

# The Synthesis of Dendritic Gelators and It's Self-Assembly in the Methyl Methacrylate

Si Chen, Jian-ming Xu, Guo-dong Tang, Liu Yang, Zhi-guo Xu, Xu Wang \*

(College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

**Abstract:** The first  $G_1-C_{12}-G_1$  and second  $G_2-C_{12}-G_2$  generation dendritic gelators were synthesized by divergent method, using dodecane diamine as the central core, BOC-lysine branching monomer as branch structure which connected to the 1,12-diaminododecane via covalent peptide bond linkages. The structures were confirmed by  $^1H-NMR$  and MS. Tube inversion experiments showed that the self-assembly of the  $G_2-C_{12}-G_2$  in the methyl methacrylate (MMA) formed a more stable gel than  $G_1-C_{12}-G_1$ .  $G_2-C_{12}-G_2$  could form a stable gel at a low concentration (0.2 wt%), and the gel-sol temperature ( $T_{gel}$ ) was 26 °C. However  $G_1-C_{12}-G_1$  could not form an effective gel in MMA until the concentration up to 4 wt% and  $T_{gel} = 16$  °C. Electron microscopy and scanning electron microscopy (SEM) experiments revealed gel network was constituted by micelle, which was made up of numerous fibers. And the fibers become denser and larger with the increasing  $G_2-C_{12}-G_2$  content.

**Keywords:** dendritic gelator; self-assembly; gel; methyl methacrylate

## 树枝状凝胶因子的合成及其在甲基丙烯酸甲酯中的自组装

陈思, 徐建明, 唐国栋, 杨柳, 徐志国, 王旭\*

(浙江工业大学化学工程与材料学院, 浙江 杭州 310014)

**摘要:** 本文采用发散法合成了以十二烷二元胺为中心核, (S)-2,6-二叔丁氧基羰基氨基己酸为支化单体的第一代树枝状凝胶因子( $G_1-C_{12}-G_1$ )和第二代树枝状凝胶因子( $G_2-C_{12}-G_2$ ), 并通过氢核磁( $^1H-NMR$ )、质谱(MS)确认其结构。通过管反演法发现 $G_2-C_{12}-G_2$ 在甲基丙烯酸甲酯(MMA)中通过自组装形成的凝胶比 $G_1-C_{12}-G_1$ 更稳定。 $G_2-C_{12}-G_2$ 只需更低的浓度(0.2 wt%)就可以形成稳定的凝胶, 凝胶-溶胶温度( $T_{gel}=26$  °C), 而 $G_1-C_{12}-G_1$ 要形成有效的凝胶, 至少需要4 wt%,  $T_{gel}=16$  °C。通过电子显微镜和扫描电镜(SEM)发现凝胶网络是由纤维束构成, 而纤维束由于无数的纤维组成。且随着 $G_2-C_{12}-G_2$ 含量的增加, 纤维束更大, 纤维变得更加致密。

**关键词:** 树枝状凝胶因子; 自组装; 凝胶; 甲基丙烯酸甲酯

### 1 引言

近年来, 凝胶因子在有机溶剂中的应用越来越热门了。这是由于凝胶因子在有机溶剂中通过自组装形成的凝胶具有很好的可逆性, 同时凝胶的微观结构具有多样性<sup>[1-3]</sup>, 如纳米纤维、纳米棒、纳米带、螺旋结构等。因此凝胶应用在许多工业产品中, 如化妆品、药物运输等<sup>[4]</sup>。凝胶的形成主要是由凝胶因子间的相互作用决定的(氢键、 $\pi-\pi$ 键、范德瓦尔斯力、静电

作用等)。David K. Smith和他的课题组发表了树枝状的凝胶因子在各种有机溶剂中通过氢键形成凝胶<sup>[5]</sup>。另外, Beginn和他的课题组报道了长脂肪链末端具有两亲性的官能团的凝胶因子通过范德瓦尔斯力在有机溶剂形成凝胶<sup>[6,7]</sup>。

