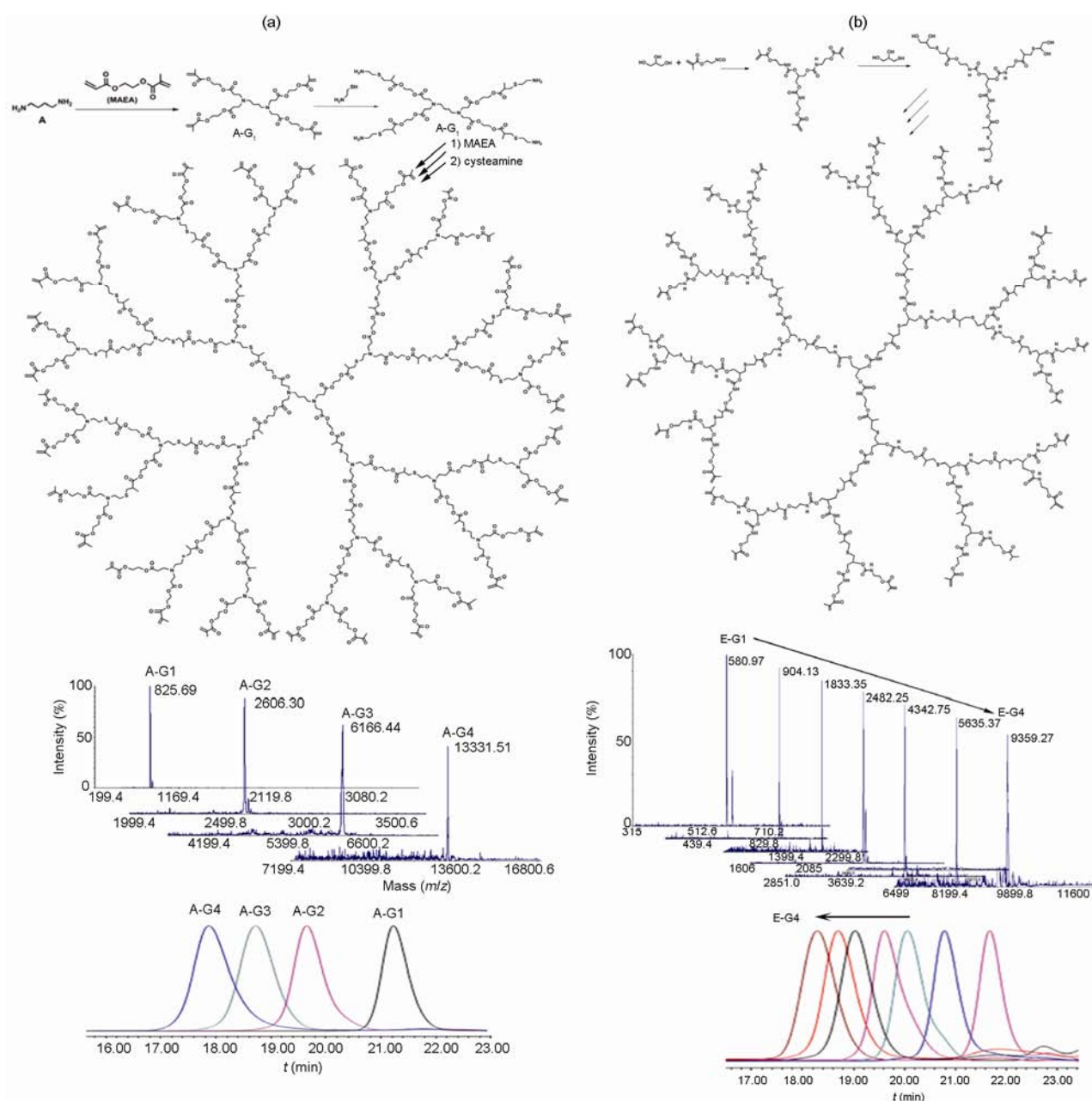


图8 双点击反应法合成树枝状大分子. MAEA 与半肼胺(a)、2-(异氰酸酯基)乙基甲基丙烯酸酯与巯基甘油(b)两种双点击反应对合成的树枝状大分子及它们每一代反应溶液的 MALDI-TOF 谱图和树枝状大分子的 GPC 谱图^[64]

子^[64]. 同样, 利用异氰酸酯/羟基和巯基/甲基丙烯酸酯基两种高效点击反应, 以 2-(异氰酸酯基) 乙基甲基丙烯酸酯与巯基甘油为单体对合成了树枝状大分子(图 8(b))^[64].

Kakkar 等^[65]随后报道了利用炔/叠氮和呋喃/马来酰亚胺之间的双点击反应合成树枝状大分子. 其单体对为含一个马来酰亚胺和两个炔基的 MaAc2

(即 AB₂)单体与含一个叠氮基和两个呋喃基的 AzFu₂(CD₂)的单体, 利用发散法逐代制备了树枝状大分子. 该反应的缺点是呋喃-马来酰亚胺之间的点击反应较慢. Campos 等^[66]组合了炔/叠氮、烯/硫醇两个点击反应, 通过 HS-(N₃)₂ (AB₂) 和 yne- (ene)₂ (CD₂) 两个不对称单体之间交替点击反应制备了树枝状大分子(图 9). 由于两种点击反应都具有快速、

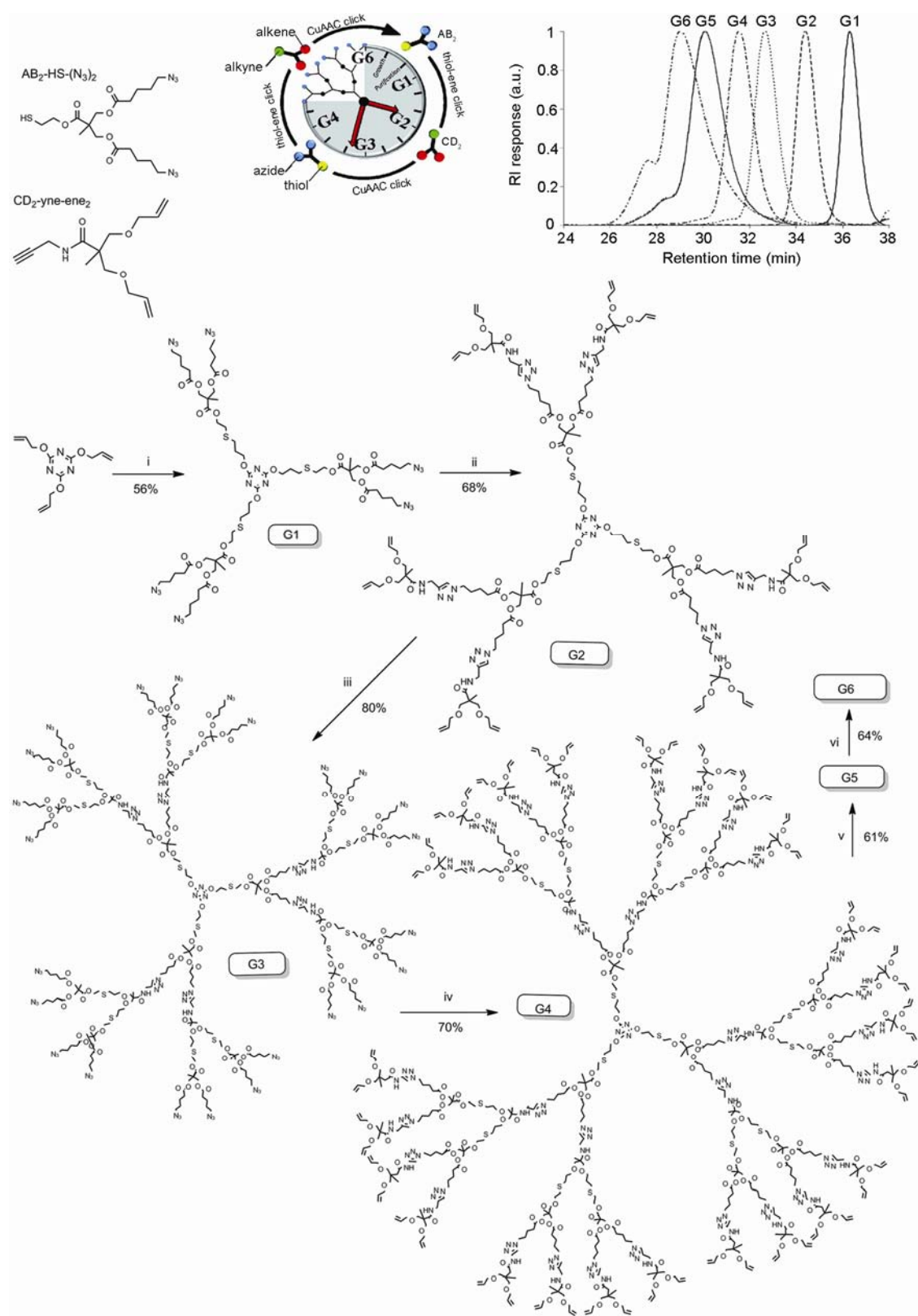


图9 炔/叠氮、硫醇/烯双点击反应快速合成树枝状分子^[66]

完全和产物不需要复杂的分离, 因而合成速度大大提高、合成所需要时间大大缩短. 例如, 一个六代的树枝状大分子可在一天内得到, 但该方法的缺点是在高代数时以自由基机理进行的硫醇-烯反应会导致交联反应的发生.

