

· 综述 ·

基于 Knoevenagel 缩合反应的动态高分子材料

杨蕊竹¹ 丁晓亚² 朱耀威³ 张箫浓¹ 刘焱龙¹ 肖春生^{1*} 陈学思^{1*}⁽¹⁾中国科学院长春应用化学研究所 高分子与技术全国重点实验室 长春 130022)⁽²⁾安徽医科大学第一附属医院 教育部肿瘤免疫医药基础研究创新中心 合肥 230022)⁽³⁾泰山学院化学化工学院 泰安 271000)

摘 要 Knoevenagel 缩合反应是醛或者酮与含有活泼亚甲基的化合物反应形成 C=C 的经典反应, 已被广泛应用于合成精细化学品、天然产物、染料和高分子材料等. 该反应不仅能够在有机溶剂中顺利进行, 在水溶液中亦能在有或无催化剂条件下高效发生. 基于其温和高效的特点, 近年来研究者尝试将其应用于新型高分子材料的构建. 研究发现, 该反应生成的 C=C 在水相和有机相中均表现出显著的动态性, 这一特性使其既能用于制备可注射、自愈的动态水凝胶, 也能用于构建动态类玻璃高分子材料 (Vitrimers), 已然成为动态高分子合成领域的一种新兴化学工具. 本综述主要就近年来基于 Knoevenagel 缩合反应的动态高分子材料的设计和构建策略, 及其在生物医学、可回收材料和生物基绿色材料等领域的应用与进展进行总结, 并对该研究目前存在的挑战和应用潜力进行展望.

关键词 Knoevenagel 缩合反应; 动态化学键; 动态高分子材料; 水凝胶; 类玻璃高分子

引用: 杨蕊竹, 丁晓亚, 朱耀威, 张箫浓, 刘焱龙, 肖春生, 陈学思. 基于 Knoevenagel 缩合反应的动态高分子材料. 高分子学报, 2026, 57(9), 1951–1969.

Citation: Yang, R. Z.; Ding, X. Y.; Zhu, Y. W.; Zhang, X. N.; Liu, Y. L.; Xiao, C. S.; Chen, X. S. Dynamic polymer materials based on Knoevenagel condensation reaction. *Acta Polymerica Sinica* (in Chinese), 2026, 57(9), 1951–1969.

动态高分子材料是一类含有可逆化学键(即动态键)的大分子材料, 其网络能在外部刺激(如温度、光、pH、催化剂等)下发生可逆的化学键交换和网络重构, 因而也被称为动态自适应网络^[1–5]. 从化学结构上看, 高分子网络中含有如亚胺键、酰胺键、二硫键以及 Diels-Alder 反应形成环加成键等动态共价化学键, 这些键的可逆断裂与形成是促使网络结构重组以及材料宏观形态转换的分子基础^[6,7]. 目前, 该领域的研究与应用主要聚焦于动态水凝胶和类玻璃高分子材料 (Vitrimers) 2 大代表性体系. 尽管二者皆具有动态性特征, 但其组成、结构与性能的差异导致了截

然不同的应用场景. 动态水凝胶作为一种典型的基于动态化学键交联的含水动态高分子交联网络, 其内部动态键时刻进行着动态化学键的可逆“形成”和“断裂”, 这种特性不仅赋予水凝胶良好的自修复和可注射性能, 更重要的是, 其能够高度模拟天然细胞外基质的动态微环境, 因而在组织工程支架和药物控释载体等生物医学领域中具有不可替代的优势^[8,9]. Vitrimers 是一种不含水的固态动态高分子网络, 它融合了热固性材料的刚性和热塑性材料的可再加工性, 其内部的动态共价键可在外界刺激下可发生重排, 使材料具备形状记忆、自修复以及可回收等特性, 这使其在

黄葆同/冯之榴先生诞辰 105 周年纪念专辑; 2026-06-22 收稿, 2026-07-31 录用, 2026-08-19 网络出版.

基金项目: 国家自然科学基金(基金号 E511011001, 52222307).

* 通信联系人, E-mail: xiaocs@ciac.ac.cn; xschen@ciac.ac.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2026.26220; CSTR: 32057.14.GFZXB.2026.7713

自修复弹性体、高性能复合材料及可回收材料体系等领域展现出巨大的应用潜力^[10,11]. 因此, 凭借其动态可逆性、刺激响应性与可设计性, 动态高分子材料正有力推动多个相关领域科学技术的发展与应用.

Knoevenagel 缩合反应是醛或酮与含有活泼亚甲基的化合物缩合形成 $C=C$ 的经典有机反应, 已广泛应用于小分子合成及高分子网络构筑^[12,13]. 尽管该反应历经逾百年发展, 但产物中 $C=C$ 的动态行为此前未见文献报道. 2015 年左右, 本课题组在与吉林大学合作开发 α -氰基-4-羟基肉桂酸衍生物作为多肽 MALDI-TOF MS 分析新基质时, 注意到 Knoevenagel 缩合反应可在氨基酸催化下, 在水相和室温条件下高效进行^[14-17]. 为此, 我们设想这种温和且高效的反应是否可作为一类新型交联反应, 用于构建生物医用水凝胶材料. 然而, 研究发现, 水溶液中的 Knoevenagel 缩合反应不仅具有显著的可逆性, 且其所形成的 $C=C$ 也表现出明显动态性和温度响应性^[18,19]. 利用这一特性, 成功构建了一系列基于动态 $C=C$ 的动态水凝胶. 该类凝胶表现出优异的可注射性、自愈合能力及温度响应性, 在创面敷料、细胞载体、药物递送等生物医学领域展现出巨大的应用潜力^[20-24]. 基于该反应在水相中的动态性特征, 进一步探究了其在有机相中的动态特性. 研究发现, 有机介质中形成的 $C=C$ 键同样具备良好的可逆性与热响应性. 以此为基础, 我们进一步开发了系列基于 Knoevenagel 缩合反应的 Vitrimer 材料, 这类材料兼具热固性网络的稳定性与热塑性的可再加工性, 在材料回收、紫外防护及柔性导电复合材料等领域均展现出了巨大的应用价值^[25-28].

本综述旨在系统总结 Knoevenagel 缩合反应从一项经典的有机合成反应, 发展为动态高分子材料构筑的关键工具的研究脉络, 并详细总结该反应在水凝胶与 Vitrimer 材料领域中的研究进展, 概述其设计思路、动态调控机理与材料性能调控策略, 并展望其未来发展与应用前景.

1 基于 Knoevenagel 缩合反应的动态水凝胶材料

水凝胶是由亲水聚合物材料通过共价键或非共价键交联形成的三维网络, 具有优异的亲水性

和生物相容性, 已被广泛应用于生物医学、药物递送以及组织工程等领域^[29-31]. 然而传统水凝胶的交联方式限制了其功能的拓展, 例如, 基于非共价键(如氢键、离子键)的水凝胶虽具有动态可逆与刺激响应特性, 但较低的键能导致其力学稳定性不足, 极易受到外界环境因素(如 pH、温度等)影响; 而基于传统共价键的水凝胶虽然网络结构稳定, 却往往缺乏可逆适应性与功能多样性. 为了平衡凝胶网络结构的动态性和稳定性, 动态共价键被引入到水凝胶体系中. 这类化学键(如席夫碱键、二硫键、硼酸酯键以及 Diels-Alder 反应形成的共价键等^[6,32,33])兼具共价键的稳定性和非共价键的可逆性, 能够在外部刺激(如光、pH、温度)下发生断裂与重组. 基于动态共价键的水凝胶不仅保留了共价网络的稳定性, 更被赋予自修复、可注射、形状自适应、刺激响应性等多种特性, 极大拓展了水凝胶在生物医学、药物递送等领域中的应用^[34,35]. 尽管如此, 当前动态水凝胶仍面临些许挑战, 如响应性单一和动态调控性差等, 因此, 发展具有多重响应性、动态可调且性能稳定的新型动态共价水凝胶具有重要意义. 最近, 本课题组研究发现, Knoevenagel 缩合反应在水溶液中形成的 $C=C$ 键具有明显的动态特性和多重刺激响应性(如温度、pH 和催化剂等), 而基于此构建的水凝胶, 其动态性能可在温和条件下实现多重精准调控. 该发现为开发新型智能动态水凝胶提供了新的分子设计策略和研究思路. 本节将系统阐述基于 Knoevenagel 缩合反应水凝胶的制备方法、动态性能调控以及相关应用, 并列表对比了不同类型动态共价键的特征及其所制备的动态水凝胶的性能与不足(表 1).

1.1 通过温度调控基于 Knoevenagel 缩合反应的水凝胶性能

在众多动态共价键中, Diels-Alder 反应形成的环加成键因其独特的温度响应可逆性而备受关注^[41]. 基于这一特性, Diels-Alder 反应已被成功应用于构建多种具有可重塑和再加工性能的聚合物网络, 并在自修复材料和可回收热固性树脂等领域展现了巨大的应用潜力^[42,43]. 然而, 将 Diels-Alder 化学反应的温度敏感性拓展至水凝胶体系仍面临诸多挑战. 首先, 逆反应所需的较高温度(常高于 100 °C)与水凝胶体系(尤其是生物医用体

Table 1 Properties and limitations of dynamic hydrogels based on different dynamic covalent bonds.

Dynamic covalent bond	Catalyst	Response signal	Healing efficiency	Limitations of hydrogel
Schiff base	Weak acid	pH	60 s (20 °C) ^[36]	Low mechanical strength, poor stability
Acylhydrazone bonds	Aniline and its derivatives	pH	4 h (25 °C) ^[37]	Low mechanical strength, tedious synthesis
Disulfide bonds	Oxidants, enzymes, and visible light, <i>etc.</i>	Thiol-containing molecules, light	30 min (UV, 25 °C) ^[38]	Light sensitivity, limited reaction conditions
Borate ester bonds	Weak acid	Glucose, H ₂ O ₂ , pH	20 s (25 °C) ^[39]	Low mechanical strength, narrow pH range for gelation
Diels-Alder reaction	Lewis acids, pressure, <i>etc.</i>	Temperature	12 h (25 °C) ^[40]	Slow gelation, limited injectability, irreversible <i>in vivo</i> , complex preparation
Knoevenagel condensation reaction	Alkaline substances and biological small molecules (such as amino acids, sodium ascorbate, <i>etc.</i>)	pH, temperature, small molecules	60 s (25 °C) ^[20]	Poor stability, high environmental sensitivity

系)所要求的温和生理条件存在明显矛盾;其次,反应基团的修饰步骤往往较为复杂,且可能影响凝胶的亲水性和生物相容性等.因此,尽管动态共价键水凝胶的研究蓬勃发展,但受限于其较高的可逆温度,基于 Diels-Alder 反应构建的温敏性水凝胶在生物医药方向的应用却鲜有报道.为了开发适用于生理条件的温敏水凝胶体系,我们课题组发现水相中 Knoevenagel 缩合反应形成的 C=C 表现出良好的温度响应性,且响应范围宽、灵敏度高.基于此,利用苯甲醛和氰乙酸酯功能化的四臂聚乙二醇(4-arm PEG)成功制备了基于动态 C=C 交联的水凝胶(图 1(a))^[19].所得水凝胶展现出良好的自愈合与可注射性能,在机械破坏后能够迅速自修复,并且能够通过注射器顺利挤出(图 1(b)).有趣的是,当对水凝胶施加高温(如 50 °C)时,其储能模量(G')迅速降低,而当温度恢复至低温(如 4 °C)时,其 G' 可迅速恢复至初始值.宏观观察表明,通过高低温的循环切换可实现凝胶-溶胶状态的可逆转变.利用这一特性,将水凝胶置于模具中经温度调控即可重塑为不同形状,从而实现材料的热塑性加工.值得注意的是,将室温下形成的水凝胶置于 4 °C 环境中延长放置时间后,其 G' 会超越初始值(图 1(c)).我们推测,这可能是由于在低温下 C=C 的形成反应平衡常数增大,导致交联点密度升高所致.此外,温和的成胶条件与良好的生物相容性,使得该凝胶体系能够高效负载细胞并维持其活性,在可注射细胞

递送与组织工程等领域展现出广阔的应用前景.