目前凝胶因子大多数主要应用在惰性的有机溶剂中, 本文通过合成第一代树枝状凝胶因子 $G_1-C_{12}-G_1$ 和第二代树枝状凝胶因子 $G_2-C_{12}-G_2$ , 并把凝胶因子应用到具有可聚合的甲基丙烯酸甲酯(MMA)单体中, 研究了不同代数的树枝状凝胶因子在MMA中的凝胶化影响, 以及凝胶因子含量对凝胶-溶胶温度( $T_{gel}$ )的影响。

**资助信息:** 浙江省教育厅科研项目(NO. Y200909285)以及浙江工业大学重中之重人才经费(NO.56710105002)资助项目。

## 2 试验

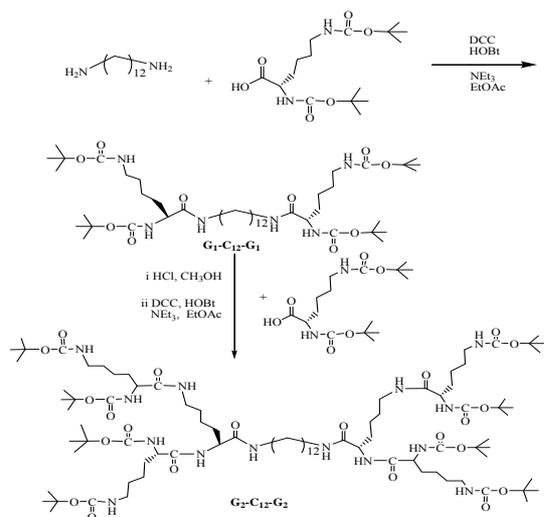
### 2.1 主要原料和仪器

化学试剂：(S)-2,6-二叔丁氧基羰基氨基己酸(BOC-Lys(BOC)-OH) (99%, 上海晶纯试剂有限公司); 十二烷二元胺 (99%, 上海西域机电系统有限公司); N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC) (99%, 上海共价化学); 1-羟基苯并三唑(HOBT) (99%, 上海共价化学); 三乙胺(AR, 广东省化学试剂工程技术研究开发中心); 乙酸乙酯(杭州双林化学试剂)、石油醚(北京长海化工厂)、甲醇(衢州巨化试剂有限公司)、二氯甲烷(浙江三鹰化学试剂有限公司)等均为分析纯 GF254 硅胶粉(200-300目)。

仪器：核磁共振波谱仪：Bruker AVANCE III 500MHz, 瑞士 Bruker 公司; 液相色谱-离子阱质谱仪：(DECAX-60000 LCQ Deca XP), 美国 Thermo 公司; 液相色谱-飞行时间质谱仪：6210 LC/TOF, 美国 Agilent 公司; 差示扫描量热仪(DSC): Q-100, 美国 TA 公司; 扫描电子显微镜(SEM): Hitachi S-4700, 日本日立公司; 相差/视频显微镜: CVM-600E001132, 日本 JVC 公司。

### 2.2 合成方法

#### 2.2.1 合成路线



反应图1  $G_1-C_{12}-G_1$ 和 $G_2-C_{12}-G_2$ 合成路线  
Scheme 1 synthetic routes of  $G_1-C_{12}-G_1$  and  $G_2-C_{12}-G_2$