其他一些点击反应也被用于树枝状大分子的合成. Sulfo-click^[67, 68]是基于硫酸和磺酰叠氮的点击反应, 其优点主要有反应时间快, 产率高, 反应条件温和, 同时没有金属作为催化剂. Liskamp 等^[69]利用 Sulfo-click 反应和 CuAAC 点击反应合成了能在癌细胞内聚集的以树枝状大分子为运送载体的大分子造影剂.

2.4 点击反应用于树枝状大分子表面改性

树枝状大分子表面有大量的反应基团, 可用于引入功能基团或对其表面进行改性, 用传统的化学反应向树枝状大分子表面引入官能团时, 由于表面基团间非常拥挤, 空间位阻比较大, 使得树枝状大分子表面改性的效率比较低, 利用 CuAAC 的点击成环反应可非常简便地在树枝状大分子表面引入各种功能基团^[70, 71](图 10(a)). 为避免铜离子带来的污染问题, 无铜离子催化下可进行的叠氮/炔基反应(copper-free strain-promoted alkyne azide cycloaddition, SPAAC)被用于对 PAMAM 树枝状大分子的表面进行功能化(图 10(b))^[72].

3 超枝化聚合物的点击反应合成

点击反应由于它的高效性、高度选择性等优点被很快应用到合成超枝化聚合物. Perrier 等^[20]利用光催化炔/硫醇点击反应合成一种具有较高枝化度的超枝化聚合物. 一端为巯基另一端为炔基的 AB₂ 型单体, 在紫外光下进行炔/硫醇点击反应并聚合, 反应 180 min 后其转化率达到 95%以上. 这种合成聚合物的方法具有反应速度快、反应条件温和等优点(图 11).

Pan 等^[73]通过 CuAAC 点击反应制备了大分子超枝化聚合物. 首先利用含有两个炔基的引发剂引发苯乙烯 ATRP 聚合得到一端为溴另一端含两个炔基的聚合物, 然后将溴基团转化为叠氮基团. 该 AB₂ 型的大分子单体进行 CuAAC 点击反应得到了超枝化聚合物(图 12(a)). Tang 等^[74]用 A₂(二叠氮基)和 B₃(三炔基)单体间的 CuAAC 点击反应合成了含有大量三唑

环的超枝化聚合物, 并通过热催化、铜或 Ru 离子等不同的催化方式来调节聚合物立体结构, 产物具有较高的溶解性, 且产率较高(图 12(b)). Tang 等^[75]利用 CuAAC 点击反应得到了具有较强的黏结性能的聚三唑环超枝化聚合物.

4 环形聚合物的点击反应合成

环形聚合物主要通过“扩环聚合”和“线形聚合物的分子内成环反应”^[2, 10]来制备. 扩环聚合不会形成线形的副产物, 但是合成时间较长, 需要特殊的催化剂或单体. Kricheldorf^[76]对这一类反应进行了综述. 一个典型的例子是 Grubbs 等^[77]利用环形的开环移位聚合催化剂催化顺-环辛烯扩环聚合得到环形聚合物.

两端功能化的线形聚合物的分子内“首尾”连接成环是制备环形聚合物的另一主要方法, 一般是首先通过活性聚合及大分子反应制备两端功能化的大分子单体, 然后通过分子内成环反应得到环形聚合物. 该方法的主要挑战是长链聚合物端基官能团的反应活性较低, 且存在着聚合物链间偶合为线形聚合物的副反应, 因此反应必须在极稀溶液中进行以减少聚合物链间的偶合. 若成环反应不完全, 则会得到线形、环形聚合物的混合物. 由于它们的分子量相同或接近因而难以分离. 点击反应的高反应活性可在一定程度上解决这个问题. Grayson 等^[78]利用含三甲基硅保护的炔基的 ATRP 引发剂引发丙烯酸甲酯聚合得到聚丙烯酸甲酯的大分子引发剂 PMA-Br. PMA-Br 以溴化亚铜为催化剂引发苯乙烯(PS)聚合, 得到了一端为三甲基硅氧烷保护的炔基另一端为溴基团的两嵌段线形共聚物. 利用 NaN₃ 取代溴基团并将炔基脱保护, 得到了一端为炔基另一端为叠氮基的两嵌段共聚物, 最后通过铜离子催化的炔基/叠氮点击反应得到环状嵌段聚合物(图 13(a)). Kakuchi 等^[10]利用开环聚合和炔基/叠氮点击反应得到了低分散、高产率的环形聚酯(图 13(b)).

该环化反应必须在低聚合物浓度下(<0.1 g/L)进行, 以阻止聚合物链之间的反应. 利用炔/叠氮点击反应的快速、高效的特性, Monteiro 等^[79]发展了一种快速、高效的环化方法. 首先利用含炔基的 ATRP 引发剂引发苯乙烯 ATRP 聚合, 得到分子量可控、分布很窄的一端为炔基、另一端为溴基团的聚苯乙烯,

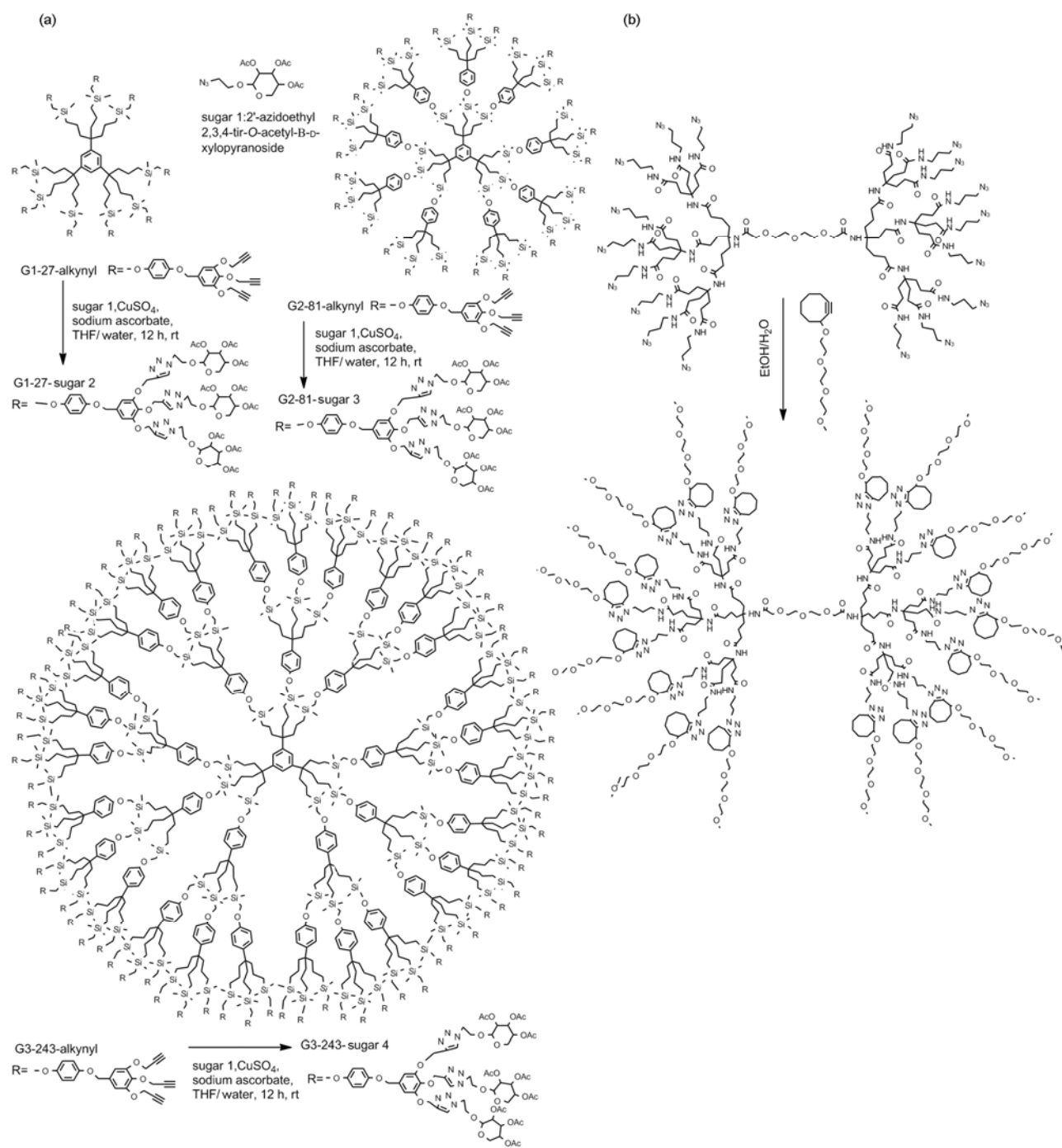
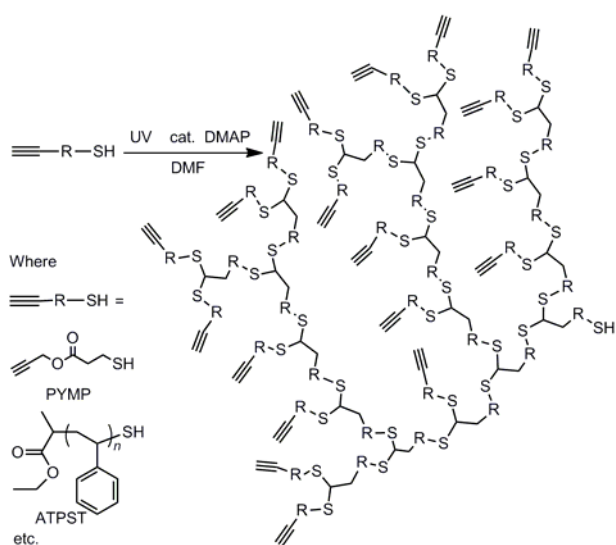