为了克服温度调控在远程操控上的局限性,还可以将一些具有高效光热转化功能的纳米材料(如氧化石墨烯(GO)^[44]、黑磷纳米片^[45,46]等)整合至基于 Knoevenagel 反应的水凝胶网络中.在近红外光照射下,这些纳米材料可产生局部光热效应,从而引发凝胶内部温度的可控升高,进一步触发凝胶内部动态 C=C 交联点的可逆断裂,进而主动调控凝胶的交联结构.该特性不仅可实现水凝胶力学强度(如储能模量)的时空调控,还可通程序化光照动态调节其网络孔径,最终有望实现对负载药物分子的按需可控释放.例如,研究人员以 GO 混合苯甲醛和氰乙酸酯修饰的葡聚糖混合溶液作为水凝胶前体溶液,并负载生长因子,成功构筑了一种光响应性三维水凝胶支架(图 1(d))^[22].所得凝胶支架表现出显著的光热转化能力,通过调整近红外光强度、GO 浓度或者光照时间,可实现对其 G' 的远程动态调节,从而赋予凝胶网络可编程的动态性,能够更好地匹配动态变化的组织微环境.进一步,基于此光热响应机制,负载于凝胶中的生长因子可实现近红外光触发的按需可控释放.同时,光热效应产生的局部高温能够有效破坏细菌细胞膜,赋予材料广谱抗菌性能.这些特性使得该水凝胶支架成为一种极具应用潜力的智能伤口敷料,为感染性创面的修复提供了新的解决方案,在生物医学领域展现出广阔的应用前景.利用此策略,Ding 等将多种

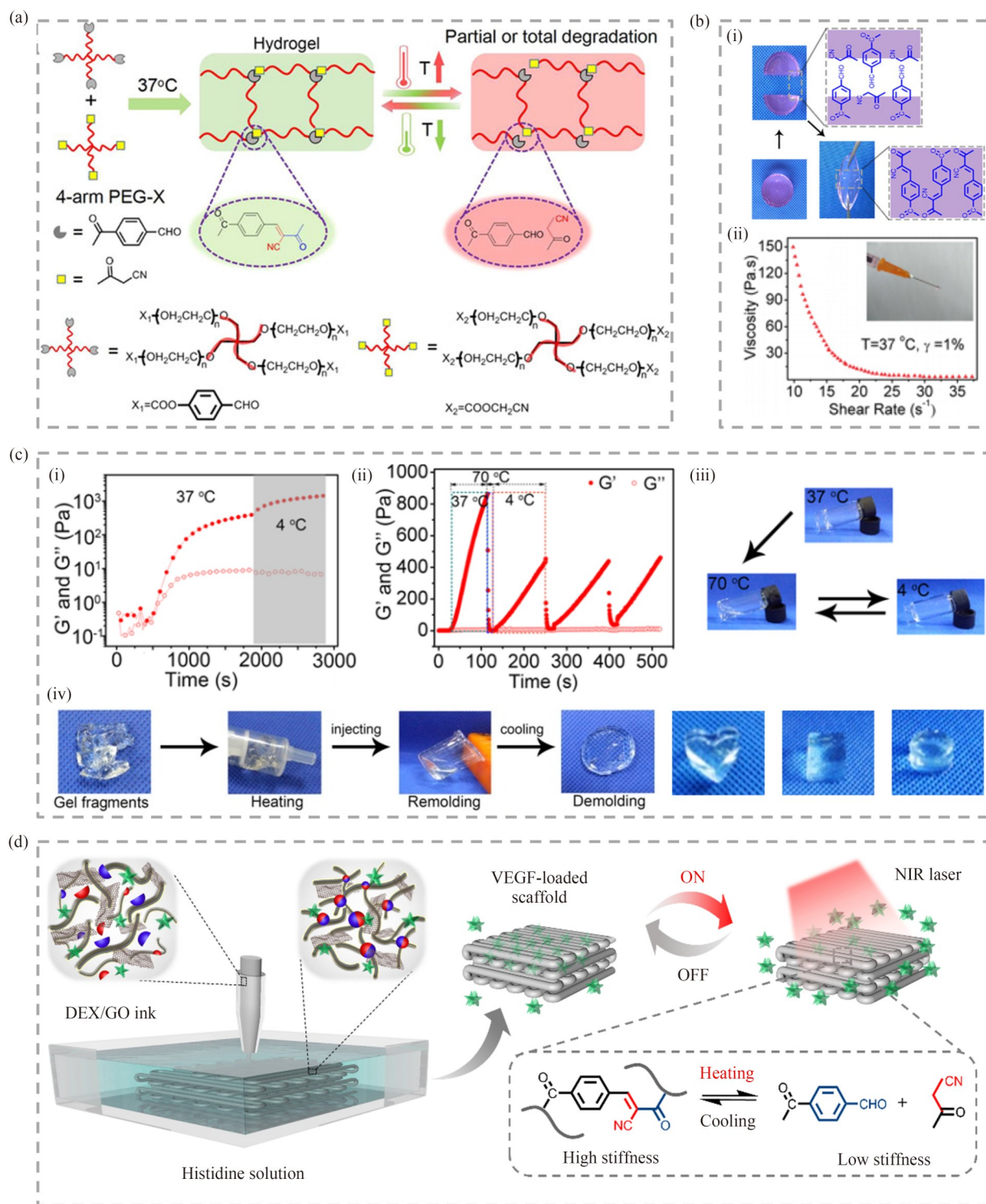


Fig. 1 (a) Schematic illustrating the preparation of a thermally reversible dynamic hydrogel based on the Knoevenagel condensation reaction; (b) (i) Self-healing process of the hydrogel; (ii) Viscosity as a function of shear rate; (c) (i) Time sweep tests of the hydrogel at 37°C for 30 min and at 4°C for 15 min; (ii) Time sweep tests of hydrogels under the cyclic switches between 70 and 4°C ; (iii) Thermal reversible sol-gel transition images of the hydrogel under the cyclic switching of the temperature between 70 and 4°C ; (iv) Injectable and moldable properties of hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [19]; Copyright (2020) American Chemical Society). (d) Preparation of a GO hybrid hydrogel scaffold with the capacity to regulate the stiffness via near-infrared (NIR) laser (Reprinted with permission from Ref. [22]; Copyright (2022) American Association for the Advancement of Science).

二维纳米材料(如二硫化钼^[47]、碳纳米管^[48]等)引入基于 Knoevenagel 反应的凝胶体系, 成功制备了一系列由动态 C=C 交联的复合凝胶材料. 研究表明, 二维材料的加入虽可在一定程度上提高凝胶的力学强度, 但并未损害水凝胶固有的温敏特性, 使得温度对其力学性能的可控调控能力得以保留. 因此, 相较于传统的动态化学键, Knoevenagel 缩合反应在构建动态温敏水凝胶方面具有显著优势.

1.2 通过 pH 调控基于 Knoevenagel 缩合反应的水凝胶性能

pH 值是调控传统动态共价键(如席夫碱、脲键、硼酸酯键等)化学反应平衡与交换动力学的重要参数, 直接决定了水凝胶网络中动态交联点的密度和动态交换反应的速率, 进一步影响材料的一系列宏观性能, 包括其力学强度、黏弹性、结构稳定性以及自愈合效率等^[49]. 例如, 席夫碱键是构建动态水凝胶常用的化学键之一, 其优异的动态可逆性使其在药物递送、细胞三维培养以及组织工程等领域得到了广泛应用. 然而, 该化学键在生理环境(pH $\approx$ 7.4)下的长期稳定性不足, 且在酸性(pH $<$ 5)和碱性(pH $>$ 10)条件下易于水解断裂^[50], 这一 pH 敏感性限制了由此键制备的水凝胶在体内复杂生理环境或者特定极端 pH 场景下的应用.

本课题组研究发现, Knoevenagel 缩合反应形成的动态 C=C 的反应动力学对溶液 pH 亦具有较高的依赖性. 不同于传统的动态化学键, 当环境 pH 值由 10 降低至 1 时, 其正向与逆向反应速率常数(k_1 、 k_{-1})均减小, 而反应平衡常数($K_{eq} = k_1/k_{-1}$)却随之增加(图 2(a))^[51]. 从反应机理上分析, pH 值降低导致体系酸性增强, α -亚甲基的质子化程度提高, 其去质子化生成碳负活性中间体的过程受到抑制, 从而阻碍了正向缩合反应. 为了进一步验证其 pH 响应性, 我们使用苯甲醛和氰乙酸酯功能化的 4-arm PEG 制备了动态 C=C 交联的水凝胶, 该水凝胶的力学行为具有明显的 pH 可调性(图 2(b)). 在高 pH 条件下, 凝胶表现出较快的应力松弛($\tau < 100$ s)和高效的自愈合能力(≈ 2 h), 但易于发生不可逆的塑性压缩变形; 而在低 pH 条件下, 凝胶则转变为强韧稳定的网络结构, 其应力松弛显著减缓($\tau > 1000$ s), 抗压缩变形能力增强, 机械性能显著提升, 但自愈合速

率相对较慢(> 2 h) (图 2(c)). 这种 pH 调控的力学性能的转变设计新一代环境响应型智能生物材料提供了新思路.

1.3 通过催化剂调控基于 Knoevenagel 缩合反应的水凝胶性能

动态水凝胶的成胶时间对其应用至关重要, 过度延长的凝胶化过程不仅会降低材料的制备效率, 更可能会限制其应用场景, 尤其在要求快速原位成型(如即时止血、创伤敷料等)的领域, 缓慢的成胶过程往往难以满足实际的应用需求^[52]. 因此, 精准调控凝胶化时间对拓展动态水凝胶材料的应用至关重要. 催化剂作为一类能明显加速反应速率而自身不被消耗的物质, 在化学合成领域中扮演着重要角色. 基于此, 利用催化剂调节动态共价键(如 Knoevenagel 缩合反应)的反应动力学, 为调控水凝胶的凝胶化行为(包括反应速率、成胶时间以及网络结构)提供了一种有效途径. Knoevenagel 缩合反应是一类典型的碱催化反应, 其在均相体系中常使用胺类、吡啶及吡啶等有机碱作为催化剂^[53,54]. 然而, 这类催化剂通常存在水溶性有限、生物相容性不足等问题, 限制了水凝胶在制备时催化剂的选择范围, 进一步限制凝胶材料在药物递送、组织工程等生物医学领域中的应用. 因此, 开发兼具高效催化活性与良好生物相容性的绿色催化剂, 以调控 Knoevenagel 缩合的反应动力学以及基于此反应的水凝胶的凝胶化过程, 对于推动该类动态水凝胶的临床转化具有重要的科学意义与应用价值.