#### 2.2.2 $G_1-C_{12}-G_1$ 的合成

将 1.00 g (5.0 mmol) 十二烷二元胺悬浮于 150 ml

的乙酸乙酯中, 再加入 1.44 g (14.2 mmol) 三乙胺, 搅拌 10 min 后, 再向体系中加入 3.80 g (11.0 mmol) BOC-Lys(BOC)-OH, 冰浴反应, 再加入 DCC 6.00 g (29.1 mmol) 和 HOBT 3.96 g (29.1 mmol) 的混合物, 反应慢慢升至室温, 反应三天。过滤得带微黄色的澄清滤液, 滤液再依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和硫酸氢钠水溶液洗涤, 最后用乙酸乙酯与石油醚(3/2)混合溶剂作为展开剂过柱, 旋干干燥得纯的  $G_1-C_{12}-G_1$  3.86 g, 产率=89.4%。Mp 70-73°C;  $R_f$  =0.35 (EtOAc/PE=3/2);  $^1H$  NMR  $\delta_H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 6.27 (2H, br, CONH), 5.19 (2H, br, NHBoc), 4.65 (2H, br, NHBoc), 4.01-4.02 (2H, br, COCH(R)NH), 3.25-3.11(4H, m,  $CH_2NHCOCH(R)$ ), 3.10 (4H, m,  $CH_2NHBoc$ ), 2.07-1.25(68H, m,  $CH_2$ ,  $CH_3$ );  $m/z$  (Electrospray)  $(C_{44}H_{84}N_6O_{10} + Na)^+ = 879.6$ ,  $(C_{44}H_{84}N_6O_{10} + H)^+ = 857.6$ ,  $C_{44}H_{84}N_6O_{10} = 856.6$ , 与理论值相符。

#### 2.2.3 $G_2-C_{12}-G_2$ 的合成

将 2.20 g (1.3 mmol)  $G_1-C_{12}-G_1$  溶于 15 ml 甲醇中, 再通入 HCl 气体, 反应 30 min 使  $G_1-C_{12}-G_1$  端基 BOC 脱除。再旋干甲醇和过量的 HCl, 得到白色的固体粉末, 在烘箱中干燥 30min, 把其去 BOC 的  $G_1-C_{12}-G_1$  悬浮于 80ml 乙酸乙酯中, 加入三乙胺 3.72 g (36.8 mmol), 然后在冰浴下加入 BOC-赖氨酸 5.46 g (15.8 mmol), 最后加入 DCC 3.26 g (15.6 mmol) 和 HOBT 2.14 g (15.6 mmol), 反应 4 天。过滤得淡黄色沉淀(含  $G_2-C_{12}-G_2$ ), 用甲醇提取  $G_2-C_{12}-G_2$  的粗产物, 提取液合并, 用无水硫酸钠干燥, 最后用展开剂( $CH_2Cl_2/CH_3OH=9/1$ )柱分离, 旋干, 再用甲醇与乙醚重结晶, 得白色的  $G_2-C_{12}-G_2$  1.40 g, 产率=62.5%。Mp 118-121°C;  $R_f$  =0.2 ( $CH_2Cl_2/MeOH=9/1$ );  $^1H$  NMR  $\delta_H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.38 (2H, br, CONH), 7.14 (2H, br, CONH), 6.72 (2H, br, CONH), 5.92 (2H, br, NHBoc), 5.56 (2H, br, NHBoc), 4.98 (2H, br, NHBoc), 4.81 (2H, br, NHBoc), 4.30(6H, s, COCH(R)NH), 4.19 (4H, s,  $CH_2NHCOCH(R)$ ), 3.45-3.10 (12H, m,  $CH_2NHCOCH(R)$ ), 1.99- 1.24 (128H, m,  $CH_2, CH_3$ );  $m/z$  (Electrospray)  $[C_{88}H_{164}N_{14}O_{22} + Na]^+ = 1792$ ,  $C_{88}H_{164}N_{14}O_{22} = 1769.0$ , 与理论值相符。

## 3 $G_1-C_{12}-G_1$ 与 $G_2-C_{12}-G_2$ 在MMA中的凝胶化

图1是将一定量的  $G_1-C_{12}-G_1$ 或 $G_2-C_{12}-G_2$ 加入到一定量的 MMA 中, 在 70°C 下超声 30 min, 使其溶解,