图 10 (a) 利用 CuAAC 点击反应对树枝状大分子表面改性^[70]; (b) SPAAC 法对树枝状大分子表面改性^[72]

并用 NaN_3 取代 Br 基团, 然后将两端分别接有炔基和叠氮基团的 PS 的稀溶液缓慢加入到含铜催化剂的溶液中. 滴加到催化剂溶液中的聚合物链立即被稀释, 发生分子内的炔基/叠氮反应得到环状 PS (图 14(a)), 该点击反应的快速进行保证了溶液中线性聚合物的

浓度一直保持在很低浓度, 从而避免了聚合物链间的偶合反应, 得到高纯度的环状 PS. 刘世勇等^[80]利用胶束/聚合物链之间的平衡发展了一种更加高效的制备环形聚合物的方法. 首先用 ATRP 方法制备了热敏性嵌段聚合物并分别将炔基和叠氮基引入到亲水、

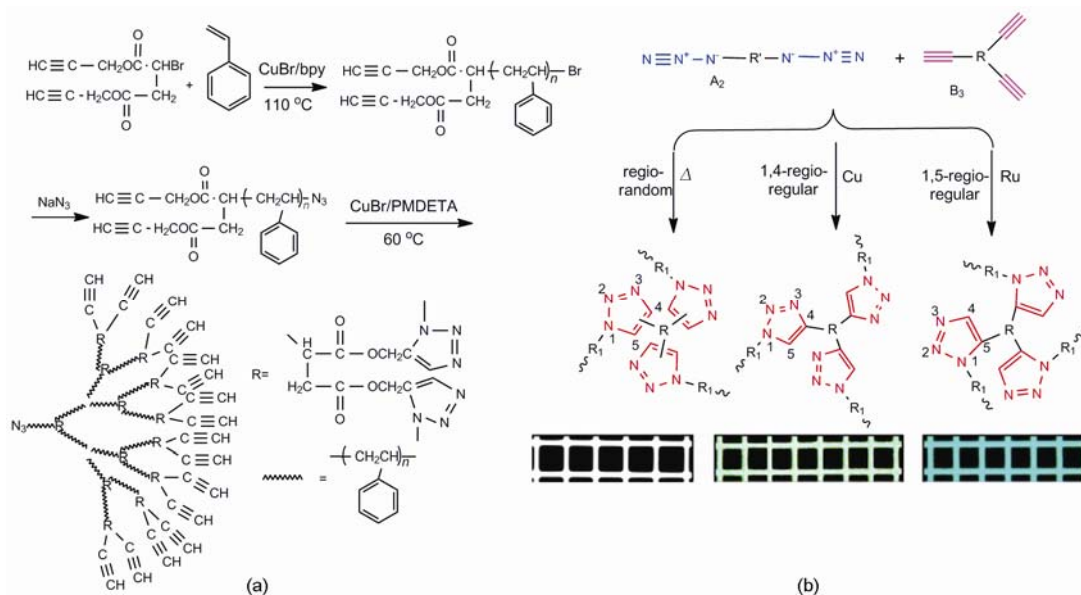
图11 巯基/炔点击反应合成超枝化聚合物^[20]

疏水链的两端, 通过将炔基和叠氮分别隔离在胶束的核-壳中, 阻止了聚合物链间的反应; 而胶束 (micelle)-单分子聚合物(unimer)之间存在着平衡, 溶液中低浓度的线形聚合物链发生分子内点击反应, 生成环状聚合物, 该反应不断进行使线形聚合物最终完全转化为环状聚合物. 该方法巧妙地解决了聚合物链间反应的难题, 使反应物的浓度可达到 10 g/L, 大大提高了制备效率(图 14(b)). 通过这种活性聚合

与点击反应相结合的方法已成功地得到了环状聚酯^[10]、蝌蚪形聚合物^[81]、单尾蝌蚪形^[82]、双尾蝌蚪形^[83]、多糖环^[84]等结构. 将多种聚合反应与点击反应相结合, 可制备其他更复杂的环状聚合物如手镯形聚合物^[85]等. 特别是最近 Tezuta 等^[86]利用炔/叠氮点击反应制备了系列多环状聚合物(图 15).

5 星形聚合物的合成

星形聚合物是多个线形聚合物的一端连接到一个节点上. 合成星形聚合物主要有 3 种方法: “core-first”、“arm-first”、“coupling onto”(图 16(a))^[87]. Core-first 方法是通过含多个功能基团的化合物为引发剂引发单体聚合得到星形聚合物. 例如, 多醇化合物引发内酯聚合得到星形聚酯^[88], 或含多个 ATRP 引发位点的化合物引发烯类单体聚合得到烯类星形聚合物^[89, 90]. Arm-first 方法是用端基功能化的大分子单体本身或与小分子交联剂反应形成星形聚合物^[91]. Coupling-onto 方法是端基功能化的聚合物链与小分子偶联剂反应得到星形聚合物. 由于聚合物链端基的活性较低, 用传统的化学反应难以用这种方式得到纯的星形聚合物, 但点击反应使该方法合成星形聚合物成为可能, 本文只简要介绍基于点击反应的 coupling-onto 方法.

图12 (a) AB₂型单体合成大分子超枝化聚合物^[73]; (b) A₂/B₃型单体合成超枝化聚合物^[74]

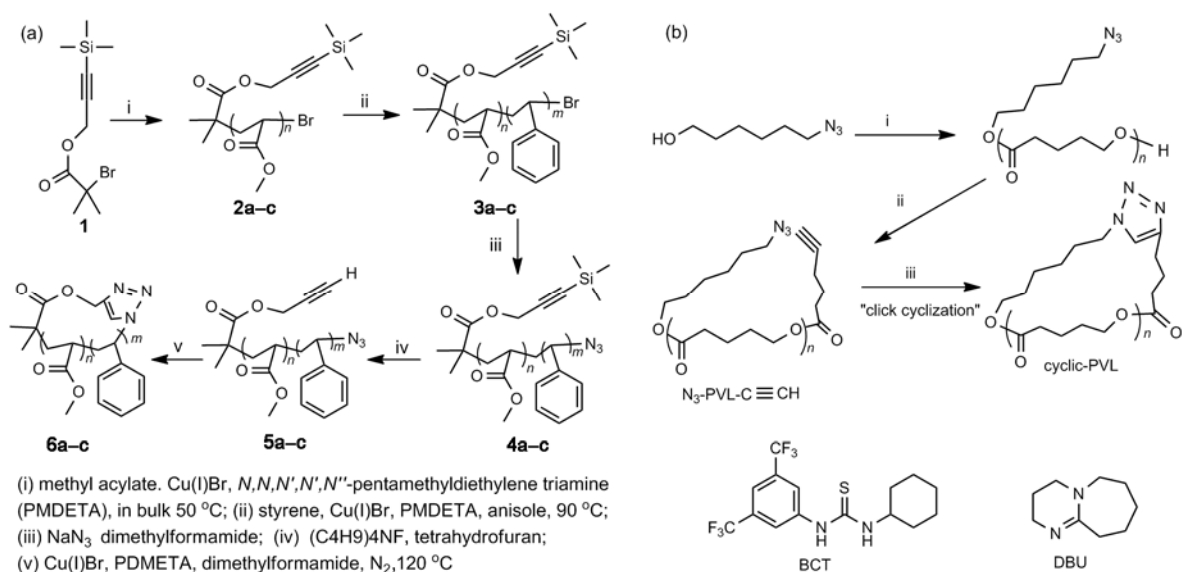


图 13 (a) ATRP 聚合反应和 CuAAC 反应合成环形聚合物^[78]; (b) 开环聚合和 CuAAC 反应合成环形聚合物^[10]