Jiao 等^[55]利用聚乙二醇二氰乙酸酯和聚(香草醛丙烯酸酯)构建了一种基于 Knoevenagel 缩合反应的动态水凝胶, 并系统考察了不同催化体系(PBS 缓冲液、ZIF-8 及叔胺)对所得凝胶性能的影响. 研究发现, 相较于单纯的水相环境, PBS 缓冲液、ZIF-8 和叔胺皆能显著缩短凝胶化时间. 然而, ZIF-8 的合成过程较为复杂, 而叔胺则存在生物相容性欠佳与潜在细胞毒性等问题, 因而 2 种催化剂均非体内应用的理想选择. 相比之下, PBS 缓冲液因其本身是常用的生理环境模拟体系, 具有更好的生物医学应用适配性. 基于此, 为了充分发挥 PBS 缓冲体系在基于 Knoevenagel 缩合反应的水凝胶中的优势, 我们课题组利用 2-甲酰基苯硼酸(2-FPBA)作为交联剂, 在 PBS 缓冲溶液中同时交联氰乙酸酯功能化的 4-arm PEG

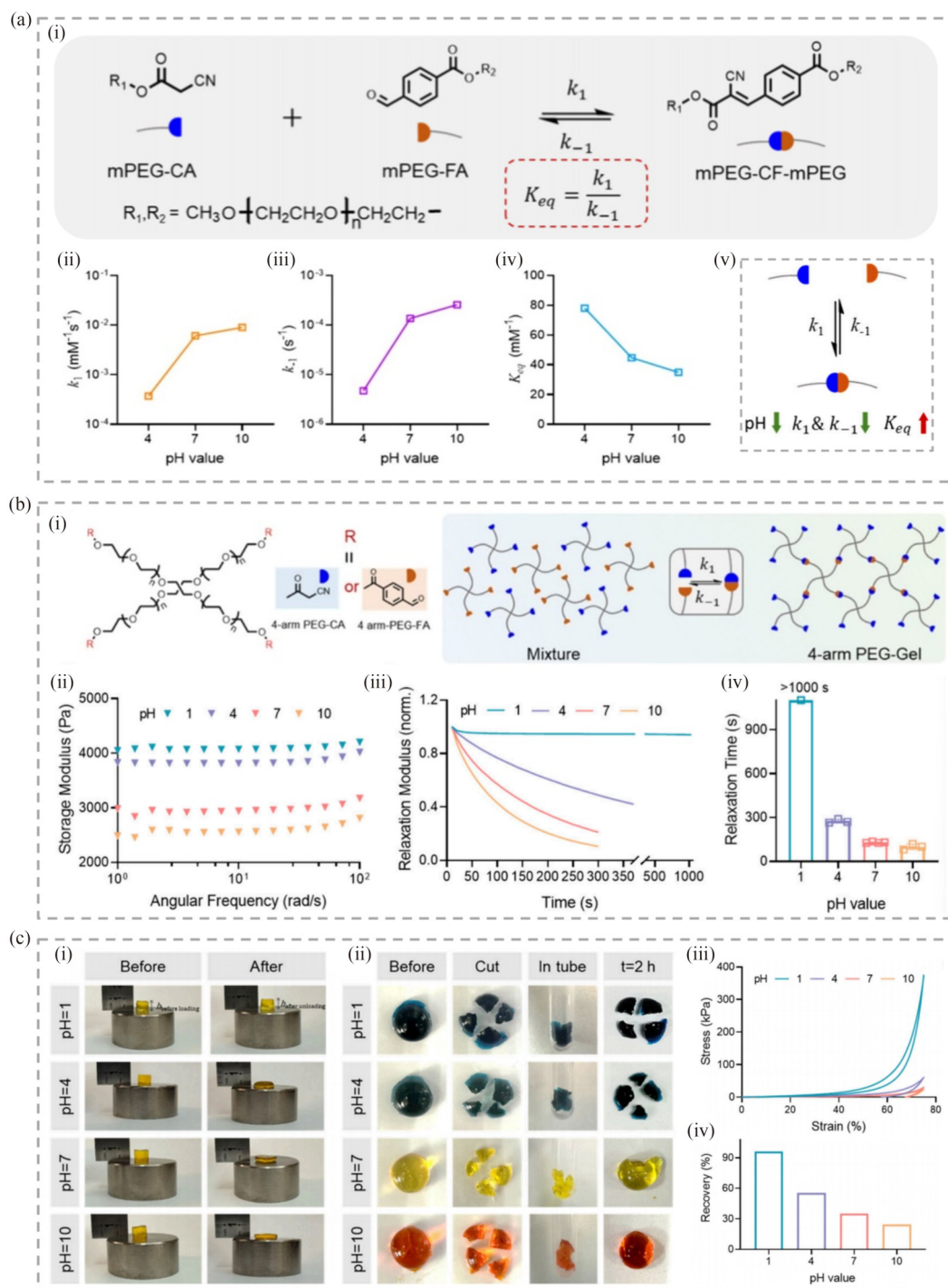
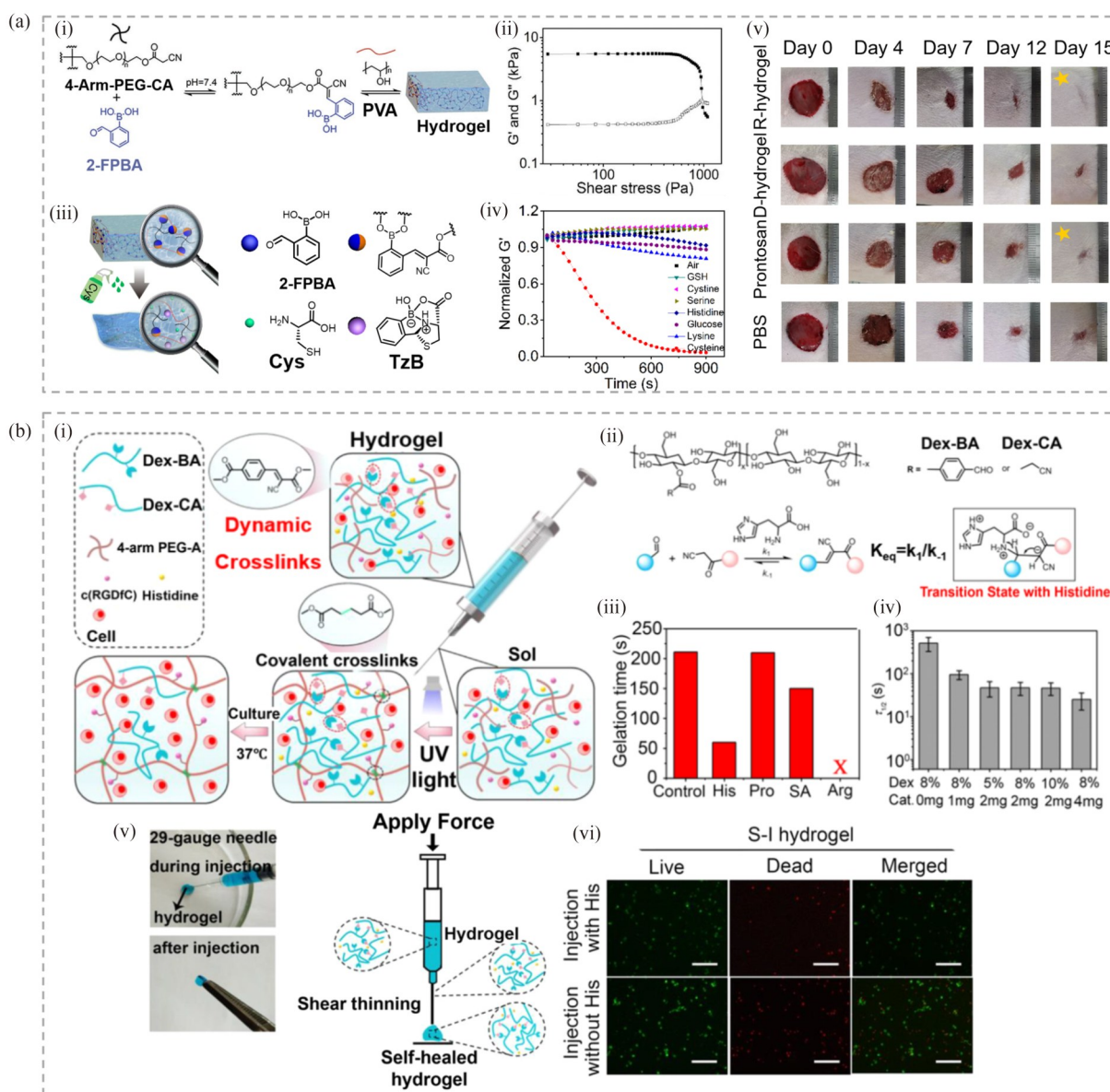


Fig. 2 (a) pH responsiveness of the Knoevenagel condensation reaction: (i) schematic illustration of the reversible Knoevenagel reaction between model compounds, (ii) curves of the association rate constants (k_1), dissociation rate constants (k_{-1}) (iii) and the K_{eq} (iv) of the hydrogel at different pH values, (v) illustration showing how pH affects k_1 , k_{-1} , and K_{eq} ; (b) Rheological characterization of pH-regulated dynamic hydrogels: (i) schematic illustrating the dynamic hydrogel preparation by mixing 4-arm PEG-CA and 4-arm PEG-FA solutions, (ii) frequency sweep of the dynamic hydrogels at different pH values (pH=10, 7, 4, and 1), (iii) normalized relaxation behaviors of dynamic hydrogels at different pH values (pH=10, 7, 4, and 1), (iv) relaxation time ($\tau_{1/2}$) of the dynamic hydrogels obtained from (iii). $\tau_{1/2}$ was defined as the time required for the relaxed modulus to decrease to half of its initial value; (c) Compression and self-healing behaviors of the hydrogels through pH-regulation: (i) images, (iii) stress-strain curves, and (iv) recovery rates of hydrogels before and after compression at different pH values, (ii) self-healing behaviors of hydrogels at different pH values (Reprinted with permission from Ref. [51]; Copyright (2025) American Chemical Society).

和聚乙烯醇(PVA), 成功制备了一种通过串联 $C=C$ 和苯硼酸酯键交联的水凝胶(图 3(a))^[20]. 得益于 PBS 缓冲液的催化作用, 该水凝胶在数秒内即可形成, 并展现出优异的自愈与可注射性能. 在经历反复机械破坏后仍能迅速恢复其初始力学强度, 且能被注射并填充至任意不规则形状的目标部位. 更为重要的是, 该水凝胶中的 2-FPBA 可以快速地与半胱氨酸反应形成噻唑烷硼酸而导致凝胶快速降解, 赋予了凝胶材料按需可控溶解的性能. 因此, 基于 PBS 催化的快速凝胶化和半胱氨酸触发的可控降解特性, 当将该水凝胶用于处理全层伤口时, 可以同时实现伤口在几秒内的快速闭合和敷料更换过程中的快速无痛溶解. 尽管 PBS 缓冲液具有无毒性及生理环境相容

性的优势, 但其催化效率有限且缺乏催化调控功能, 因而, 开发兼具高效、生物友好且动态调控能力的新型催化体系, 对于此类动态水凝胶在生物医学领域中的应用具有十分重要的意义.

氨基酸作为一类天然的生物分子, 因其优异的生物相容性和低毒性特征, 被认为是水相 Knoevenagel 缩合反应中极具潜力的绿色催化剂^[16,17]. 然而, 其在动态水凝胶构建领域中的应用价值此前尚未被探索与报道. 鉴于此, 本课题组通过苯甲醛和氰乙酸酯功能化的葡聚糖构建了动态 $C=C$ 交联的水凝胶体系, 并系统筛选与评估了包括组氨酸、脯氨酸以及精氨酸等在内的系列氨基酸分子对该体系凝胶化作用的影响^[21]. 研究发现, 不同氨基酸的催化能力存在显著差异,