然后缓慢冷却，得其凝胶。最后在恒温水浴槽中以每升 1℃ 停留 2min，采用管反演法观察其凝胶是否被破坏，破坏点为凝胶-溶胶温度。



图 1 1% G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 的 MMA 凝胶

Fig 1 Photographs of gelation system G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> (1 wt%) in MMA

图 2a 是 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 在 MMA 中的凝胶化，当 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 在 MMA 中质量分数小于 4% 时，体系不能形成凝胶；当 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 质量分数 4%~14% 时，体系形成了凝胶，凝胶-溶胶温度随着凝胶含量的增加缓慢增加，但透明度随着 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 含量的增加而降低，最后形成不透明的乳白色凝胶；当 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 含量大于 14% 时，在高温下超声部分 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 无法溶解，冷却所得的凝胶-溶胶温度保持恒定 23℃。

图 2b 是 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 在 MMA 中的凝胶化，当 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 在 MMA 中质量分数 0.2%~0.4% 时，凝胶-溶胶温度随着 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 含量的增加；当 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 含量 0.4%~1.0% 时，凝胶-溶胶温度的增加速率变慢，当 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 含量大于 1% 后，凝胶-溶胶温度逐渐趋于 64℃。凝胶的透明性也随着 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 含量的增加而降低，最后变成不透明。

从图 2a 和图 2b 可发现，G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 在 MMA 中的凝胶化比 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 强。当 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 含量在 0.2% 时，T<sub>gel</sub>=26℃，比 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 含量=16%，T<sub>gel</sub>=23℃ 高

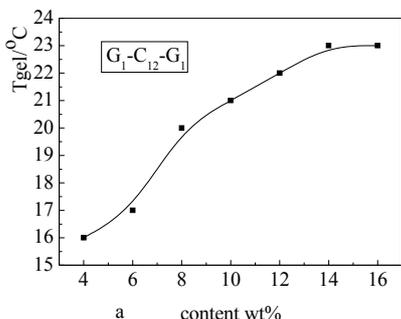


图 2 a G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 在 MMA 中的热稳定性；  
Fig 2 a Thermal stability of G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> in MMA;

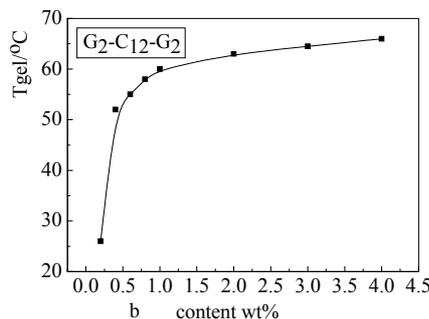


图 2 b G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 在 MMA 中的热稳定性  
Fig 2 b Thermal stability of G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> in MMA

主要是由以下原因：

1. 由于在相同质量分数下，单位体积中 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 的 NH-CO 含量要比 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 高，而 NH-CO 键是形成凝胶的关键。

2. G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 末端官能团 (NH-CO) 有 8 个，而 G<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>1</sub> 末端官能团 4 个，这样 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 分子间通过氢键相互作用点 (“交联点”) 增加<sup>[5]</sup>，相互作用力增强，同时单位体积的交联点增加。因此只要很低的含量下就可以形成稳定的凝胶，同时 T<sub>gel</sub> 也会有很大的提高。

图 3 是把质量分数 1% G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 加入 MMA 中，先 70℃ 下超声 30min，使其溶解，再缓慢冷却，得透明的凝胶，取部分试样放入液体坩锅中，DSC 升温速率为 4℃/min 的 DSC 图。发现在 66.99℃ 存在吸热峰，为溶胶-凝胶温度，比前面采用管反演方法所得凝胶-溶胶温度 (60℃) 高。主要原因是由于 DSC 的升