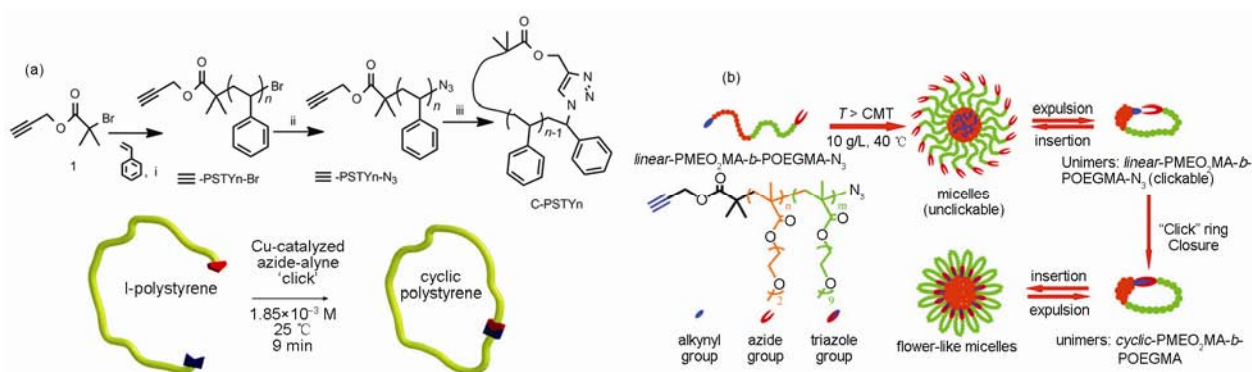


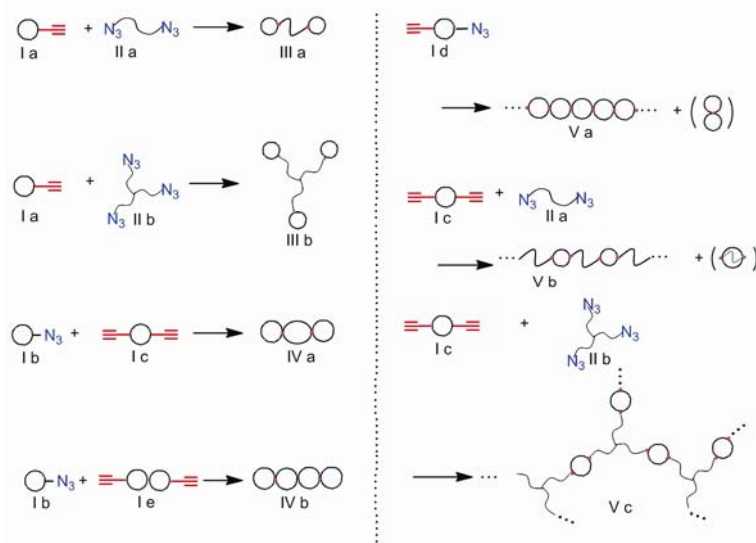
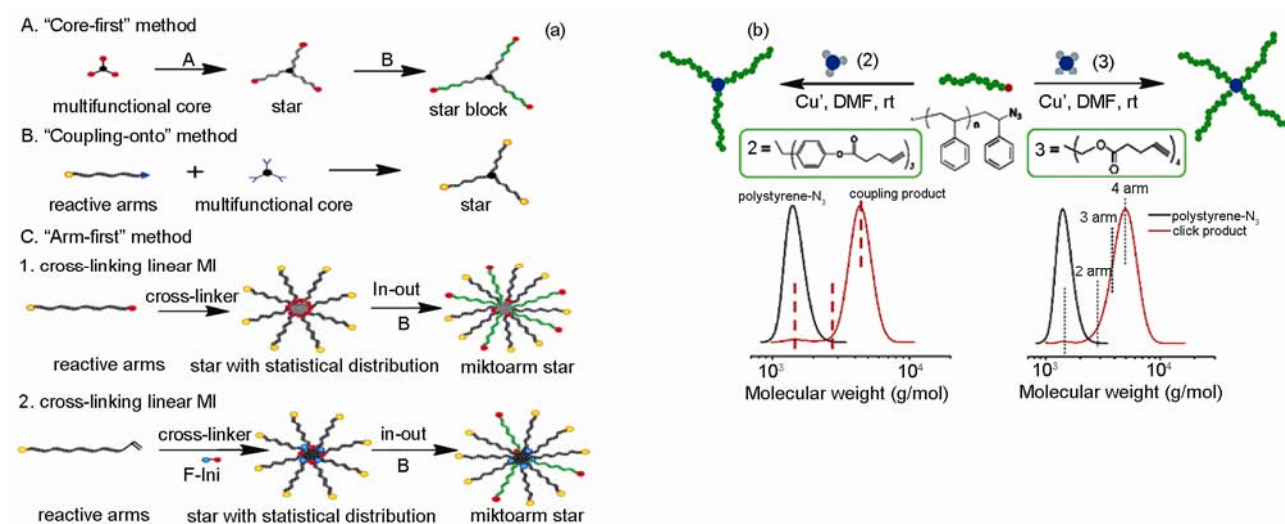
图 14 活性聚合与点击反应相结合制备环形聚合物^[79, 80]

5.1 单点击反应合成星形聚合物

Matyjaszewski 等^[92]利用 ATRP 聚合和点击反应合成了三臂和四臂的星形聚合物。首先利用 ATRP 得到线形 PS-Br，然后用 NaN₃ 将 Br 转化为叠氮基团得到 PS-N₃，PS-N₃ 与含 3 个或 4 个炔基的偶联剂进行炔基/叠氮点击反应，得到了三臂和四臂的星形聚合物 (图 16(b))。相似方法可制备三臂星形嵌段共聚物 (PS-*b*-PEO)^[87]。Tunca 等^[93]将开环移位聚合与点击反应相结合合成了星形聚合物。但在 ATRP 制备线形聚合物和将 Br 转化为叠氮基团的步骤中，会产生末端没有叠氮基团的聚合物，GPC 测定的分子量也有一定的误差，因此线形聚合物很难按化学当量加入；同时，聚合物端基的反应活性随分子量的增加而降低，按

化学当量加入反应性线形聚合物链时偶合反应不完全，不能得到所需要臂数的星形聚合物^[92]。解决该问题的方法是加入过量的含叠氮基的线形聚合物，但反应结束后过量的线形聚合物很难与得到的星形聚合物分离。Monteiro 等^[94]报道了在产物中加入表面炔基或叠氮功能化的固体树脂，使未反应的含叠氮或炔基的线形聚合物反应到固体负载上，通过过滤的方法除去固体负载即得到了高纯度的星形聚合物。

Lowe 等^[95]利用 RAFT 聚合和巯基/烯点击反应合成星形聚合物。应用 RAFT 聚合方法得到一端为二硫酯基的聚合物，然后将二硫酯基用胺处理得到巯基，巯基与含 3 个丙烯酸酯的偶联剂反应生成三臂的星形聚合物。Stenzel 等^[96]利用二硫酯与二烯炔基的成

图 15 炔/叠氮点击反应制备多环形聚合物^[86]图 16 (a) 合成星形聚合物的主要方法^[87]; (b) 利用 ATRP 和 CuAAC 合成星形聚合物^[92]

环反应直接得到三臂或四臂的星形聚合物. Tunca 等^[97, 98]利用 Diels-Alder 点击反应得到 3 种三臂的星形聚合物及多臂星型嵌段共聚物 (PS)_n-(PMMA)-PDVB(图 17(a)). Barner-Kowollik 等^[99]首先用 core-first 的方法用含 12 个碳-溴引发位点的 ATRP 引发剂引发丙烯酸异冰片酯聚合, 并进一步将溴基团转化为含有二烯的基团, 得到十二臂星形聚丙烯酸异冰片酯, 它再与用 RAFT 合成的末端基为二硫酯的 PS 通过 ZnCl₂催化的 Diels-Alder 点击反应合成十二臂的两嵌段星形聚合物(图 17(b)).

用基于活性聚合的 core-first 与基于点击反应的 coupling-onto 相结合可制备杂臂星形聚合物. Tunca 等^[100]将氮氧化物介导的可控自由基聚合(NMP)、己内酯的开环聚合(ROP)及 CuAAC 点击反应一起进行, 用一步一锅法和两步一锅法合成了杂臂星形聚合物. 在一步一锅法中, 苯乙烯, 己内酯单体, 一端为叠氮基的 PMMA-N₃ 或 PEG-N₃ 的大分子单体, 带有炔基、羟基和 NMP 引发基团 3 种官能团的化合物 **1** 以及 CuAAC 催化剂 CuBr/PMDETA 和 ROP 催化剂 Sn(Oct)₂ 一起加入到溶剂 DMF 中, 在 125 °C 反应

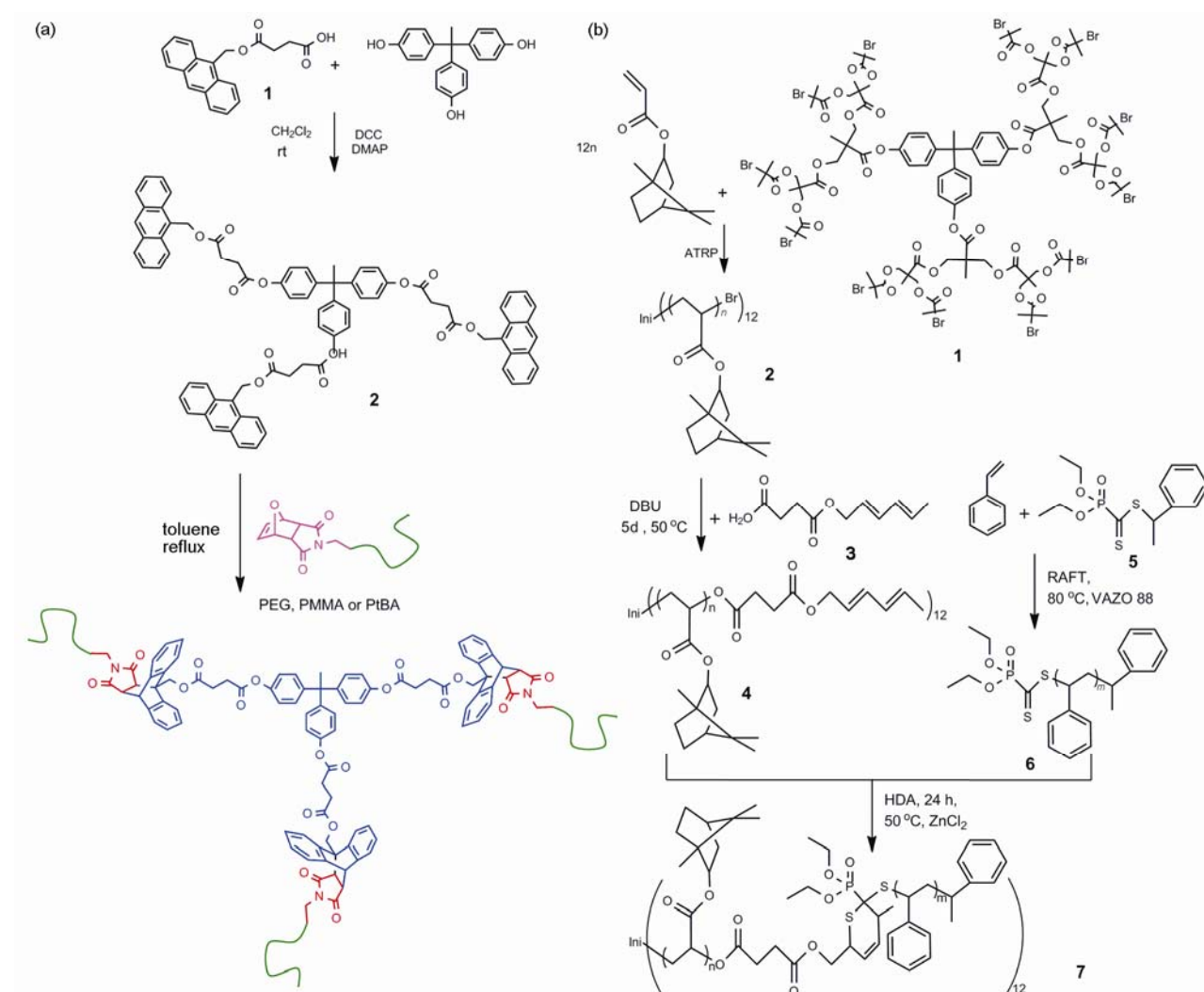


图 17 (a) DA 点击反应合成星形聚合物^[97]; (b) ATRP、RAFT 和 DA 点击反应合成星形聚合物^[99]