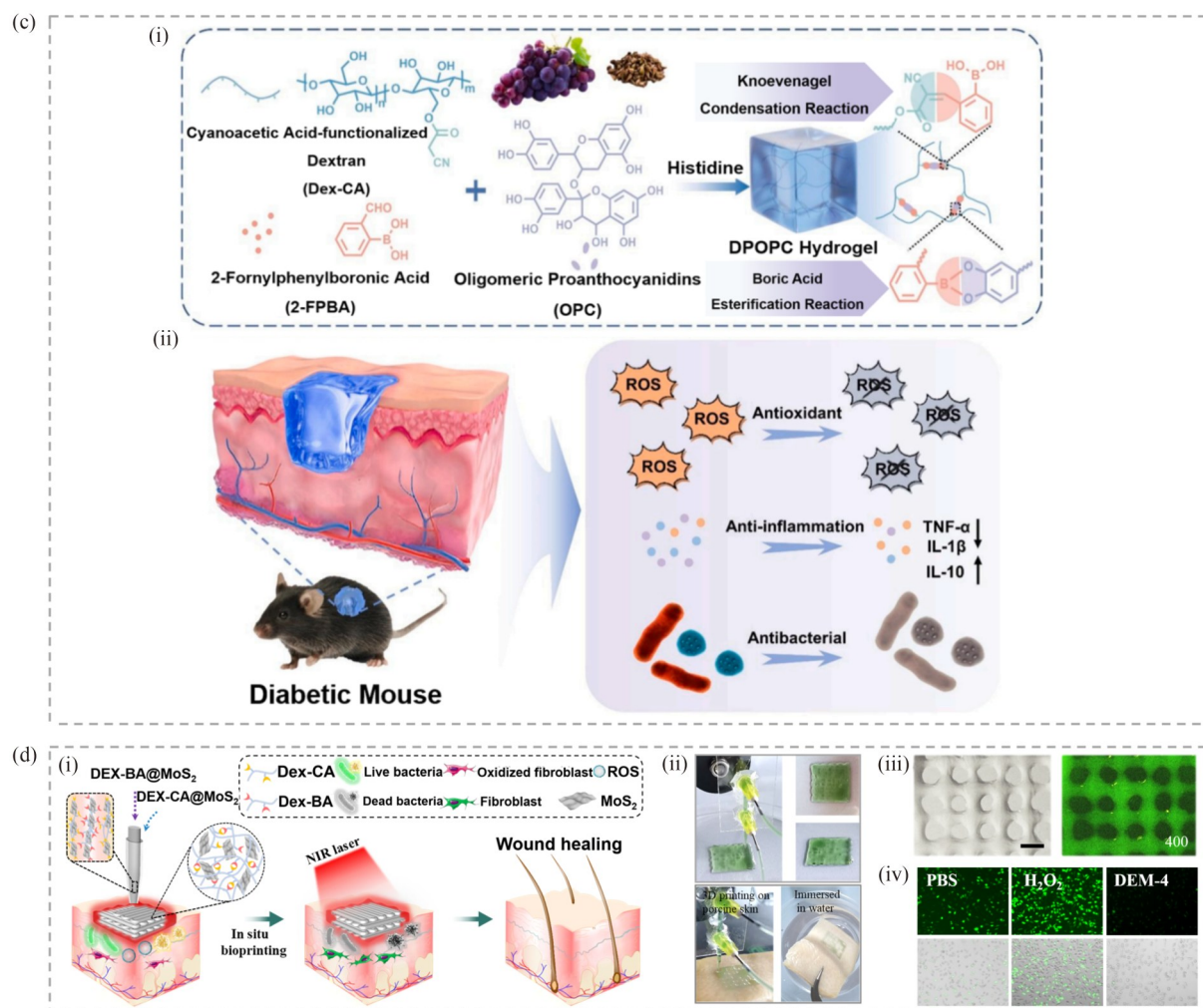


Fig. 3 (a) (i) Preparation of hydrogels composed of cyanoacetate-functionalized 4-arm poly(ethylene glycol) (4-arm PEG-CA), PVA, and 2-FPBA; (ii) Shear stress sweep of the hydrogel; (iii) The hydrogel dissolves in cysteine solution *via* the reaction between 2-FPBA and cysteine to form thiazolidine borate (TzB) complex; (iv) Dissolution of the hydrogel upon exposure to different biomolecules; (v) Wound images after being treating with different dressings (Reprinted with permission from Ref. [20]; Copyright (2021) Wiley-VCH). (b) (i) Preparation of an injectable double-network hydrogel; (ii) Chemical structure of the cyanoacetate- and benzaldehyde-modified dextran and the dynamic exchange of C=C bonds accelerated by histidine; (iii) Gelation time of the hydrogels under different catalysts, from left to right are the no-catalyst control group, histidine (His), proline (Pro), sodium ascorbate (SA), and arginine (Arg); (iv) Quantification of $\tau_{1/2}$. (v) Images showing the injectable ability of this hydrogel; (vi) LIVE/DEAD images of encapsulated HUVECs after injection in the presence and absence of histidine or without injection in the presence of histidine (Reprinted with permission from Ref. [21]; Copyright (2021) American Chemical Society). (c) (i) Schematic diagram of the preparation for the DPOPC hydrogel dressings; (ii) Illustrating the DPOPC hydrogels for promoting chronic wound healing (Reprinted with permission from Ref. [56]; Copyright (2024) Elsevier). (d) (i) MoS_2 -accelerated gelling hydrogel scaffold for infected chronic wound healing; (ii) *In situ* 3D printing process; (iii) Optical micrographs of the hydrogel scaffold; (iv) H_2O_2 depletion in L929 cells after different treatments (Reprinted with permission from Ref. [47]; Copyright (2023) Elsevier).

其中, 精氨酸的催化效率相对较低, 与之相反, 组氨酸展现出最优的催化性能. 其不仅能大幅缩短凝胶化时间, 还能有效增强 C=C 交联点的动态交换能力(图 3(b)). 这一特性赋予了水凝胶优异的可注射性能与自适应性, 使其能够作为干细胞移植的载体材料. 基于上述发现, Sun 等^[56]以组

氨酸为催化剂, 通过 2-FPBA 中的醛基和苯硼酸分别与氰乙酸酯功能化的葡聚糖(Dex-CA)中的氰乙酸酯官能团和原花青素(OPC)中的多酚官能团之间的反应, 成功制备了一种具有动态抗氧化功能的水凝胶(图 3(c)). 其中动态硼酸酯键的形成和 OPC 的加入赋予了该水凝胶显著的活性氧

(ROS)清除能力与抗炎功效,能够有效缓解创面局部的氧化应激水平并调节炎症微环境,从而加速全层皮肤创面的愈合进程.同时,与前述体系类似,该凝胶保留了半胱氨酸触发快速降解的特性,为实现敷料的按需可控移除提供了思路,进一步提升了其作为智能伤口敷料的临床转化潜力.除了引入独立的组氨酸外,向体系中引入离子液体,既可以溶解大部化合物,还能够在原始催化剂的基础上提供更高效率的催化效果^[57].例如引入氢氧化胆碱作为阴离子,与作为阳离子的组氨酸组成离子液体,能够产生较单独组氨酸催化的更强的催化能力^[58].此外,其他生物活性小分子(例如抗坏血酸钠),亦可有效催化此反应,显著加速水凝胶的凝胶化进程^[59],而且基于抗坏血酸钠固有的抗氧化性能,该类水凝胶在缓解细胞氧化应激及炎症相关疾病方面展现出广阔的应用前景.

除了碱性环境对 Knoevenagel 缩合反应具有重要影响外,引入功能性的碱性物质还能实现“一石多鸟”的效果.例如,将碱性的二硫化钼(MoS_2)纳米片引入 Dex-CA 和苯甲醛功能化的葡聚糖(Dex-BA)混合溶液中,可在数秒内触发快速凝胶化^[47].这一快速的凝胶转变过程,使得该 MoS_2 混合溶液能够作为高性能生物墨水,用于原位打印结构精密的水凝胶支架.更重要的是, MoS_2 纳米片本身还具备卓越的抗氧化活性,将其整合入凝胶网络后,支架能够有效清除过量的 ROS 并缓解炎症反应.这种 MoS_2 触发的 3D 打印水凝胶支架在调控糖尿病慢性创面复杂的氧化应激微环境中表现出巨大优势,可显著促进慢性难愈性创面的修复进程(图 3(d)).该策略为制备具有快速凝胶化能力的动态多功能水凝胶提供了一种全新的思路,进一步扩大了基于 Knoevenagel 缩合反应的动态水凝胶的应用范围.除了通过引入催化剂进行催化外,光也能间接催化 Knoevenagel 缩合反应.例如, Wang 等^[60]采用光触发产生碱性物质的光催化剂,通过提高水性反应介质的 pH 值来间接高效催化该反应,进而实现了对该类水凝胶凝胶化过程的时空可控调节.

2 基于 Knoevenagel 缩合反应的 Vitrimer 材料

Vitrimer 材料是一类基于动态共价交联网络结构的新型高分子材料,它融合了热塑性材料与

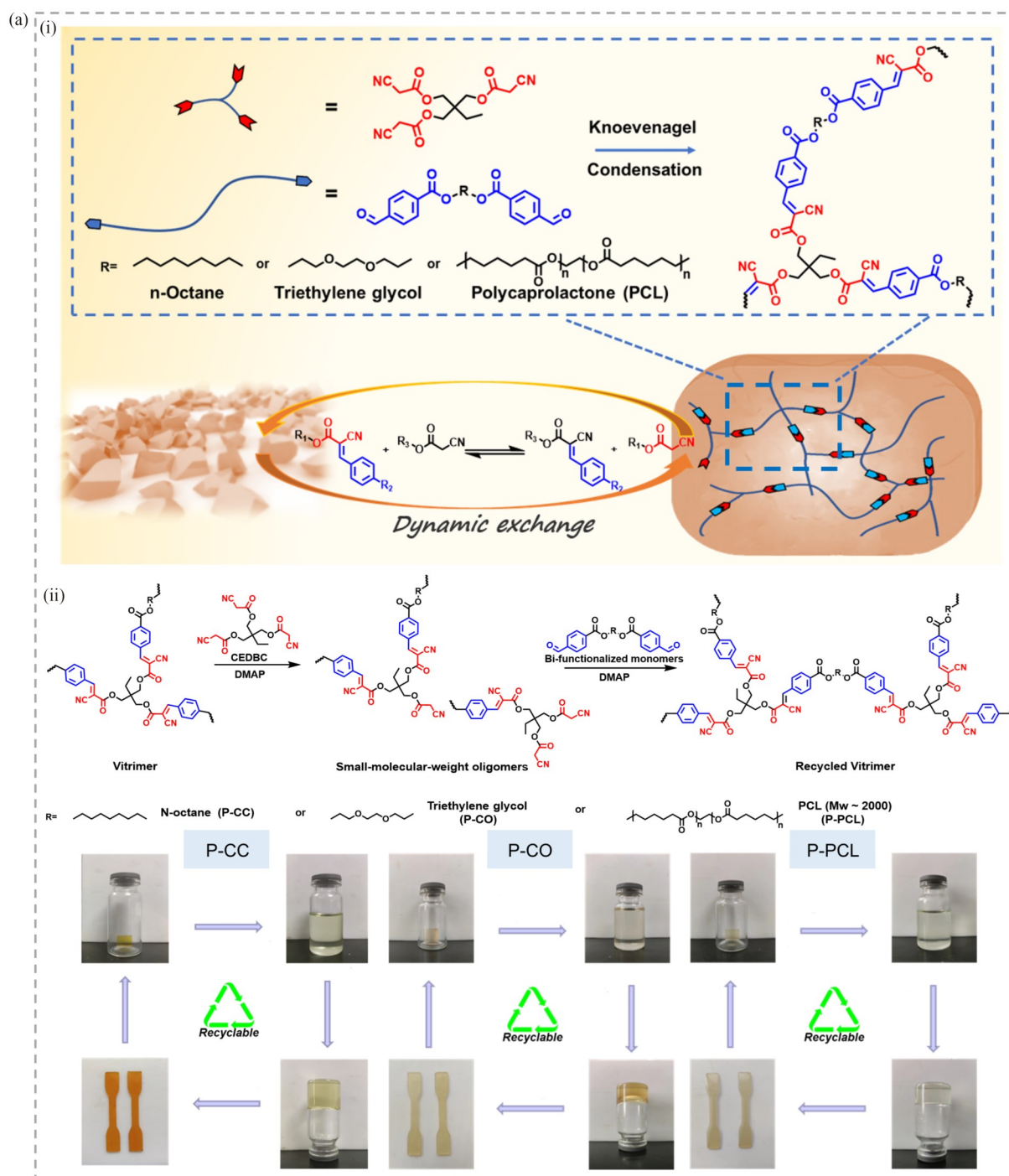
热固性材料的优点,既能像热固性材料一样,在未受刺激时保持稳定的三维网络结构与优良的力学性能,又能在特定的外界刺激(如光、热)触发下通过动态共价键的可逆交换与重组,实现类似热塑性材料的可塑性、再加工以及自修复等^[61,62].相较于依赖非共价相互作用的物理交联网络,动态共价键不仅为材料提供了更稳固的共价网络结构,还极大地拓展了其在分子层面上的可编程性和结构设计的可能性^[63].鉴于 Knoevenagel 缩合反应在水相中兼具动态可逆性与响应性的特征,我们推测,该反应在有机相中可能同样具备动态可逆特征,从而为构建新型的 Vitrimer 材料提供可能.为此,我们通过研究其在有或无催化剂条件下的反应动力学和所制备材料的性能特征,探索了其作为 Vitrimer 材料的潜力.此外,研究表明, Knoevenagel 缩合反应的动态性不仅仅源于其产物中 $\text{C}=\text{C}$ 交联点的可逆形成与交换,同时该 $\text{C}=\text{C}$ 键与其他化学键(如 $\text{C}=\text{N}$)的可逆复分解交换反应也是该体系具有动态性的重要原因,这一反应路径也为 Vitrimer 材料的设计和性能调控提供了更多可能性.本节将围绕 Knoevenagel 缩合反应在 Vitrimer 材料中的应用展开详细论述,系统展示 Knoevenagel 缩合反应在下一代可持续高分子材料设计和开发中的应用潜力.