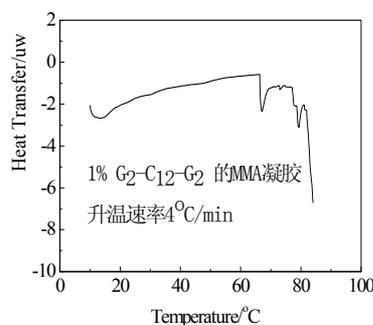


图 3 质量分数为 1% 的 G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> 凝胶体的 DSC 图 (升温速率为 4℃/min)

Fig 3 Differential scanning calorimetry traces for gelation system G<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-G<sub>2</sub> in MMA (hate rate 4℃/min)

温速率比管反演法的升温速率快，具有滞后效应，因此凝胶-溶胶温度会向高温转移。另外在 73.91℃ 也有个吸热峰，为  $G_2-C_{12}-G_2$  溶解的吸热峰。

图 4 是  $G_2-C_{12}-G_2$  的干凝胶视频/相差图，

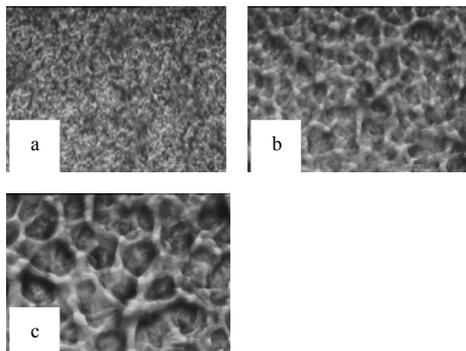


图 4 a 为质量分数为 0.2%，b 为 1%，c 为 3%  $G_2-C_{12}-G_2$  干凝胶视频/相差显微镜图

Fig 4 Video/ phase contrast microscope images of gels from MMA of  $G_2-C_{12}-G_2$ , (a = 0.2 wt%, b = 1 wt%, c = 3 wt%) (标尺=9μm, 放大倍数为 400)

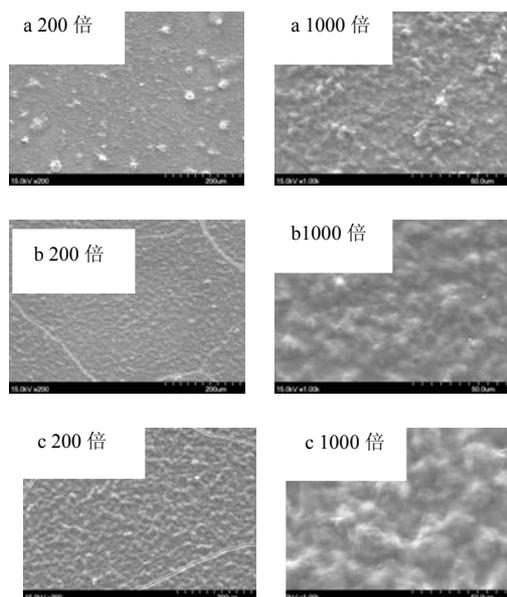


图 5.  $G_2-C_{12}-G_2$  干凝胶的扫描电镜 (a 为 0.2%，b 为 1%，c 为 3%)

Fig.5 SEM images of gels from MMA of  $G_2-C_{12}-G_2$ , (a = 0.2 wt%, b = 1 wt%, c = 3 wt%)

$G_2-C_{12}-G_2$  加到 MMA 中，先在 70℃ 下超声 30min 使其溶解，在趁热滴加到载玻片，冷却得到其凝胶，在室温下使 MMA 溶剂挥发干，得其干凝胶。分别制得含量为 0.2 wt%、1 wt%、3 wt% 的干凝胶。再通过视频/相差显微镜观察其表面形貌的。发现干凝胶是由相互缠结的纤维束组成三维网络。这些网络通过毛细管作用把 MMA 束缚住，因此可以得到不流动的凝胶。由图 4a、4b、4c 可知，随着  $G_2-C_{12}-G_2$  含量的增加，纤维束的尺寸逐渐变粗。因此凝胶强度变强，凝胶-溶胶温度提高。