48 h, NMP 引发基团引发苯乙烯活性自由基聚合, $\text{CuBr}/\text{PMDETA}$ 催化炔/叠氮点击反应和 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 催化的羟基引发的己内酯开环聚合同时进行, 反应后用一步沉淀分离提纯得到具有窄分子量分布的杂臂星形聚合物(图 18(a)). 在两步一锅法中, 苯乙烯、己内酯单体, 化合物 **1** 以及催化剂 $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ 先进行可控自由基聚合和开环聚合, 得到中间连接点含炔基的 PCL-PS 嵌段共聚物, 然后在体系中加入 $\text{CuBr}/\text{PMDETA}$ 催化剂及 PEG- N_3 进行点击反应, 得到杂臂星形聚合物(图 18(b)), 该方法的优点是避免了前面方法中低的铜催化剂用量导致的点击反应速度太慢的缺点. Tunca 等^[101]应用相同的方法合成了四臂的嵌段星形共聚物. 刘世勇等^[102]应用类似一锅法合成了

PCL/PDMA/PEG 等 ABC 形及具有两亲性和温敏性^[103]的杂臂星形聚合物.

5.2 双点击反应合成杂臂星形聚合物

Tunca 和 Hizal 等^[104]利用双点击反应合成了一种具有窄分子量分布和高分子量的 31 个杂臂的星形聚合物. 在反应中首先应用 ATRP 制备一端为溴另一端为苄或硅烷保护的炔基的两种大分子引发剂, 然后将大分子引发剂以二乙烯苯作为交联剂交联得到了具有 31 个末端基为炔基和苄的星形化合物, 最后分别将 PtBA- N_3 和 PMMA-MI 利用 CuAAC 和 DA 两种点击反应偶合到末端基为炔基和苄的杂臂星形聚合物, 生成三十一杂臂的嵌段星形聚合物(图 19).

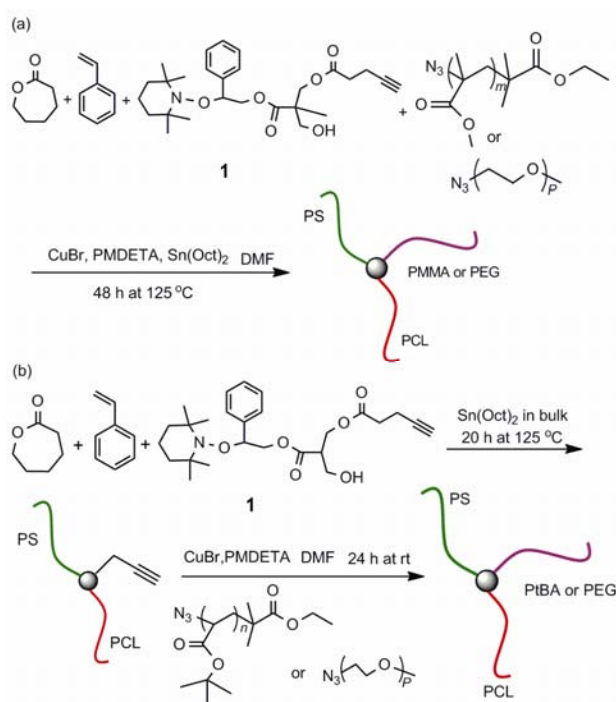


图18 NMP和ROP和CuAAC点击反应方法合成杂臂星形聚合物。(a)一步法和(b)二步法^[100]

用活性聚合制备端基功能化的可控结构聚合物再与点击反应相结合的方法也被成功地用于其他拓扑结构聚合物的快速合成(图20)^[14]。例如, 项链形的线-星型^[105]、杂化H形^[106, 107]、聚合物刷^[108, 109]、树枝化线形聚合物^[110]、大分子单体^[111]等。这些结构难

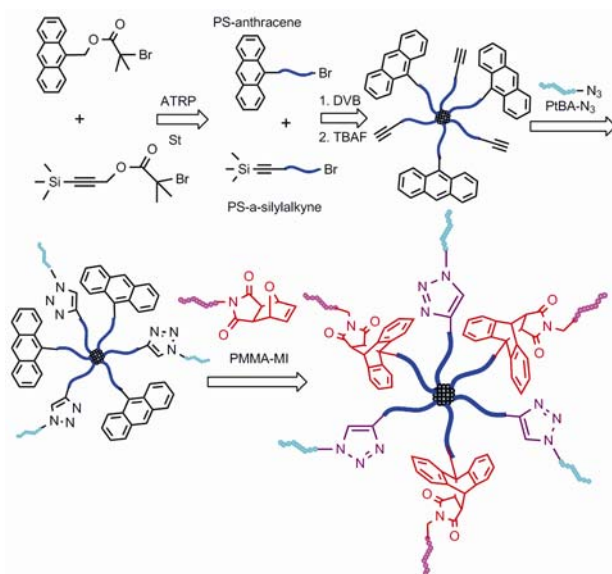


图19 双点击反应合成嵌段杂臂星形聚合物^[104]

以用传统的化学反应来实现。传统反应效率低, 导致偶联反应不完全, 因而产物中残留未反应的大分子链, 难以得到纯的拓扑高分子。

6 结论

拓扑高分子具有不同于直链结构高分子的优异性能及应用前景, 其快速、高效合成是实现其实际应用的关键。利用点击化学及点击化学与活性聚合相

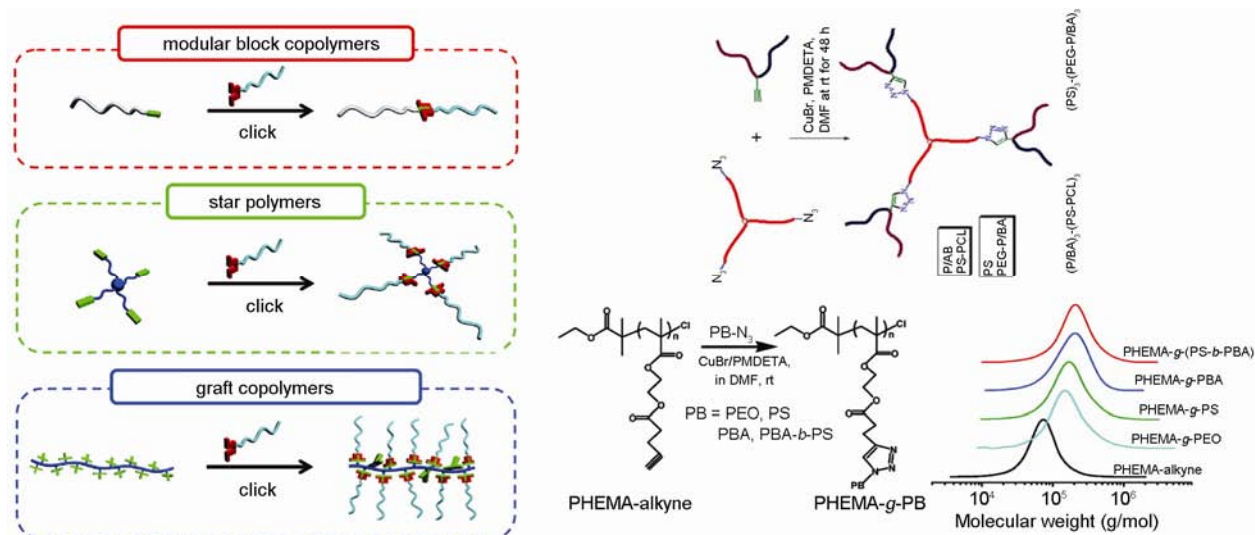


图20 活性聚合与点击反应相结合制备拓扑结构聚合物^[14]如杂臂星型^[112]

结合的方法可以大大简化拓扑高分子的合成步骤, 提高合成效率. 但目前拓扑高分子的合成还存在着以下缺点. (1) 点击反应: 从反应的速度、选择性、高效性、反应条件的温和程度和普通性等方面考虑, 炔/叠氮反应无疑是所有报道的点击反应中最理想的, 是验证各个合成方法、概念最好的点击反应; 但是, 该反应需要高危险的叠氮钠, 在用量较大甚至工业化应用时非常困难. 因此, 必须寻找新的高效点击反应以进一步拓展点击反应的应用. (2) 树枝状大分子的合成: 最近的工作表明双点击反应法可大大简化树枝状大分子的合成与纯化步骤, 但仍存在着反应速率较慢或有其他副反应等缺点. 因此, 不同点击反应的组合有待进一步优化, 点击反应速度和效率有待进一步提高, 用于其他树枝状大分子合成的新双点击反应单体对有待于进一步发现, 以真正实现树

枝状大分子等拓扑高分子的快速、高效合成. (3) 其他拓扑结构如星形、刷形高分子需经活性聚合制备聚合物、聚合物的功能化、最后点击反应进行偶联等多步反应获得, 制备、分离过程繁琐且合成效率低, 因此需要进一步探索其高效合成方法. (4) 生物相容性拓扑高分子的合成与其生物应用的关联: 拓扑结构高分子将是一类高性能、高附加值的新材料, 其最主要的应用领域之一将是生物医用材料^[113-115]. 文献中已有大量的关于炔/叠氮点击反应制备的拓扑高分子的生物应用及用炔/叠氮点击反应将生物功能基团引入到拓扑高分子上的报道. 但炔/叠氮点击反应制备的拓扑高分子含有大量三唑杂环, 这种含非降解、氮杂环的聚合物应用于生物医药领域时的生物安全性存在疑问. 因此, 有必要用新的点击反应制备生物安全性高的生物相容性拓扑高分子, 应用于生物医用领域.

