

热敏性聚(*N*-乙烯基异丁酰胺)接枝高分子微球的合成*

陈明清^{1**} 陈 瑜¹ 刘晓亚¹ 杨 成¹ 明石满^{1,2}

(¹ 江南大学化学与材料工程学院 无锡 214036) (² 日本鹿儿岛大学工学部 鹿儿岛 890-0065)

摘 要 用自由基聚合和端基反应法合成了大分子单体聚(*N*-乙烯基异丁酰胺)(PNVIBA), 将其与苯乙烯在乙醇/水的混合溶剂中进行分散共聚, 得到了 PNVIBA 接枝聚苯乙烯(PNVIBA-*g*-PS)高分子微球. 用 GPC、激光光散射和电子显微镜等对聚合物的分子量和微球直径及形态进行了表征. 研究表明, 大分子单体 PNVIBA 和 PNVIBA-*g*-PS 高分子微球具有明显的热敏性, 并且发现 PNVIBA-*g*-PS 微球直径和形态可通过改变反应条件加以控制, 得到了一种新形态的亚微米级高分子微球.

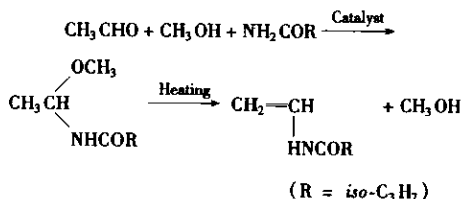
关键词 聚(*N*-乙烯基异丁酰胺)大分子单体, 热敏性, 直径和形态控制

高分子微球具有比表面积大, 表面活性高和易于分离回收等特点, 被广泛地应用于生物医学^[1,2]、高效催化^[3]、材料改性和环境保护等高新技术领域. 近年来, 接枝型核-壳结构高分子微球因其表面分子结构的可设计性, 分散稳定性好和直径易控制等优点而受到广大科研工作者的广泛关注. 合成核-壳结构高分子微球的常用方法有种子聚合法^[4]、分步异相凝聚法^[5]等, 而亲水性大分子单体与疏水性单体的分散共聚法^[6-8]是合成核-壳复合结构高分子微球最有效的方法之一. 我们在以前的研究中, 合成并表征了聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAAm)接枝聚苯乙烯^[9,10]功能性高分子微球. 聚(*N*-乙烯基异丁酰胺)(PNVIBA)^[11]与 PNIPAAm 结构不同, 胺基和羰基的位置与 PNIPAAm 相反, 具有很好的生理相容性. 作为一类新型温度敏感性聚合物而倍受青睐^[11-13]. 本文用自由基聚合和端基反应法合成了 PNVIBA 大分子单体, 利用该大分子单体与苯乙烯分散自由基共聚, 制备得到表面接枝 PNVIBA 的聚苯乙烯(PNVIBA-*g*-PS)复合微球, 研究了大分子单体的分子量和单体浓度对微球大小和形态的影响, 用激光光散射表征了 PNVIBA-*g*-PS 复合微球的热敏性. 由于该高分子微球表面带有功能性基团, 同时具有刺激-应答性和生理相容性, 因而合成这类聚合物在生物医学研究领域有着广阔的应用前景.

1 实验部分

1.1 试剂

N-乙烯基异丁酰胺(NVIBA)参照文献[12]的方法改进合成得到(反应式1). 2-巯基乙醇(特级纯, 日本半井公司生产), 对氯甲基苯乙烯(CMSi, 纯度>99%, 由日本油脂公司提供), 四丁基溴化磷(TBPB, 特级纯, 日本和光公司生产)三种试剂直接使用. 偶氮二异丁腈(AIBN, 日本和光公司生产)经乙醇中重结晶. 苯乙烯(St, 分析纯, 日本和光公司生产), 乙醇(分析纯, 上海振兴化工一厂生产)二种试剂经减压蒸馏待用.