2.1 有机碱催化 Knoevenagel 缩合反应构建 Vitrimer 材料

与水相中的 Knoevenagel 缩合反应不同,含氰乙酸酯和 4-醛基苯甲酸酯的双(或多)官能化单体在室温下无法在无催化剂条件下进行.为此,我们选用生物相容性良好的 4-二甲氨基吡啶(DMAP)作为有机碱催化剂.首先,通过多组小分子模型反应,确认了在有机溶剂中, Knoevenagel 缩合反应所形成的 $\text{C}=\text{C}$ 的动态性并非源于反应本身的动态平衡(即水相中 $\text{C}=\text{C}$ 可逆动态性机制),而是源于游离的氰基乙酸酯基元中的活泼亚甲基与 $\text{C}=\text{C}$ 在催化剂作用下的动态交换.进一步,通过氰乙酸酯功能化的小分子(CEDBC)和苯甲醛改性的双官能团预聚体(CC、CO 及 PCL)制备了一类基于 Knoevenagel 缩合反应的热固性聚合物(P-CC、P-CO 及 P-PCL)(图 4(a))^[26].通过改变醛基功能化小分子中柔性链的化学结构可有效调控所得聚合物的拉伸模量和再加工性能.所得系列材料在温和热压条件下($120\text{ }^\circ\text{C}$, 10 MPa ,

20 min)表现出优异的可重塑能力,且经多次加工后,其力学性能未见明显衰减.进一步,在已制备的 Vitrimer 材料中先后添加交联剂 CEDBC,利用动态 C=C 和交联剂之间的动态交换反应,诱导三维网络的解离与降解,从而实现材料的有效化学回收.重要的是,降解后的混合溶液仍可通过与双官能团预聚体的反应重新加工形成交联网络,进而实现材料的循环使用,且该循环过程对材料的力学性能几乎无影响,展现出该类

Vitrimer 材料优异的可循环加工性与稳定性.此外,在研究过程中,我们观察到基于氰乙酸与苯甲醛的 Knoevenagel 缩合产物具有紫外吸收特征.这一现象可能源于所形成的 C=C 的共轭结构增强了整个体系的共轭程度.基于此,本课题组通过 Knoevenagel 缩合反应成功制备了一种具有可回收功能的具有紫外线屏蔽功能的高分子薄膜(图 4(b))^[25].该薄膜在 DMAP 催化下,通过香草醛和 1,3,5-苯三碳酰氯所合成的小分子交联剂



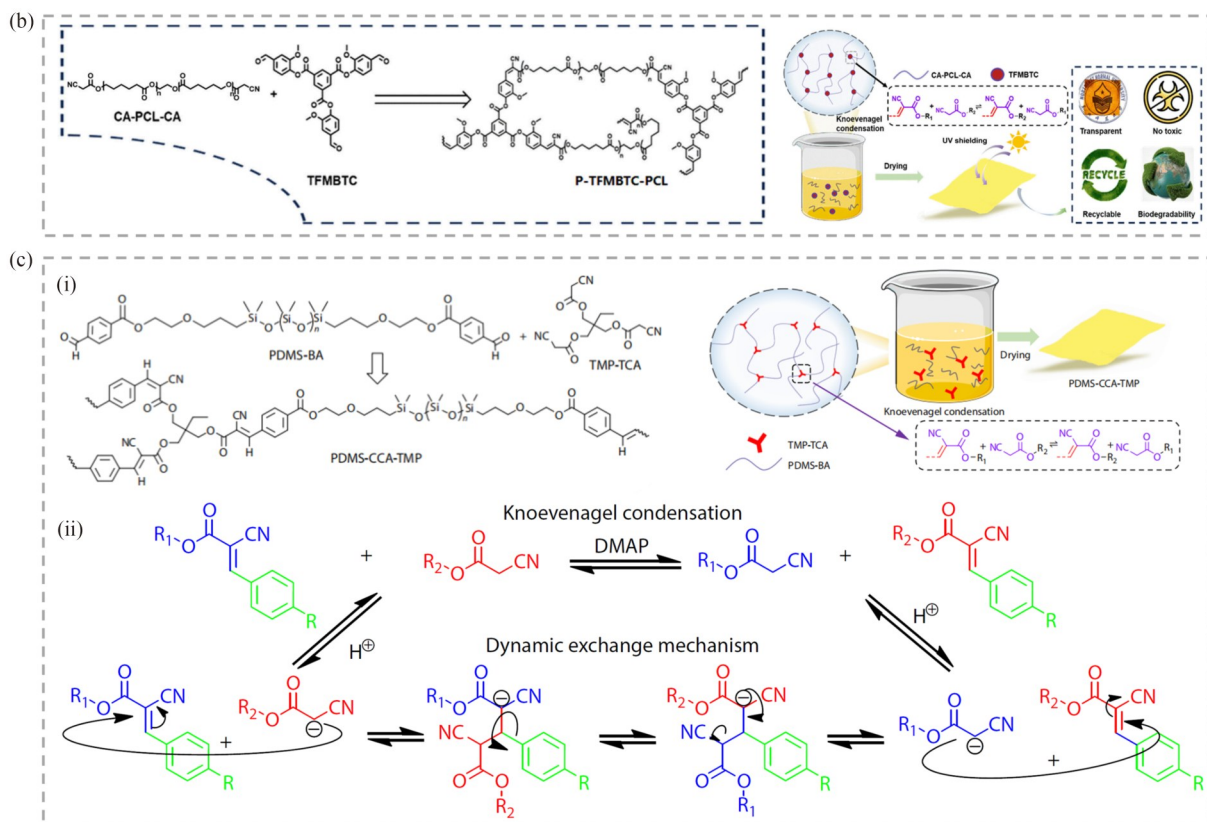


Fig. 4 (a) (i) Preparation and reprocessing of the cross-linked polymers enabled by dynamic exchange of C=C bonds *via* Knoevenagel condensation reaction; (ii) Chemical recycling mechanisms of P-CC, P-CO, and P-PCL (Reprinted with permission from Ref. [26]; Copyright (2024) American Chemical Society). (b) Preparation of recyclable UV-shielding films *via* Knoevenagel condensation reaction (Reprinted with permission from Ref. [25]; Copyright (2025) American Chemical Society). (c) (i) Schematic diagram of PDMS elastomers prepared based on Knoevenagel condensation reaction; (ii) Dynamic exchange mechanism of Knoevenagel condensation reaction in organic phase (Reprinted with permission from Ref. [27]; Copyright (2025) Chinese Chemical Society and Institute of Chemistry, CAS).

(TFMBTC)与氰乙酸改性的聚己内酯反应得到. 其中形成的动态C=C不仅赋予薄膜良好的可回收和再加工性能(经3次回收循环后仍保留74%的回收率),且力学性能保持稳定. 值得注意的是, Knoevenagel缩合反应形成的C=C还扩展了薄膜中芳香环结构的共轭域,使薄膜能够有效屏蔽200~432 nm的紫外光. 该研究为设计绿色可持续的高性能紫外线防护材料提供了新的思路.

为了进一步拓展基于Knoevenagel缩合反应的热固性聚合物的应用场景,我们制备了一种可回收、室温自愈的聚二甲硅氧烷(PDMS)弹性体(PDMS-CCA-TMP)(图4(c))^[27]. 该材料由醛基改性的PDMS与三氰基乙酸酯在DMAP催化下通过Knoevenagel反应交联得到,具有极低的玻璃化转变温度($T_g = -117^\circ\text{C}$). 在室温且无外力作用时,弹性体表面的划痕能在48 h内自愈,且愈合后材料的力学性能几乎完全恢复. 此外,由于

所形成C=C的温度响应性,该弹性体具有明显的可回收性能. 通过向PDMS-CCA-TMP的四氢呋喃溶液中先添加小分子交联剂,动态C=C的交换反应可导致弹性体网络解离,随后再加入对应的反应预聚体,挥发四氢呋喃后可再交联聚合形成新的弹性体,且重塑后的弹性体性能接近原始状态,实现了弹性体的化学循环回收. 该弹性体的自愈和可回收性能主要依赖于在有机碱存在的条件下,有机相中聚合物内部C=C交联点之间的动态交换反应. 此外,PDMS-CCA-TMP材料中存在的氢键与范德华力赋予其一定的黏附性,通过添加银纳米颗粒,将其进一步发展为柔性导电复合材料. 此外,需要指出的是, Knoevenagel缩合反应的催化剂选择不限于DMAP,其他的催化剂如三氮杂双环癸烯(TBD)等同样适用于该体系^[64],并能够获得力学性能优异的Vitrimer材料,而探索并设计更多的新型催化剂体系是进一

步拓展此类材料性能的主要方向之一.

2.2 无外加催化剂的 Knoevenagel 缩合反应构建 Vitrimer 材料

外加催化剂虽能够有效加速 Knoevenagel 缩合反应,改善其反应动力学,但是在实际应用中仍面临着分离回收困难、潜在的生物毒性以及长期稳定性不足等问题,从而制约了该反应体系的广泛应用.因此,发展一种无催化剂的 Knoevenagel 缩合反应用于制备 Vitrimer 材料成为目前的研究难点之一.为此,本课题组以生物质衍生的 5-羟甲基糠醛与癸二酸作为单体,与氰乙酸改性的聚己内三酯(PCLT)通过无催化的 Knoevenagel 缩合反应制备得到了一种生物基热固性聚合物(图 5)^[65].模型分子反应证明,该缩合反应在无催化剂与溶剂的条件下,加热即可触发

反应快速进行.所得材料展现出良好的力学性能、可再加工性与化学可回收性.值得注意的是,该材料还具有优异的抗疲劳性能,能承受高达 500 次的拉伸循环,因此适合用作柔性导线外层包覆材料等需要长期耐用的场合.此外,通过向聚合物网络中嵌入叔胺作为内催化剂,亦能够进一步提高动态键的反应速率,这为调控材料性能提供了新的思路^[66].因此,无外加催化剂的 Knoevenagel 缩合反应有效规避催化剂引入带来的毒性和相容性问题,有利于形成更为完整均一的聚合物网络,从而提升材料的抗蠕变性能等,使其在电子包装、废物回收及混合塑料回收等领域展现出巨大的应用潜力^[64,67,68].

2.3 $C=C/C=N$ 复分解反应构建 Vitrimer 材料

Knoevenagel 反应产物是 Vitrimer 材料多功

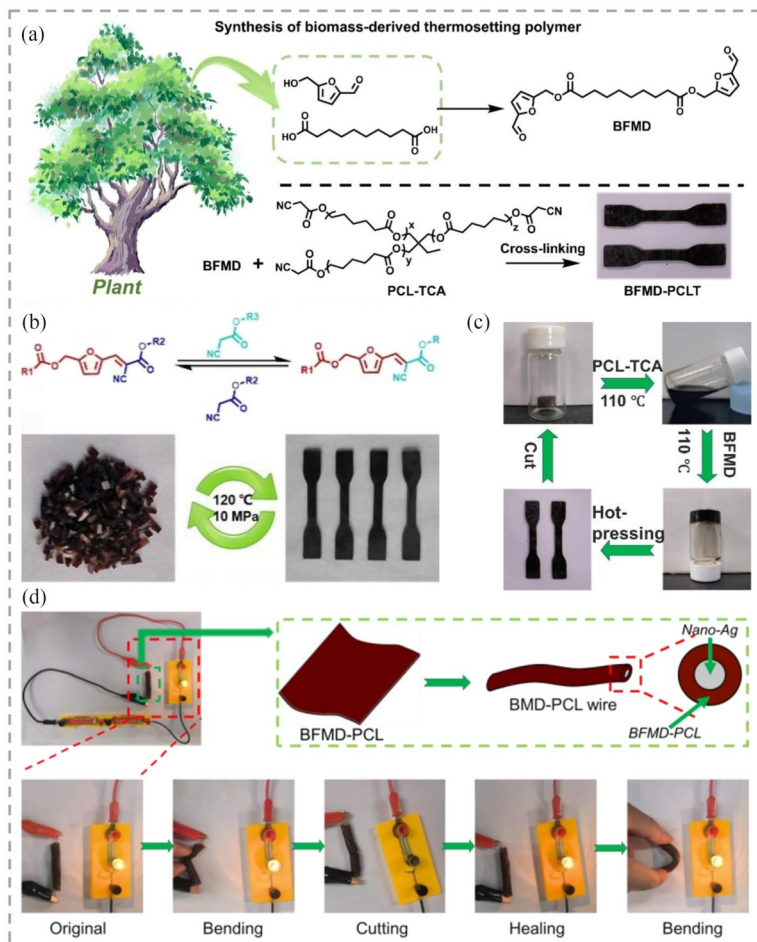


Fig. 5 (a) Solvent-free and catalyst-free dynamic Knoevenagel condensation reaction and the preparation of biomass thermosetting polymers (BFMD-PCL); (b) Re-processability of BFMD-PCL at 120 °C and 10 MPa; (c) Chemical recycling and remolding process of BFMD-PCL; (d) Preparation of BFMD-PCL as a self-healing wire; The conductivity of the wire remains unaltered even after bending, but the light bulb goes out after the wire is cut. Upon heating, the conductive wire undergoes self-healing, and the healed conductive wire retains conductivity even after bending (Reprinted with permission from Ref. [65]; Copyright (2025) the Royal Society of Chemistry).