致谢 本工作得到国家杰出青年科学基金 (50888001)、国家自然科学基金 (20974096)、国家“973 计划” (2009CB526403) 及长江学者和创新团队发展计划的资助, 特此一并致谢.

参考文献

- Oike H, Washizuka M, Tezuka Y. Designing an "a-ring-with-branches" polymer topology by electrostatic self-assembly and covalent fixation with interiorly functionalized telechelics having cyclic ammonium groups. *Macromol Rapid Comm*, 2001, 22: 1128-1134
- Endo K. Synthesis and properties of cyclic polymers. *Adv Polym Sci*, 2008, 217: 121-183
- Al Samman M, Radke W, Khalyavina A, Lederer A. Retention behavior of linear, branched, and hyperbranched polyesters in interaction liquid chromatography. *Macromolecules*, 2010, 43(7): 3215-3220
- Lee JH, Orfanou K, Driva P, Iatrou H, Hadjichristidis N, Lohse DJ. Linear nonlinear rheology of dendritic star polymers: Experiment. *Macromolecules*, 2008, 41(23): 9165-9178
- Qiu XP, Winnik FM. Effect of topology on the properties of poly(*N*-isopropylacrylamide) in water and in bulk. *Macromol Symp*, 2009, 278: 10-13
- Hietala S, Strandman S, Jarvi P, Torkkeli M, Jankov K, Hvilsted S, Tenhu H. Rheological properties of associative star polymers in aqueous solutions: Effect of hydrophobe length and polymer topology. *Macromolecules*, 2009, 42(5): 1726-1732
- Chen B, Jerger K, Frechet MJM, Szoka FC. The influence of polymer topology on pharmacokinetics: differences between cyclic and linear PEGylated poly(acrylic acid) comb polymers. *J Control Release*, 2009, 140(3): 203-209
- Hennink W, Park K. The influence of polymer topology on pharmacokinetics. *J Control Release*, 2009, 140(3): 185-185
- Nasongkla N, Chen B, Macaraeg N, Fox ME, Frechet MJM, Szoka FC. Dependence of pharmacokinetics and biodistribution on polymer architecture: Effect of cyclic versus linear polymers. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(11): 3842-3843
- Misaka H, Kakuchi R, Zhang CH, Sakai R, Satoh T, Kakuchi T. Synthesis of well-defined macrocyclic poly(δ -valerolactone) by "click cyclization". *Macromolecules*, 2009, 42(14): 5091-5096
- Honda S, Yamamoto T, Tezuka Y. Topology-directed control on thermal stability: Micelles formed from linear and cyclized amphiphilic block copolymers. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(30): 10251-10253
- Massignani M, LoPresti C, Blanz A, Madsen J, Armes SP, Lewis AL, Battaglia G. Controlling cellular uptake by surface chemistry, size, and surface topology at the nanoscale. *Small*, 2009, 5(21): 2424-2432
- Wang WX, Zheng Y, Roberts E, Duxbury CJ, Ding L, Irvine DJ, Howdle SM. Controlling chain growth: A new strategy to hyperbranched materials. *Macromolecules*, 2007, 40(20): 7184-7194

- 14 Sumerlin BS, Vogt AP. Macromolecular engineering through click chemistry and other efficient transformations. *Macromolecules*, 2010, 43(1): 1–13
- 15 Lodge TP. A virtual issue of *Macromolecules*: "Click chemistry in macromolecular science". *Macromolecules*, 2009, 42(12): 3827–3829
- 16 Chan JW, Shin J, Hoyle CE, Bowman CN, Lowe AB. Synthesis, thiol-yne "click" photopolymerization, and physical properties of networks derived from novel multifunctional alkynes. *Macromolecules*, 2010, 43(11): 4937–4942
- 17 Chen GJ, Kumar J, Gregory A, Stenzel MH. Efficient synthesis of dendrimers via a thiol-yne and esterification process and their potential application in the delivery of platinum anti-cancer drugs. *Chem Commun*, 2009, (41): 6291–6293
- 18 Hensarling RM, Doughty VA, Chan JW, Patton DL. "Clicking" polymer brushes with thiol-yne chemistry: Indoors and out. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(41): 14673–14675
- 19 Kade MJ, Burke DJ, Hawker CJ. The power of thiol-ene chemistry. *J Polym Sci Polym Chem*, 2010, 48(4): 743–750
- 20 Konkolewicz D, Gray-Weale A, Perrier S. Hyperbranched polymers by thiol-yne chemistry: From small molecules to functional polymers. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(50): 18075–18077
- 21 Lowe AB, Hoyle CE, Bowman CN. Thiol-yne click chemistry: A powerful and versatile methodology for materials synthesis. *J Mater Chem*, 2010, 20(23): 4745–4750
- 22 Franc G, Kakkar AK. Diels-Alder "click" chemistry in designing dendritic macromolecules. *Chem Eur J*, 2009, 15(23): 5630–5639
- 23 Sanyal A. Diels-Alder cycloaddition-cycloreversion: A powerful combo in materials design. *Macromol Chem Phys*, 2010, 211(13): 1417–1425
- 24 Akinc A, Lynn DM, Anderson DG, Langer R. Parallel synthesis and biophysical characterization of a degradable polymer library for gene delivery. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(18): 5316–5323
- 25 Lynn DM, Anderson DG, Akinc A, Langer R. Degradable poly(beta-amino ester)s for gene delivery. In: Amiji MM Ed: *Polymeric Gene Delivery*. Boston: CRC Press, 2005. 227–241
- 26 Lynn DM, Anderson DG, Putnam D, Langer R. Accelerated discovery of synthetic transfection vectors: Parallel synthesis and screening of degradable polymer library. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(33): 8155–8156
- 27 Wang N, Dong A, Radosz M, Shen YQ. Thermoresponsive degradable poly(ethylene glycol) analogues. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 84(1): 148–157
- 28 Wang N, Dong AJ, Tang HD, Van Kirk EA, Johnson PA, Murdoch WJ, Radoz M, Shen YQ. Synthesis of degradable functional poly(ethylene glycol) analogs as versatile drug delivery carriers. *Macromol Biosci*, 2007, 7(11): 1187–1198
- 29 Ihre H, Padilla De Jesus OL, Frechet MJM. Fast and convenient divergent synthesis of aliphatic ester dendrimers by anhydride coupling. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(25): 5908–5917
- 30 Newkome GR, Yao ZQ, Baker GR, Gupta VK. Cascade molecules: A new approach to micelles. *J Org Chem*, 1985, 50(11): 2003–2004
- 31 Parrott MC, Benhabbour SR, Saab C, Lemon JA, Parker S, Valliant JF, Adronov A. Synthesis, radiolabeling, and bio-imaging of high-generation polyester dendrimers. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(8): 2906–2916
- 32 Parrott MC, Marchington EB, Valliant JF, Adronov A. Synthesis and properties of carborane-functionalized aliphatic polyester dendrimers. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(34): 12081–12089
- 33 Tomalia DA, Baker H, Dewald J, Hall M, Kalló G, Martin S, Ryder J, Smith P. A new class of polymers-starburst-dendritic macromolecules. *Polym J*, 1985, 17(1): 117–132
- 34 Ashton PR, Boyd SE, Brown CL, Jayaraman N, Stoddart JF. A convergent synthesis of a carbohydrate-containing dendrimer. *Angew Chem Int Ed*, 1997, 36(7): 732–735
- 35 Hawker CJ, Frechet MJM. Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules. *J Am Chem Soc*, 1990, 112(21): 7638–7647
- 36 Onitsuka K, Fujimoto M, Ohshiro N, Takahashi S. Convergent route to organometallic dendrimers composed of platinum-acetylide units. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38(5): 689–692
- 37 Golas PL, Matyjaszewski K. Marrying click chemistry with polymerization: Expanding the scope of polymeric materials. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(4): 1338–1354
- 38 Forier B, Dehaen W. Alternative convergent and accelerated double-stage convergent approaches towards functionalized dendritic polyethers. *Tetrahedron*, 1999, 55(32): 9829–9846
- 39 Ihre H, Hult A, Frechet MJM, Gitsov I. Double-stage convergent approach for the synthesis of functionalized dendritic aliphatic polyesters based on 2,2-bis(hydroxymethyl)propionic acid. *Macromolecules*, 1998, 31(13): 4061–4068
- 40 Ishida Y, Jikei M, Kakimoto MA. Rapid synthesis of aromatic polyamide dendrimers by an orthogonal and a double-stage convergent