图 5 是  $G_2-C_{12}-G_2$  干凝胶的扫描电镜图，从图看出纤维束由更小的纤维单元构成，纤维单元通过自组装相互团聚在一起形成纤维束，然后形成了稳定的凝胶体系。同时随着  $G_2-C_{12}-G_2$  含量的增加，纤维单元的密度增加，形成了更粗的纤维束，因此所得的凝胶网络更稳定，凝胶-溶胶温度提高。通过凝胶网络间的毛细管作用，使 MMA 溶剂被束缚住。

#### 4. 结论

本文采用发散法合成了  $G_1-C_{12}-G_1$  和  $G_2-C_{12}-G_2$ ，并以  $G_1-C_{12}-G_1$  和  $G_2-C_{12}-G_2$  作为凝胶因子，在甲基丙烯酸甲酯中通过自组装形成三维网络凝胶，研究表明在 MMA 中  $G_2-C_{12}-G_2$  比  $G_1-C_{12}-G_1$  具有更强的凝胶化， $G_2-C_{12}-G_2$  只需质量分数为 0.2% 就能形成稳定的凝胶 ( $T_{gel}=26^\circ C$ )，随着  $G_2-C_{12}-G_2$  含量的增加， $T_{gel}$  先快速增加，最后缓慢增加，最后趋于  $65^\circ C$ 。而  $G_1-C_{12}-G_1$  质量分数低于 4% 时，无法形成稳定的凝胶，到  $G_1-C_{12}-G_1$  含量增加到 16%，也只有  $23^\circ C$ 。

通过电子显微镜和扫描电镜观察凝胶的表面形貌，我们发现凝胶是由相互缠结在一起的三维网络构成，而三维网络是由纤维通过氢键作用自组装形成的纤维束组成。三维网络通过毛细管作用把 MMA 束缚住使其不流动，因此形成了稳定的凝胶。同时凝胶具有温度的可逆性，高温下形成澄清的溶液，低温下可以形成稳定的凝胶。

#### References (参考文献)

- [1] Albert M, Hung and Samuel I Stupp. Understanding Factors Affecting Alignment of Self-Assembling Nanofibers Patterned by Sonication-Assisted Solution Embossing [J]. *Langmuir*, 2009, 25(12): 7084-7089.
- [2] Honggang Cui, Takahiro Muraoka, Andrew G. Cheetham, and Samuel I Stupp. Self-Assembly of Giant Peptide Nanobelts[J]. *Nano Lett*, 2009, 9(3):945-951.
- [3] Wei-wen Tsai, Liang-shi Li, Honggang Cui, Hongzhou Jiang, Samuel I Stupp. Self-assembly of amphiphiles with terthiophene and tripeptide segments into helical nanostructures[J].

- Tetrahedron*, 2008, 64: 8504–8514.
- [4] M Kitano, Y Mitani, K Takayama, et al, Buccal absorption through golden hamster cheek pouch in vitro and in vivo of  $17\beta$ -estradiol from hydrogels containing three types of absorption enhancers[J]. *Int J Pharm*, 1998, 174; 19–28.
- [5] Buqing Huang, Andrew R. Hirst, David K. Smith. A Direct Comparison of One- and Two-Component Dendritic Self-Assembled Materials:Elucidating Molecular Recognition Pathways[J]. *J.Am.Chem.Soc*, 2005, 127: 7130-7139.
- [6] U. Beginn. Supramolecular Templates as Porogenes[J]. *Adv.Mater*, 1998, 10(6): 1391-1394.
- [7] U. Beginn, S.Sheiko and Möller. Self-organization of 3,4,5-tris(octyloxy)benzamide in solution and embedding of the aggregates into methacrylate resins[J]. *Macromo l. Chem. Phys*, 2000,201(10): 1008-1015.