能性的重要来源之一, 其核心机制不仅源于其自身动态 $C=C$ 的动态交换, 更体现在其可与其他动态共价键(如 $C=N$)发生复分解反应. 例如, Zheng 等^[69]发现巴比妥酸衍生的 Knoevenagel 化合物与亚胺之间可在无催化剂条件下发生快速、可逆的 $C=C/C=N$ 动态共价交换. Knoevenagel 产物所形成的 $C=C$ 键可通过与亚胺键的动态交换, 为所制备的 Vitrimer 材料带来高稳定、形状记忆等性能^[70]. 此外, 通过与酰肼的缩合反应, 构

建可逆亚胺键, 也能在 Knoevenagel 缩合反应的基础上进一步赋予材料快速的应力松弛等特性^[71]. 例如, 研究人员通过将 2 种不同 Knoevenagel 缩合产物(Di-Kn1 和 Di-Kn2)分别与 2 种酰肼双功能化小分子化合物(Di-Hd1 和 Di-Hd2)进行反应, 成功制备出 3 种不同的含有 $C=N$ 动态键的聚酰肼酮(图 6)^[72]. 研究表明, 与单一的 Knoevenagel 动态网络或 $C=N$ 键交联动态网络相比, 由聚酰肼酮制备的聚合物动态网络表现出更快的应力

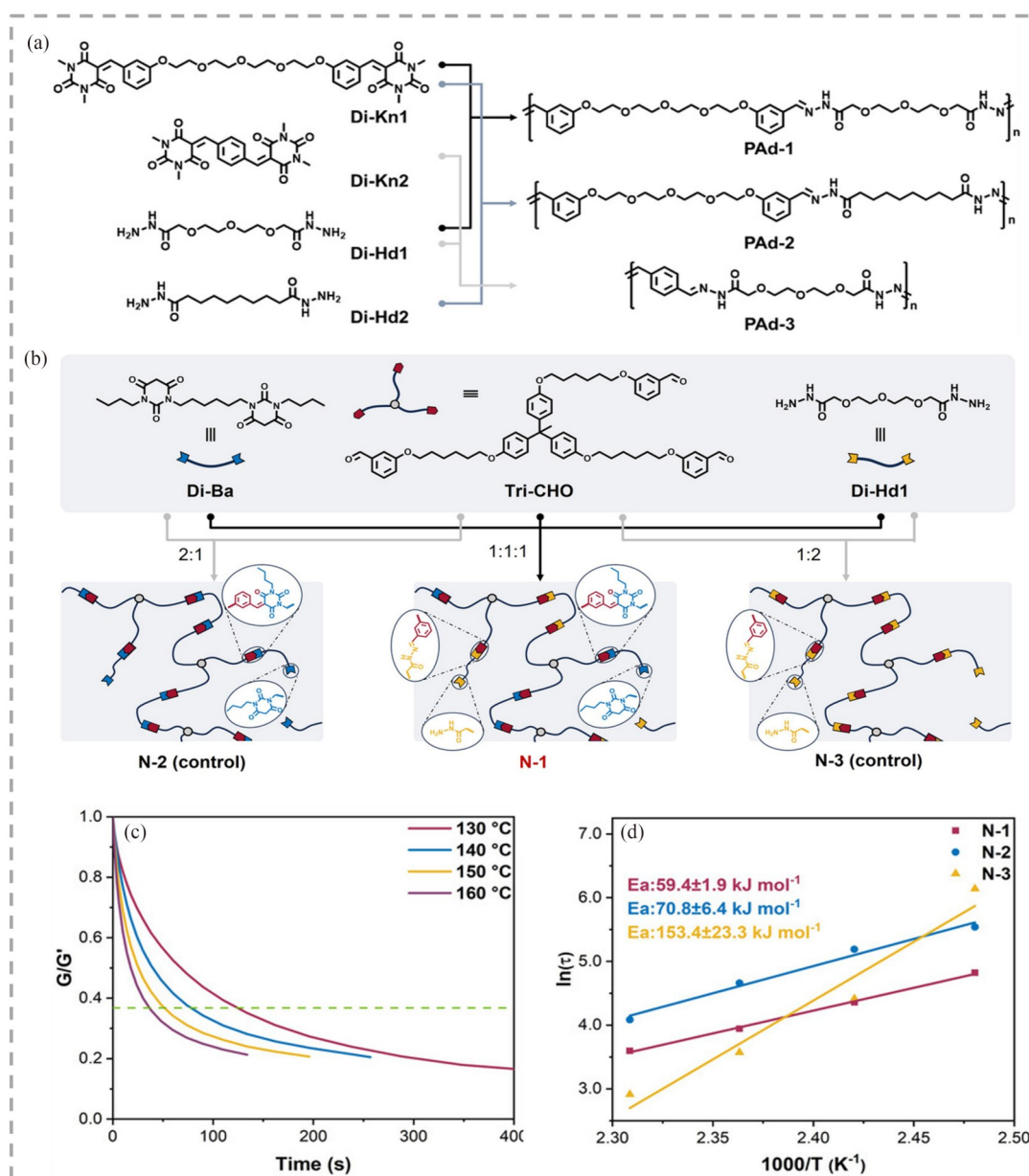


Fig. 6 (a) Synthetic routes of three polyacylhydrazones; (b) Schematic illustration of the preparation process for dynamic network N-1, which is based on Knoevenagel/hydrazone dynamic reactions, in comparison with the single Knoevenagel-based dynamic network N-2 (control) and dynamic network N-3 composed solely of $C=N$ bonds (control); (c) Normalized stress relaxation curves of N-1 at various temperatures; (d) Arrhenius plots of the three covalent adaptable networks (Reprinted with permission from Ref. [72]; Copyright (2025) Wiley-VCH).

松弛行为(在 160 °C 下, 应力松弛时间约为 38 s). 值得注意的是, 此类 $C=C/C=N$ 动态交换反应已从聚合物-小分子体系拓展至 2 种不同的聚合物之间, 为实现热固性材料的融合与回收提供了新方法^[73]. 尽管 Knoevenagel 缩合反应在构建 Vitrimer 材料领域已取得了重要进展, 然而, 在确保网络稳定性的前提下, 进一步提升其再加工和循环利用性能, 仍是亟待解决的关键问题. 此外, 设计多样性的单体与开发普适性的回收策略, 并系统探究不同材料体系中的动态交换机制, 也是我们需要关注的方向. 因此, 该领域仍需要在分子结构层次、宏观性能方面以及实际应用上进行更全面和深入的研究.

3 总结与展望

本综述总结了本课题组及相关研究者近期在基于 Knoevenagel 缩合反应的动态高分子材料领域所开展的探索性工作. 研究表明, 在水相中,

Knoevenagel 缩合反应所形成的 $C=C$ 展现出明显的动态化学键特征, 而且它的动态性能很大程度上依赖于 Knoevenagel 缩合反应的动态平衡状态. 基于此, 我们发现通过改变温度、pH 或催化剂可以调控 Knoevenagel 缩合反应平衡, 使得基于此反应构建的水凝胶具有温度、pH 或催化剂调控性能, 并在可注射细胞载体和智能水凝胶敷料等领域取得了应用. 相对而言, 在有机相中, 由于 Knoevenagel 缩合反应的逆反应难以进行, $C=C$ 键的动态性主要源于游离的活泼亚甲基与 $C=C$ 的动态交换, 或者与其他动态化学键(如 $C=N$)之间的可逆复分解反应, 且该交换过程在有无催化剂或高温条件下均可顺利进行. 利用这种动态性能构建的 Vitrimer 材料不仅具有优异的自愈合性能, 还表现出良好的化学回收和再加工性能. 该反应在两相中的动态反应机制和特征差异列于表 2 中.

Table 2 Dynamic mechanism of Knoevenagel condensation in aqueous versus organic media.

Knoevenagel condensation	Aqueous phase	Organic phase
Dynamic mechanism	Condensation/hydrolysis reversible equilibrium	Reversible metathesis exchange
Catalysts	Basic amino acid (<i>e.g.</i> , histidine) or without catalyst	Base catalyst (<i>e.g.</i> , 4-dimethylaminopyridine) or without catalyst
Driving force	Dynamic reaction equilibrium	Polarization of $C=C$ bonds and electrophilic addition
Temperature dependence	Reversible at ambient or elevated temperatures	Reversible at ambient or elevated temperatures
Regulatory factors	pH, catalyst, temperature	Temperature, pressure

尽管基于 Knoevenagel 缩合反应的动态高分子材料构建已取得一些进展, 并且在组织工程与柔性电子等领域获得初步应用, 但目前对该反应的动态调控及其在不同材料应用场景中的适用性仍需深入研究. 例如, 在可注射细胞移植过程中, 注射阶段需具备良好的动态性以保证可注射性和细胞活性, 而注射后则需维持网络稳定性, 确保移植细胞在病灶部位生长. 由于不同阶段对动态特性要求不同, 如何自适应调控水凝胶网络的动态特性仍充满挑战. 而且, 由于所制备动态高分子材料的多重刺激响应性, 如何充分利用 Knoevenagel 缩合反应在结构调控方面的多样性, 将其动态共价特性与导电性、形状记忆等功能有机融合, 开发面向柔性电子、智能涂层、柔性驱动等新兴领域的多功能动态高分子材料, 是值得

深入探索的方向. 特别值得关注的是, 通过引入光致异构基团或热敏结构, 实现动态交联点活性的时空可控调节, 有望发展出新一代可编程软物质材料. 此外, 尽管 Knoevenagel 缩合反应历经百余年的发展, 已有大量含活泼亚甲基的化合物以及醛(或酮)被报道用于该反应, 但目前用于构建动态高分子材料的结构基元仍相对有限. 再者, 虽然 Knoevenagel 缩合构建的 $C=C$ 的动态交换机理已得到确证, 但本体分子结构(如取代基电子效应、空间位阻、交联密度及链段柔顺性等)对该交换反应动力学的影响, 目前尚缺乏系统性研究. 因此, 拓展此类结构基元的种类, 建立分子结构对交换反应的构效关系, 并将其应用于新型动态高分子材料的构建, 以获取具有不同性能与应用领域的高分子材料, 具有重要的研究价值.



作者简介: 肖春生, 1985 年生, 中国科学院长春应用化学研究所研究员. 2006 年毕业于中国科学技术大学, 获得学士学位. 2012 年毕业于中国科学院长春应用化学研究所, 获得博士学位. 2012 年至今, 在中国科学院长春应用化学研究所工作, 历任助理研究员、副研究员和研究员. 主要研究方向是抗菌/抗肿瘤/抗炎活性高分子材料和组织修复水凝胶材料. 近年来, 主持国家自然科学基金青年科学基金(C 类)、(B 类)、面上项目和吉林省科技厅重点研发等项目 10 余项. 在 *CCS Chem.*, *Adv. Mater.* 等国际期刊上发表论文 120 余篇. 申请国家发明专利 39 项, 其中已获授权 25 项. 担任 *Chinese Journal of Polymer Science*、《高分子学报》和《高分子通报》三刊联合青年编委.