- approach. *Macromolecules*, 2000, 33(9): 3202–3211
- 41 Wang JL, Yan J, Tang ZM, Xiao Q, Ma Y, Pei J. Gradient shape-persistent pi-conjugated dendrimers for light-harvesting: synthesis, photophysical properties, and energy funneling. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(30): 9952–9962
- 42 Wooley KL, Hawker CJ, Frechet JMJ. Hyperbranched macromolecules via a novel double-stage convergent growth approach. *J Am Chem Soc*, 1991, 113(11): 4252–4261
- 43 Xu ZF, Kahr M, Walker KL, Wilkins CL, Moore JS. Phenylacetylene dendrimers by the divergent, convergent, and double-stage convergent methods. *J Am Chem Soc*, 1994, 116(11): 4537–4550
- 44 Hawker CJ, Frechet JMJ. A new convergent approach to monodisperse dendritic macromolecules. *J Am Chem Soc*, 1990, (15): 1010–1013
- 45 Kawaguchi T, Walker KL, Wilkins CL, Moore JS. Double exponential dendrimer growth. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(8): 2159–2165
- 46 Hawker CJ, Malmstrom EE, Frank CW, Kampf JP. Exact linear analogs of dendritic polyether macromolecules: Design, synthesis, and unique properties. *J Am Chem Soc*, 1997, 119(41): 9903–9904
- 47 Abramov MA, Shukla R, Amabilino DB, Dehaen W. New accelerated strategy for the synthesis of poly(ether ketone) dendrons. *J Org Chem*, 2002, 67(3): 1004–1007
- 48 Gilat SL, Adronov A, Frechet JMJ. Modular approach to the accelerated convergent growth of laser dye-labeled poly(aryl ether) dendrimers using a novel hypermonomer. *J Org Chem*, 1999, 64(20): 7474–7484
- 49 Steffensen MB, Simanek EE. Synthesis and manipulation of orthogonally protected dendrimers: Building blocks for library synthesis. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(39): 5178–5180
- 50 Takizawa K, Tang C, Hawker CJ. Molecularly defined caprolactone oligomers and polymers: Synthesis and characterization. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(5): 1718–1726
- 51 Zeng FW, Zimmerman SC. Rapid synthesis of dendrimers by an orthogonal coupling strategy. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(22): 5326–5327
- 52 Kolb HC, Finn MG, Barry Sharpless K. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40(11): 2004–2021
- 53 Franc G, Kakkar A. Dendrimer design using Cu-I-catalyzed alkyne-azide "click-chemistry". *Chem Commun*, 2008, (42): 5267–5276
- 54 Franc G, Kakkar AK. "Click" methodologies: efficient, simple and greener routes to design dendrimers. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(5): 1536–1544
- 55 Wu P, Feldman AK, Nugent A, Harker CJ, Scheel A, Voit B, Pyun J, Frechet JMJ, Barry Sharpless K, Fokin V. Efficiency and fidelity in a click-chemistry route to triazole dendrimers by the copper(I)-catalyzed ligation of azides and alkynes. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(30): 3928–3932
- 56 Altan Bozdemir O, Deniz Yilmaz M, Buyukcakil O, Siemiarzczuk A, Tutas M, Akkaya EU. Convergent synthesis and light harvesting properties of dendritic boradiazaindacene (BODIPY) appended perylenediimide dyes. *New J Chem*, 2010, 34(1): 151–155
- 57 Joralemon MJ, O'Reilly RK, Matson JB, Nugent AK, Harker CJ, Wooley KL. Dendrimers clicked together divergently. *Macromolecules*, 2005, 38(13): 5436–5443
- 58 Killops KL, Campos LM, Hawker CJ. Robust, efficient, and orthogonal synthesis of dendrimers via thiol-ene "click" chemistry. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(15): 5062–5064
- 59 Ma XP, Shen Y, Zhou Z, Jin E, Fan M, Radosz M. Efficient synthesis of polyester dendrimers as drug delivery carriers, *Macromolecules*, Submitted.
- 60 Antoni P, Nyström D, Hawker CJ, Hult A, Malkoch M. A chemoselective approach for the accelerated synthesis of well-defined dendritic architectures. *Chem Commun*, 2007: 2249–2251
- 61 Montañez MI, Campos LM, Antoni P, Hed Y, Walter MV, Krull BT, Khan A, Hult A, Harker CJ, Malkoch M. Accelerated growth of dendrimers via thiolene and esterification reactions. *Macromolecules*, 2010, 43(14): 6004–6013
- 62 Lee JW, Kim JH, Kim BK. Synthesis of azide-functionalized PAMAM dendrons at the focal point and their application for synthesis of PAMAM-like dendrimers. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47(16): 2683–2686
- 63 Lee JW, Kim JH, Kim BK, Shin WS, Jin SH. Synthesis of Frechet type dendritic benzyl propargyl ether and Frechet type triazole dendrimer. *Tetrahedron*, 2006, 62(5): 894–900
- 64 Ma XP, Tang JB, Shen Y, Fan M, Tang H, Radosz M. Facile synthesis of polyester dendrimers from sequential click coupling of asymmetrical monomers. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(41): 14795–14803
- 65 Vieyres A, Lam T, Gillet R, Franc G, Castonguay A, Kakkar A. Combined Cu-I-catalysed alkyne-azide cycloaddition and furan-maleimide Diels-Alder "click" chemistry approach to thermoresponsive dendrimers. *Chem Commun*, 2010, 46(11): 1875–1877
- 66 Antoni P, Robb MJ, Campos L, Montanez M, Hult A, Malmstrom E, Malkoch M, Hawker CJ. Pushing the limits for thiolene and CuAAC

- Reactions: synthesis of a 6th generation dendrimer in a single day. *Macromolecules*, 2010, 43(16): 6625–6631
- 67 Rijkers DTS, Merkx R, Yim CB, Brouwer AJ, Liskamp RMJ. 'Sulfo-click' for ligation as well as for site-specific conjugation with peptides, fluorophores, and metal chelators. *J Pept Sci*, 2010, 16(1): 1–5
 - 68 Shanguan N, Katukojvala S, Greenburg R, Williams LJ. The reaction of thio acids with azides: a new mechanism and new synthetic applications. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(26): 7754–7755
 - 69 Yim CB, Dijkgraaf I, Merkx R, Versluis C, Eek A, Mulder GE, Rijkers DTS, Boerman OC, Liskamp RMJ. Synthesis of DOTA-conjugated multimeric [Tyr(3)]octreotide peptides via a combination of Cu(I)-catalyzed "click" cycloaddition and thio acid/sulfonyl azide "sulfo-click" amidation and their *in vivo* evaluation. *J Mater Chem*, 2010, 53(10): 3944–3953
 - 70 Camponovo J, Hadad C, Ruiz J, Cloutet E, Gatard S, Muzart J, Bouquillon S, Astruc D. "Click" glycodendrimers containing 27, 81, and 243 modified xylopyranoside termini. *J Org Chem*, 2009, 74(14): 5071–5074
 - 71 Tosh DK, Yoo LS, Chinn M, Hong K, Michael Kilbey S, Barrett MO, Fricks IP, Kendall Harden T, Gao ZG, Jacobson KA. Polyamidoamine (PAMAM) dendrimer conjugates of "clickable" agonists of the A(3) adenosine receptor and coactivation of the P2Y(14) receptor by a tethered nucleotide. *Bioconjugate Chem*, 2010, 21(2): 372–384
 - 72 Ornelas C, Broichhagen J, Weck M. Strain-promoted alkyne azide cycloaddition for the functionalization of poly(amide)-based dendrons and dendrimers. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(11): 3923–3931
 - 73 Kong LZ, Sun M, Qiao HM, Pan CY. Synthesis and characterization of hyperbranched polystyrene via click reaction of AB(2) macromonomer. *J Polym Sci Polym Chem*, 2010, 48(2): 454–462
 - 74 Qin AJ, Lam JWY, Jim CKW, Zhang L, Yan J, Haussler M, Liu J, Dong Y, Liang D, Chen E, Jia G, Tang BZ. Hyperbranched polytriazoles: click polymerization, regioisomeric structure, light emission, and fluorescent patterning. *Macromolecules*, 2008, 41(11): 3808–3822
 - 75 Tang YH, Jim CKW, Liu Y, Ye L, Qin A, Lam JWY, Zhao C, Tang BZ. Synthesis and curing of hyperbranched poly(triazole)s with click polymerization for improved adhesion strength. *ACS Appl Mater Inter*, 2010, 2(2): 566–574
 - 76 Kricheldorf HR. Biodegradable polymers with variable architectures via ring-expansion polymerization. *J Polym Sci Polym Chem*, 2004, 42(19): 4723–4742
 - 77 Bielawski CW, Benitez D, Grubbs RH. An "endless" route to cyclic polymers. *Science*, 2002, 297(5589): 2041–2044
 - 78 Eugene DM, Grayson SM. Efficient preparation of cyclic poly(methyl acrylate)-*block*-poly(styrene) by combination of atom transfer radical polymerization and click cyclization. *Macromolecules*, 2008, 41(14): 5082–5084
 - 79 Lonsdale DE, Bell CA, Monteiro MJ. Strategy for rapid and high-purity monocyclic polymers by CuAAC "click" reactions. *Macromolecules*, 2010, 43(7): 3331–3339
 - 80 Ge ZS, Zhou YM, Xu J, Liu HW, Chen DY, Liu SY. High-efficiency preparation of macrocyclic diblock copolymers via selective click reaction in micellar media. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(5): 1628–1629
 - 81 Li HY, Riva R, Jerome R, Lecomte P. Combination of ring-opening polymerization and "click" chemistry for the synthesis of an amphiphilic tadpole-shaped poly(epsilon-caprolactone) grafted by PEO. *Macromolecules*, 2007, 40(4): 824–831
 - 82 Peng Y, Liu HW, Zhang XY, Liu SY, Li YS. Macrocyclic-terminated core-cross-linked star polymers: synthesis and characterization. *Macromolecules*, 2009, 42(17): 6457–6462
 - 83 Li LY, He WD, Li J, Han SC, Sun XL, Zhang BY. Synthesis of twin-tail tadpole-shaped hydrophilic copolymers and their thermo-responsive behavior. *J Polym Sci Polym Chem*, 2009, 47(24): 7066–7077
 - 84 Muthana S, Yu H, Cao HZ, Cheng JS, Chen X. Chemoenzymatic synthesis of a new class of macrocyclic oligosaccharides. *J Org Chem*, 2009, 74(8): 2928–2936
 - 85 Clark PG, Guidry EN, Chan WY, Steinmetz WE, Grubbs RH. Synthesis of a molecular charm bracelet via click cyclization and olefin metathesis clipping. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(10): 3405–3412
 - 86 Sugai N, Heguri H, Ohta K, Meng Q, Yamamoto T, Tezuta Y. Effective click construction of bridged- and spiro-multicyclic polymer topologies with tailored cyclic prepolymers (kyklo-telechelics). *J Am Chem Soc*, 2010, 132(42): 14790–14802
 - 87 Gao HF, Min K, Matyjaszewski K. Synthesis of 3-arm star block copolymers by combination of "core-first" and "coupling-onto" methods using ATRP and click reactions. *Macromol Chem Phys*, 2007, 208(13): 1370–1378
 - 88 Persson PV, Casas J, Iversen T, Cordova A. Direct organocatalytic chemoselective synthesis of a dendrimer-like star polyester. *Macromolecules*, 2006, 39(8): 2819–2822
 - 89 Gao HF, Matyjaszewski K. Synthesis of star polymers by a new "Core-First" method: Sequential polymerization of cross-linker and monomer. *Macromolecules*, 2008, 41(4): 1118–1125
 - 90 Gao HF, Tsarevsky NV, Matyjaszewski K. Synthesis of degradable miktoarm star copolymers via atom transfer radical polymerization.