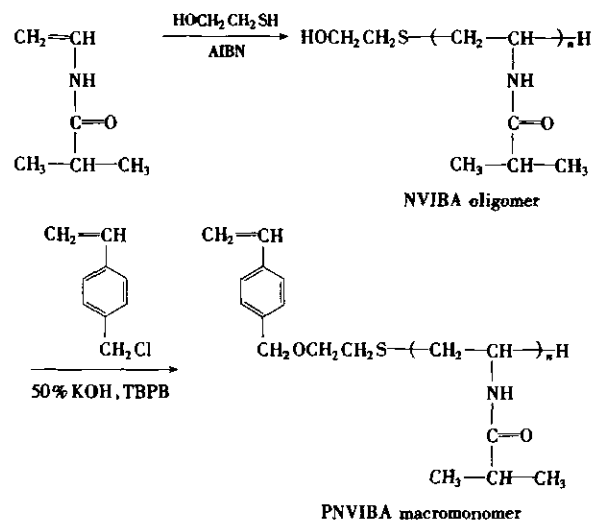
Scheme 1 Synthesis of NVIBA monomer

1.2 PNVIBA 大分子单体的合成

首先使制备得到的 *N*-乙烯基异丁酰胺溶解在乙醇溶剂中, 以 AIBN 为引发剂, 2-巯基乙醇作链转移剂, 在 60℃ 下通过自由基引发聚合, 反应 6 h, 得到 NVIBA 的低聚物溶液. 将溶剂蒸发掉, 再用水溶解, 在 60℃ 左右离心分离 (4000 r/min) 3 次, 回收不溶物, 经冷冻干燥得到纯化的 NVIBA 低聚物. 将该低聚物溶解在 DMF 中, 加入 10 倍于

* 2001-07-27 收稿, 2001-09-12 修稿; 教育部《高等学校骨干教师资助计划》(教技司 2000-65) 和留学回国启动的资助项目 (教外司 2000-367); ** 通讯联系人

其摩尔量的 50% KOH 水溶液, 搅拌 30 min, 再加入与 KOH 同样摩尔量的 CMS_t 及少量的相转移催化剂四丁基溴化磷, 在 30℃ 下恒温搅拌反应 72 h. 反应后过滤掉反应液中的 KCl, 用透析膜在乙醇中透析 2 天, 然后再在去离子水中透析 5 天, 最后经冷冻干燥得到 PNVIBA 大分子单体, 待用, 反应式如反应式 2 所示.



Scheme 2 Synthesis of PNVIBA macromonomer

1.3 微球的制备

准确称取 PNVIBA 大分子单体、苯乙烯单体和引发剂 AIBN. 固定 St 为 5 mmol, AIBN 为总单体浓度的 1 mol%, 改变大分子单体的用量, 加入所定量的乙醇或乙醇/水的混合溶剂 5 mL, 待大分子单体和 AIBN 溶解后, 把混合溶液移入到聚合反应管中, 用液氮冷冻, 真空除去氧气后封管, 在恒温振动水浴 (60℃) 中反应 24 h. 然后把反应液在透析膜中透析纯化 5 天, 得到稳定的微球分散液体系.

1.4 聚合物的表征

大分子单体的分子量和分子量分布由凝胶渗透色谱 (GPC) 测定, 其热敏性由 UV-vis 分光光谱 (JASCO V-500) 测定, 升温 and 降温速率为 1 K/min. 微球形态由透射电子显微镜 (TEM) (Hitachi H-7010A) 观察测定. 微球的平均直径由激光光散射粒度测定仪 (N4SD) 和 TEM 分别测得. 直径分散系数 (PDI) 是评价微球单分散性的重要指标, 基于 TEM 的观察结果, 可用下列公式 (1~3) 计算得到.

$$D_n = \sum d_i / N \quad (1)$$

$$D_w = \sum d_i^4 / \sum d_i^3 \quad (2)$$

$$\text{PDI} = D_w / D_n \quad (3)$$

d_i 为 TEM 照片中一个颗粒的直径, N 为所有颗粒的个数, D_n , D_w 分别为颗粒的数均和重均直径.

2 结果与讨论

2.1 PNVIBA 大分子单体的合成

表 1 为大分子单体的合成条件、分子量及分子量分布. 由表 1 可知, 大分子单体的分子量可通过在合成 NVIBA 低聚物时调节链转移剂 2-巯基乙醇的浓度, 控制在 3000~11000 的范围内, 与 *p*-氯甲基苯乙烯 (CMS_t) 的用量无关, 其分子量分布在 2 左右. 当分子量较低时, 分子量分布相对较窄. 根据 NMR 的分析结果, 表 1 中大分子末端双键的官能度均在 0.2~0.3 之内.

Table 1 Synthesis of PNVIBA macromonomer^a

No	OligoNVIBA $M_n \times 10^{-4}$ (mmol)	CMS _t (mmol)	Yield (%)	M_n ($\times 10^{-4}$)	M_w/M_n
1	1.02	0.65	6.50	1.04	2.02
2	0.88	0.46	4.60	0.90	2.30
3	0.65	0.90	9.00	0.70	1.84
4	0.34	1.51	15.2	0.36	1.95

^aReaction time: 72 h; $T = 30^\circ\text{C}$; 40 mL DMF was used as solvent.