作者简介: 陈学思, 1959 年生, 中国科学院长春应用化学研究所研究员, 所学术委员会主任, 中国科学院院士. 1978~1982 年本科就读于吉林大学化学系, 获学士学位; 1985~1988 年硕士就读于中国科学院长春应用化学研究所, 获硕士学位; 1993~1997 年博士就读于日本早稻田大学高分子化学系, 获博士学位; 1997~1999 年在美国宾夕法尼亚大学医学院生物物理与生物化学系从事博士后研究, 1999 年至今在中国科学院长春应用化学研究所工作. 2004 年获国家杰出青年科学基金资助, 2019 年当选中国科学院院士, 2025 年当选亚太材料科学院院士. 现任中国生物材料学会理事长, *Polymer Science & Technology* 期刊主编, *Science China Materials* 期刊副主编. 长期从事生物可降解高分子材料的基础与产业化研究, 实现了聚乳酸材料在民用与医疗器械领域的产业化. 作为负责人承担了国家自然科学基金委基础科学中心(卓越研究群体)、重大、重点和国家“十四五”重点研发计划等项目. 发表学术论文千余篇, 授权专利 300 余项. 获全国创新争先奖状、全国五一劳动奖章、中国科学院杰出科技成就奖、中国科学院科技促进发展奖科技贡献奖、中国石油和化学工业联合会技术发明一等奖、吉林省科技进步奖一等奖等奖项.

REFERENCES

- 1 Zheng, N.; Xu, Y.; Zhao, Q.; Xie, T. Dynamic covalent polymer networks: a molecular platform for designing functions beyond chemical recycling and self-healing. *Chem. Rev.*, **2021**, 121(3), 1716–1745.
- 2 Webber, M. J.; Tibbitt, M. W. Dynamic and reconfigurable materials from reversible network interactions. *Nat. Rev. Mater.*, **2022**, 7(7), 541–556.
- 3 Scheutz, G. M.; Lessard, J. J.; Sims, M. B.; Sumerlin, B. S. Adaptable crosslinks in polymeric materials: resolving the intersection of thermoplastics and thermosets. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(41), 16181–16196.
- 4 陈兴幸, 钟倩云, 王淑娟, 吴宥伸, 谭继东, 雷恒鑫, 黄绍永, 张彦峰. 动态共价键高分子材料的研究进展. *高分子学报*, **2019**, 50(5), 469–484.
- 5 Sun, J. Q.; Li, Z. B.; Xie, T. Special issue: dynamic polymer networks. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2024**, 42(10), 1401–1402.
- 6 Taylor, D. L.; in het Panhuis, M. Self-healing hydrogels. *Adv. Mater.*, **2016**, 28(41), 9060–9093.
- 7 Wang, S. Y.; Urban, M. W. Self-healing polymers. *Nat. Rev. Mater.*, **2020**, 5(8), 562–583.
- 8 Brown, T. E.; Anseth, K. S. Spatiotemporal hydrogel biomaterials for regenerative medicine. *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46(21), 6532–6552.
- 9 Wang, H. Y.; Heilshorn, S. C. Adaptable hydrogel networks with reversible linkages for tissue engineering. *Adv. Mater.*, **2015**, 27(25), 3717–3736.
- 10 Lucherelli, M. A.; Duval, A.; Avérous, L. Biobased vitrimers: towards sustainable and adaptable performing polymer materials. *Prog. Polym. Sci.*, **2022**, 127, 101515.
- 11 Luo, J. C.; Demchuk, Z.; Zhao, X.; Saito, T.; Tian, M.; Sokolov, A. P.; Cao, P. F. Elastic vitrimers: beyond thermoplastic and thermoset elastomers. *Matter*, **2022**, 5(5), 1391–1422.
- 12 van Beurden, K.; de Koning, S.; Molendijk, D.; van Schijndel, J. The Knoevenagel reaction: a review of the unfinished treasure map to forming carbon-carbon bonds. *Green Chem. Lett. Rev.*, **2020**, 13(4), 349–364.
- 13 Moszner, N.; Zeuner, F.; Salz, U.; Rheinberger, V. Reaction behaviour of monomeric α -ketoesters: 3. Polymerizable reaction products of 2-acetoacetoxyethyl methacrylate with aromatic isocyanates and aldehydes. *Polym. Bull.*, **1994**, 33(1), 43–49.
- 14 Wang, S.; Xiao, Z. H.; Xiao, C. S.; Wang, H. X.; Wang, B.; Li, Y.; Chen, X. S.; Guo, X. H. (*E*)-propyl α -cyano-4-hydroxyl cinnamylate: a high sensitive and salt tolerant matrix for intact protein profiling by MALDI mass spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **2016**, 27(4), 709–718.

- 15 Wang, S.; Xiao, C. S.; Jiang, L. Y.; Ling, L.; Chen, X. S.; Guo, X. H. A high sensitive and contaminant tolerant matrix for facile detection of membrane proteins by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, **2018**, 999, 114–122.
- 16 Bigi, F.; Quarantelli, C. The Knoevenagel condensation in water. *Curr. Org. Synth.*, **2012**, 9(1), 31–39.
- 17 Rahmati, A.; Vakili, K. L-Histidine and l-arginine promote Knoevenagel reaction in water. *Amino Acids*, **2010**, 39(3), 911–916.
- 18 Xiao, C. X.; Ding, X. Y.; Li, G.; Chen, X. S. A thermoplastic hydrogel based on a thermally reversible C=C bond. *The 15th Pacific Polymer Conference*, Xiamen, China, 10–14, December, **2017**.
- 19 Ding, X. Y.; Li, G.; Zhang, P.; Xiao, C. S. Constructing thermally reversible dynamic hydrogels *via* catalysis-free Knoevenagel condensation. *ACS Macro Lett.*, **2020**, 9(6), 830–835.
- 20 Ding, X. Y.; Li, G.; Zhang, P.; Jin, E.; Xiao, C. S.; Chen, X. S. Injectable self-healing hydrogel wound dressing with cysteine-specific on-demand dissolution property based on tandem dynamic covalent bonds. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(19), 2011230.
- 21 Ding, X. Y.; Wang, Y.; Liu, J. Y.; Zhang, P.; Li, G.; Sun, T. M.; Xiao, C. S. Injectable *in situ* forming double-network hydrogel to enhance transplanted cell viability and retention. *Chem. Mater.*, **2021**, 33(15), 5885–5895.
- 22 Ding, X. Y.; Yu, Y. R.; Yang, C. Y.; Wu, D.; Zhao, Y. J. Multifunctional GO hybrid hydrogel scaffolds for wound healing. *Research*, **2022**, 2022, 9850743.
- 23 Ding, X. Y.; Li, J. T.; Shang, L. R.; Zhao, Y. J. ROS-triggered hemispheroid adhesive micromotors for inflammatory bowel disease therapy. *Adv. Mater.*, **2026**, 38(10), e16221.
- 24 丁晓亚. 基于 Knoevenagel 缩合反应的新型动态水凝胶的构建及其生物医学应用. 中国科学技术大学博士学位论文, **2020**.
- 25 Chen, J. Y.; Zhu, Y. W.; Chang, K. Y.; Zhang, X. N.; Chen, L.; Xiao, C. S. Ultraviolet-shielding recyclable polymer film fabricated *via* Knoevenagel condensation. *ACS Macro Lett.*, **2025**, 14(10), 1402–1407.
- 26 Zhu, Y. W.; Man, T. T.; Tian, Y. C.; Zhang, X. N.; Liu, J. Y.; Chen, L.; Xiao, C. S. Dynamic C=C bond-based recyclable thermosetting polymers formed by Knoevenagel condensation. *Macromolecules*, **2024**, 57(5), 1962–1969.
- 27 Zhu, Y. W.; Man, T. T.; Zhao, M. M.; Chen, J. Y.; Yan, Y.; Zhang, X. N.; Chen, L.; Xiao, C. S. Recyclable and self-healable polydimethylsiloxane elastomers based on Knoevenagel condensation. *Chinese J. Polym. Sci.*, **2025**, 43(1), 53–60.
- 28 朱耀威. 基于 Knoevenagel 缩合反应的热固性聚合物的制备及应用. 东北师范大学博士学位论文, **2024**.
- 29 Guimarães, C. F.; Ahmed, R.; Marques, A. P.; Reis, R. L.; Demirci, U. Engineering hydrogel-based biomedical photonics: design, fabrication, and applications. *Adv. Mater.*, **2021**, 33(23), 2006582.
- 30 Li, J. Y.; Mooney, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.*, **2016**, 1, 16071.
- 31 Lee, K. Y.; Mooney, D. J. Hydrogels for tissue engineering. *Chem. Rev.*, **2001**, 101(7), 1869–1880.
- 32 Grosjean, M.; Gangolphe, L.; Nottelet, B. Degradable self-healable networks for use in biomedical applications. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(13), 2205315.
- 33 Wei, Z.; Yang, J. H.; Zhou, J. X.; Xu, F.; Zrínyi, M.; Dussault, P. H.; Osada, Y.; Chen, Y. M. Self-healing gels based on constitutional dynamic chemistry and their potential applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43(23), 8114–8131.
- 34 Lavrador, P.; Esteves, M. R.; Gaspar, V. M.; Mano, J. F. Stimuli-responsive nanocomposite hydrogels for biomedical applications. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31(8), 2005941.
- 35 Talebian, S.; Mehrali, M.; Taebnia, N.; Pennisi, C. P.; Kadumudi, F. B.; Foroughi, J.; Hasany, M.; Nikkhah, M.; Akbari, M.; Orive, G.; Dolatshahi-Pirouz, A. Self-healing hydrogels: the next paradigm shift in tissue engineering? *Adv. Sci.*, **2019**, 6(16), 1801664.
- 36 Wei, Z.; Gerecht, S. A self-healing hydrogel as an injectable instructive carrier for cellular morphogenesis. *Biomaterials*, **2018**, 185, 86–96.
- 37 Li, S. Z.; Dong, Q.; Peng, X. T.; Chen, Y.; Yang, H. J.; Xu, W. L.; Zhao, Y. T.; Xiao, P.; Zhou, Y. S. Self-healing hyaluronic acid nanocomposite hydrogels with platelet-rich plasma impregnated for skin regeneration. *ACS Nano*, **2022**, 16(7), 11346–11359.
- 38 Song, L.; Zhang, B.; Gao, G.; Xiao, C. S.; Li, G. Single component Pluronic F127-lipoic acid hydrogels with self-healing and multi-responsive properties. *Eur. Polym. J.*, **2019**, 115, 346–355.
- 39 Chen, Y. J.; Diaz-Dussan, D.; Wu, D.; Wang, W. D.; Peng, Y. Y.; Asha, A. B.; Hall, D. G.; Ishihara, K.; Narain, R. Bioinspired self-healing hydrogel based on benzoxaborole-catechol dynamic covalent chemistry for 3D cell encapsulation. *ACS Macro Lett.*, **2018**, 7(8), 904–908.