- Macromolecules*, 2005, 38(14): 5995–6004
- 91 Gao HF, Matyjaszewski K. Structural control in ATRP synthesis of star polymers using the arm-first method. *Macromolecules*, 2006, 39(9): 3154–3160
- 92 Gao HF, Matyjaszewski K. Synthesis of star polymers by a combination of ATRP and the "click" coupling method. *Macromolecules*, 2006, 39(15): 4960–4965
- 93 Dag A, Durmaz H, Sirkecioglu O, Hizal G, Tunca U. Three-arm star ring opening metathesis polymers via alkyne-azide click reaction. *J Polym Sci Polym Chem*, 2009, 47(9): 2344–2351
- 94 Urbani CN, Bell CA, Lonsdale DE, Whittaker MR, Monteiro MJ. Reactive alkyne and azide solid supports to increase purity of novel polymeric stars and dendrimers via the "click" reaction. *Macromolecules*, 2007, 40(19): 7056–7059
- 95 Chan JW, Yu B, Hoyle CE, Lowe AB. Convergent synthesis of 3-arm star polymers from RAFT-prepared poly(*N,N*-diethylacrylamide) via a thiol-ene click reaction. *Chem Commun*, 2008, (40): 4959–4961
- 96 Inglis AJ, Sinnwell S, Davis TP, Barner-Kowollik C, Stenzel MH. Reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) and hetero-Diels-Alder chemistry as a convenient conjugation tool for access to complex macromolecular designs. *Macromolecules*, 2008, 41(12): 4120–4126
- 97 Dag A, Durmaz H, Hizal G, Tunca U. Preparation of 3-arm star polymers (A(3)) via Diels-Alder click reaction. *J Polym Sci Polym Chem*, 2008, 46(1): 302–313
- 98 Dag A, Durmaz H, Tunca U, Hizal G. Multiarm star block copolymers via diels-alder click reaction. *J Polym Sci Polym Chem*, 2009, 47(1): 178–187
- 99 Sinnwell S, Lammens M, Stenzel MH, Du Prez FE, Barner-Kowollik C. Efficient access to multi-arm star block copolymers by a combination of ATRP and RAFT-HDA click chemistry. *J Polym Sci Polym Chem*, 2009, 47(8): 2207–2213
- 100 Altintas O, Yankul B, Hizal G, Tunca U. One-pot preparation of 3-miktoarm star terpolymers via click [3+2] reaction. *J Polym Sci Polym Chem*, 2007, 45(16): 3588–3598
- 101 Altintas O, Hizal G, Tunca U. ABCD 4-miktoarm star quarterpolymers using click [3+2] reaction strategy. *J Polym Sci Polym Chem*, 2008, 46(4): 1218–1228
- 102 Zhang YF, Li CH, Liu SY. One-pot synthesis of ABC miktoarm star terpolymers by coupling ATRP, ROP, and click chemistry techniques. *J Polym Sci Polym Chem*, 2009, 47(12): 3066–3077
- 103 Li CH, Ge ZS, Liu HW, Liu SY. Synthesis of amphiphilic and thermo responsive ABC miktoarmstar terpolymer via a combination of consecutive click reactions and atom transfer radical polymerization. *J Polym Sci Polym Chem*, 2009, 47(16): 4001–4013
- 104 Dag A, Durmaz H, Kirmizi V, Hizal G, Tunca U. An easy way to the preparation of multi-miktoarm star block copolymers via sequential double click reactions. *Polym Chem*, 2010, 1(5): 621–623
- 105 Plamper FA, Reinicke S, Elomaa M, Schmalz H, Tenhu H. Pearl necklace architecture: New threaded star-shaped copolymers. *Macromolecules*, 2010, 43(5): 2190–2203
- 106 Gungor E, Cote G, Erdogan T, Durmaz H, Levent Demirel A, Hizal G, Tunca U. Heteroarm H-shaped terpolymers through 22 click reaction. *J Polym Sci Polym Chem*, 2007, 45(6): 1055–1065
- 107 Gungor E, Hizal G, Tunca U. One-pot double click reactions for the preparation of H-shaped ABCDE-type quinterpolymer. *J Polym Sci Polym Chem*, 2009, 47(13): 3409–3418
- 108 Gao H, Matyjaszewski K. Synthesis of molecular brushes by "grafting onto" method: Combination of ATRP and click reactions. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(20): 6633–6639
- 109 Tsarevsky NV, Bencherif SA, Matyjaszewski K. Graft copolymers by a combination of ATRP and two different consecutive click reactions. *Macromolecules*, 2007, 40(13): 4439–4445
- 110 Fleischmann S, Kiriya A, Bocharova V, Tock C, Komber H, Voit B. Synthesis of dendronized diblock copolymers via click chemistry: The effect of dendronization on phase separation behaviour. *Macromol Rapid Commun*, 2009, 30(17): 1457–1462
- 111 Johnson JA, Finn MG, Koberstein JT, Turro NJ. Synthesis of photocleavable linear macromonomers by ATRP and star macromonomers by a tandem ATRP-click reaction: Precursors to photodegradable model networks. *Macromolecules*, 2007, 40(10): 3589–3598
- 112 Altintas O, Demirel AL, Hizal G, Tunca U. Dendrimer-like miktoarm star terpolymers: A(3)-(B-C)(3) via click reaction strategy. *J Polym Sci Polym Chem*, 2008, 46(17): 5916–5928
- 113 Tyrrell ZL, Shen Y, Radosz M. Fabrication of micellar nanoparticles for drug delivery through the self-assembly of block copolymers. *Prog Polym Sci*, 2010, 35(9): 1128–1143
- 114 Zhou Z, Shen Y, Tang JB, Fan M, Van Kirk EA, Murdoch WJ, Radosz M. Charge-reversal drug conjugate for targeted cancer cell nuclear

drug delivery. *Adv Funct Mater*, 2009, 19(22): 3580–3589

- 115 Xu P, Li SY, Li Q, Van Kirk EA, Ren J, Murdoch WJ, Zhang Z, Radosz M, Shen YQ. Virion-mimicking nanocapsules from pH-controlled hierarchical self-assembly for gene delivery. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47(7): 1260–1264

“Click synthesis” of topological macromolecules

CHEN ZhongChun^{1,2}, TANG JianBin², SHEN YouQing² & WANG XinPing¹

¹ Department of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China

² State Key Laboratory of Chemistry Engineering; Center for Bionanoengineering, Department of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China

Abstract: Topological macromolecules including branched macromolecules such as starlike, dendritic and cyclic and muticyclic macromolecules have many unique properties different from linear counterparts, and thus are new polymeric materials with potential applications in such areas as nanotechnology, biomedicines and pharmaceuticals. However, their tedious synthesis is the inherent barrier preventing them from real applications. Click reactions, which are fast, selective under mild reaction conditions and create only inoffensive by-products, have greatly advanced the synthesis methodologies of topological polymers. In this review, we briefly discuss the applications of click reactions including copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC), thiol-yne/ene, amine-acrylate, Diels-Alder cycloaddition reactions in synthesis of topological polymers. The future directions in this area are also discussed.

Keywords: topological macromolecules, branched macromolecules, click reactions, efficient synthesis