- 40 Qin, S. Y.; Dong, X. C.; Wei, H. L.; Gao, J. H.; Ren, Y. X.; Zhang, Q. R.; Liu, Y.; Wang, G.; Guo, T.; Yan, M.; Chen, H. L. Preparation of double network hydrogel wound dressing based on starch/hyaluronic acid through host-guest interaction and Diels-Alder reaction. *J. Colloid Interface Sci.*, **2026**, 702, 138809.
- 41 Briou, B.; Améduri, B.; Boutevin, B. Trends in the Diels-Alder reaction in polymer chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50(19), 11055–11097.
- 42 Liu, Y. L.; Chuo, T. W. Self-healing polymers based on thermally reversible Diels-Alder chemistry. *Polym. Chem.*, **2013**, 4(7), 2194.
- 43 Sridhar, L. M.; Oster, M. O.; Herr, D. E.; Gregg, J. B. D.; Wilson, J. A.; Slark, A. T. Re-usable thermally reversible crosslinked adhesives from robust polyester and poly(ester urethane) Diels-Alder networks. *Green Chem.*, **2020**, 22(24), 8669–8679.
- 44 Ding, X. Y.; Yu, Y. R.; Shang, L. R.; Zhao, Y. J. Histidine-triggered GO hybrid hydrogels for microfluidic 3D printing. *ACS Nano*, **2022**, 16(11), 19533–19542.
- 45 Ding, X. Y.; Yu, Y. R.; Fan, L.; Li, W. Z.; Bian, F. K.; Wang, J. L.; Zhao, Y. J. Sprayable multifunctional black phosphorus hydrogel with on-demand removability for joint skin wound healing. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13(4), 2302588.
- 46 Wang, L.; Ding, X. Y.; Fan, L.; Filppula, A. M.; Li, Q. Y.; Zhang, H. B.; Zhao, Y. J.; Shang, L. R. Self-healing dynamic hydrogel microparticles with structural color for wound management. *Nano Micro Lett.*, **2024**, 16(1), 232.
- 47 Ding, X. Y.; Yu, Y. R.; Li, W. Z.; Zhao, Y. J. *In situ* 3D-bioprinting MoS₂ accelerated gelling hydrogel scaffold for promoting chronic diabetic wound healing. *Matter*, **2023**, 6(3), 1000–1014.
- 48 Ding, X. Y.; Yu, Y. R.; Li, W. Z.; Bian, F. K.; Gu, H. C.; Zhao, Y. J. Multifunctional carbon nanotube hydrogels with on-demand removability for wearable electronics. *Nano Today*, **2024**, 54, 102124.
- 49 Schmaljohann, D. Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2006**, 58(15), 1655–1670.
- 50 Zhang, Y. L.; Tao, L.; Li, S. X.; Wei, Y. Synthesis of multiresponsive and dynamic chitosan-based hydrogels for controlled release of bioactive molecules. *Biomacromolecules*, **2011**, 12(8), 2894–2901.
- 51 Yan, Y.; Zhang, X. N.; Xiao, C. S.; Chen, X. S. Knoevenagel condensation reaction-empowered hydrogels with pH-tunable dynamic properties. *ACS Macro Lett.*, **2025**, 14(6), 773–780.
- 52 Nele, V.; Wojciechowski, J. P.; Armstrong, J. P. K.; Stevens, M. M. Tailoring gelation mechanisms for advanced hydrogel applications. *Adv. Funct. Mater.*, **2020**, 30(42), 2002759.
- 53 Johari, S.; Johan, M. R.; Khaligh, N. G. An overview of metal-free sustainable nitrogen-based catalytic Knoevenagel condensation reaction. *Org. Biomol. Chem.*, **2022**, 20(11), 2164–2186.
- 54 Nikita; Arju; Kumar, A.; Nisha; Kumar, V. Sustainable and green approaches for Knoevenagel condensation. *Org. Biomol. Chem.*, **2026**, 24(9), 1758–1791.
- 55 Jiao, C. C.; Gao, L. L.; Zhang, H.; Yu, B.; Cong, H. L.; Shen, Y. Q. Dynamic covalent C=C bond, cross-linked, injectable, and self-healable hydrogels via Knoevenagel condensation. *Biomacromolecules*, **2020**, 21(3), 1234–1242.
- 56 Sun, M. H.; Tian, Y. C.; Liu, J. Y.; Yan, Y.; Zhang, X. N.; Xiao, C. S.; Jiang, R. H. Proanthocyanidins-based tandem dynamic covalent cross-linking hydrogel for diabetic wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2024**, 272, 132741.
- 57 Xu, D. Z.; Liu, Y. J.; Shi, S.; Wang, Y. M. A simple, efficient and green procedure for Knoevenagel condensation catalyzed by [C4dabco] [BF₄] ionic liquid in water. *Green Chem.*, **2010**, 12(3), 514.
- 58 Moriel, P.; García-Suárez, E. J.; Martínez, M.; García, A. B.; Montes-Morán, M. A.; Calvino-Casilda, V.; Bañares, M. A. Synthesis, characterization, and catalytic activity of ionic liquids based on biosources. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51(37), 4877–4881.
- 59 Ding, X. Y.; Yang, W.; Li, W. Z.; Xu, G. F.; Zhao, Y. J. Sodium ascorbate-accelerated gelling hydrogels with rapid self-mineralized capacity for chronic wounds. *Adv. Sci.*, **2026**, e75881.
- 60 Wang, Q.; Zhu, Z. H.; Liu, J. P.; Lu, Z.; Zhao, Y. X.; Yu, Y. Ligand dissociation of metal-complex photocatalysts toward pH-photomanipulation in dynamic covalent hydrogels for printing reprocessable and recyclable devices. *ACS Macro Lett.*, **2024**, 13(6), 664–672.
- 61 Seliktar, D. Designing cell-compatible hydrogels for biomedical applications. *Science*, **2012**, 336(6085), 1124–1128.
- 62 Shi, Q.; Jin, C. Y.; Chen, Z. Q.; An, L.; Wang, T. J. On the welding of vitrimers: chemistry, mechanics and applications. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(36), 2300288.
- 63 Lei, Z. P.; Chen, H. X.; Huang, S. F.; Wayment, L. J.; Xu, Q. C.; Zhang, W. New advances in covalent network polymers via dynamic covalent chemistry. *Chem. Rev.*, **2024**, 124(12), 7829–7906.

- 64 Wang, S.; Feng, H. Z.; Li, B. F.; Lim, J. Y. C.; Rusli, W.; Zhu, J.; Hadjichristidis, N.; Li, Z. B. Knoevenagel C=C metathesis enabled glassy vitrimers with high rigidity, toughness, and malleability. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(23), 16112–16118.
- 65 Zhu, Y. W.; Man, T. T.; Chen, J. Y.; Zhang, X. N.; Zhao, M. M.; Chen, L.; Xiao, C. S. Constructing recyclable biomass-derived thermosetting polymers via a solvent-free and catalyst-free Knoevenagel condensation reaction. *Green Chem.*, **2026**, 28(1), 524–531.
- 66 Feng, H. Z.; Wang, S.; Li, B. F.; Wang, X. Y.; Li, B. H.; Rusli, W.; Li, Z. B.; Zhu, J. Internally catalyzed polarized C=C vitrimers. *Macromolecules*, **2025**, 58(10), 5029–5036.
- 67 Wang, M. Y.; Yuan, L. B.; Chen, S.; Fu, R. F.; Gu, Y. C.; Yang, Q.; Yan, B. Catalyst-free synthesis of next-generation biobased high-toughness polyesters enabled by Knoevenagel chemistry. *Macromolecules*, **2025**, 58(16), 8845–8853.
- 68 Wang, S.; Feng, H. Z.; Lim, J. Y. C.; Li, K.; Li, B. F.; Mah, J. J. Q.; Xing, Z. X.; Zhu, J.; Loh, X. J.; Li, Z. B. Recyclable, malleable, and strong thermosets enabled by Knoevenagel adducts. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(14), 9920–9927.
- 69 Zheng, J.; Feng, H. Z.; Zhang, X. L.; Zheng, J. W.; Ng, J. K. W.; Wang, S.; Hadjichristidis, N.; Li, Z. B. Advancing recyclable thermosets through C=C/C=N dynamic covalent metathesis chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146(31), 21612–21622.
- 70 Feng, H. Z.; Wang, S.; Lim, J. Y. C.; Li, B. F.; Rusli, W.; Liu, F.; Hadjichristidis, N.; Li, Z. B.; Zhu, J. Catalyst-free α -acetyl cinnamate/acetoacetate exchange to enable high creep-resistant vitrimers. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63(20), e202400955.
- 71 Li, P. Y.; Jiang, X.; Gu, R. R.; Tian, H.; Qu, D. H. Catalyst-free dynamic covalent C=C/C=N metathesis reaction for associative covalent adaptable networks. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63(33), e202406708.
- 72 Li, P. Y.; Zhang, J. W.; Wang, Z. Q.; Li, C.; Wu, H. P.; Lei, M. Y.; Yan, G.; Tian, H.; Gu, R. R.; Qu, D. H. Catalyst-free dynamic covalent Knoevenagel/hydrazide condensation for polyacylhydrazones and covalent adaptable networks. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64(29), e202506939.
- 73 Zheng, J.; Rusli, W.; Tang, K. Y.; Goh, W. P.; Ding, N.; Chien, S. W.; Hadjichristidis, N.; Li, Z. B. Thermoset architecture fusion enabled by catalyst-free C=C/C=N metathesis chemistry. *J. Am. Chem. Soc.*, **2025**, 147(37), 34070–34078.

Review

Dynamic Polymer Materials Based on Knoevenagel Condensation Reaction

Rui-zhu Yang¹, Xiao-ya Ding², Yao-wei Zhu³, Xiao-nong Zhang¹, Yan-long Liu¹,
Chun-sheng Xiao^{1*}, Xue-si Chen^{1*}

(¹State Key Laboratory of Polymer Science and Technology, Changchun Institute of
Applied Chemistry Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022)

(²Ministry of Education, Innovation Center for Basic Research in Tumor Immunotherapy, The First Affiliated
Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

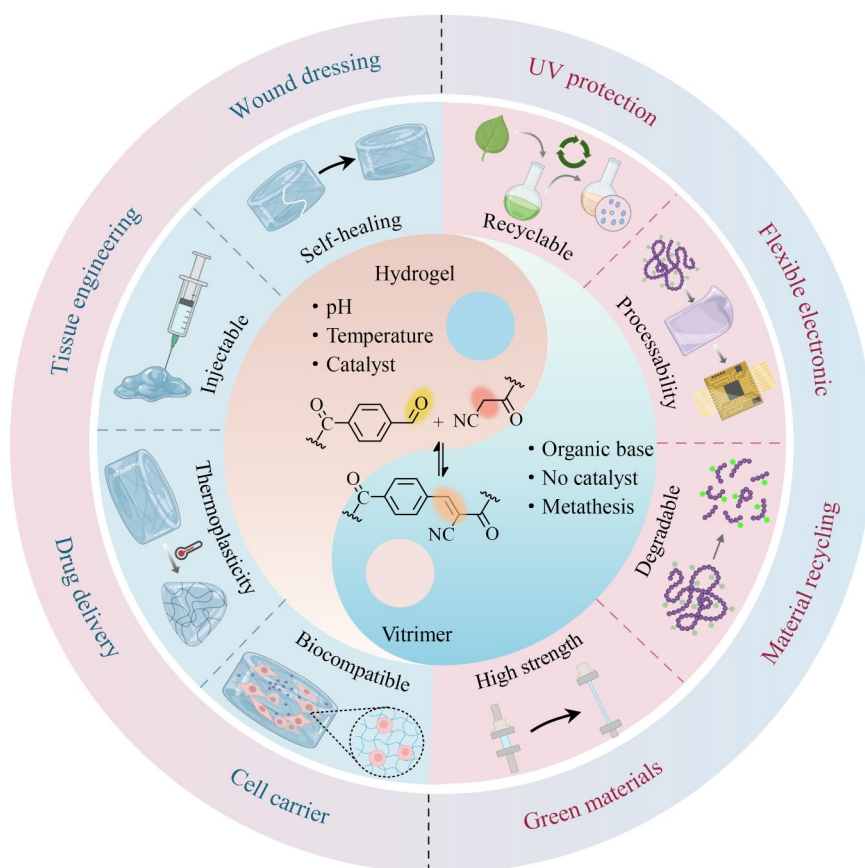
(³College of Chemistry and Chemical Engineering, Taishan University, Tai'an 271000)

Abstract The Knoevenagel condensation of aldehydes or ketones with active methylene compounds represents a classic method for carbon-carbon double bond formation in organic synthesis and has wide applications in the synthesis of fine chemicals, natural products, dyes, and polymeric materials. Notably, this reaction proceeds efficiently not only in conventional organic solvents but also in aqueous media in the presence or absence of catalysts. Benefiting from the mild and efficient characteristics, this reaction has recently been explored as a powerful platform for constructing novel polymeric materials. Emerging evidence indicates that the resultant C=C bonds exhibit significant dynamic behavior in both aqueous and organic phases, enabling their application in the

* Corresponding authors: Chun-sheng Xiao, E-mail: xiaocs@ciac.ac.cn

Xue-si Chen, E-mail: xschen@ciac.ac.cn

fabrication of injectable and self-healing dynamic hydrogels as well as dynamic vitrimers. Consequently, the Knoevenagel condensation has emerged as a promising chemical tool in the field of dynamic polymer synthesis. In this review, we systematically summarized recent advances in the design and construction strategies of dynamic polymeric materials based on the Knoevenagel condensation, with a particular focus on their applications in biomedicine, recyclable materials, and biomass-derived green materials. Moreover, the current challenges and future application potential of this kind of materials were also discussed and prospected.



Keywords Knoevenagel condensation; Dynamic covalent bonds; Dynamic polymeric materials; Hydrogels; Vitrimer