2.2 PNVIBA 大分子单体水溶液的相转变

图 1 为 PNVIBA 大分子单体水溶液 (0.2 wt%) 的透光率变化的实验结果. 由图 1 知, PNVIBA 大分子单体水溶液的相转变温度随其分子量的降低而升高. 在实验中同时发现, 其相转变温度与浓度有关, 从组成上来看, PNVIBA 与著名的热敏性高分子 PNIPAAm 结构相似, 胺基和羰基的位置相反, 但相转变温度比 PNIPAAm 升高 7℃ (在相同分子量时) 左右, 说明 PNVIBA 具有更好的亲水性. 从图中同时可以看出, PNVIBA 比 PNIPAAm 有更敏感的热敏性, 与 PNIPAAm 一样, 随温度的变化具有明显的可逆现象.

2.3 单分散性高分子微球合成

为制各单分散性高分子微球, 我们首先考察了聚合反应时间对转化率的影响 (图 2). 由图 2 可以看出, 当聚合反应时间超过 12 h 后, 转化率基本保持不变, 说明共聚反应趋于完成. 在以后的实验中使用 24 h, 完全可以保证反应体系有较高的转化率.

表 2 为 PNVIBA 大分子单体与苯乙烯的共聚反应条件和微球直径大小的实验结果. 由表 2 可知, 通过改变共聚反应条件可制备数百 nm 到数

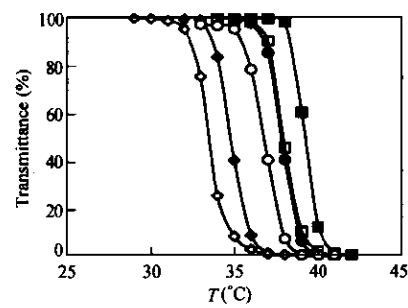


Fig. 1 Temperature dependence of optical transmittance at 500 nm for 0.2 wt% aqueous solutions of PNVIBA macromonomer

■ Heating up; □ Cooling down for $M_n = 3600$ in Table 1; ● Heating up; ○ Cooling down for $M_n = 7000$ in Table 1; ◆ Heating up; ◇ Cooling down for $M_n = 3500$ of PNIPAAm macromonomer (from Reference 10)

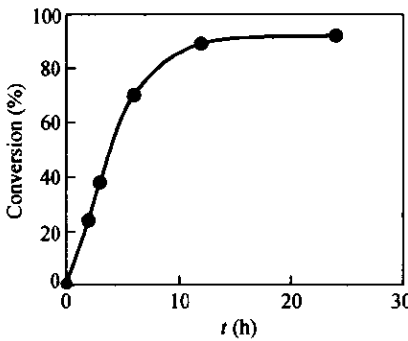


Fig. 2 Conversion profile against polymerization time in the copolymerization of PNVIBA macromonomer (No. 4 in Table 1, 1 mol% to St) with styrene (5 mmol)

Table 2 Copolymerization of PNVIBA macromonomer (M_1) with St (M_2)^a

Run	M_1/M_2 (%)	Ethanol/Water	D_n (nm) ^b	PDI
1	1	5/0	1410	1.02
2	3	5/0	950	1.03
3	1	3.5/1.5	1300	1.01
4	3	3.5/1.5	850	1.01
5	3	3.5/1.5	310	1.02

^a St: 5 mmol; AIBN: 1 mol% to total monomer; Solvent: 5 mL; Polymerization time: 24 h; T : 60°C; Run 1 ~ 4: Macromonomer ($M_n = 3600$) and Run 5: Macromonomer ($M_n = 7000$) were used.

^b D_n from TEM

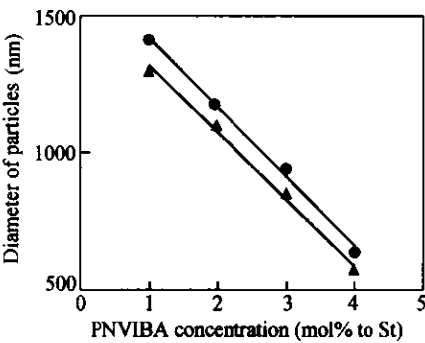


Fig. 3 Effects of macromonomer ($M_n = 3600$) concentration on diameter of particles in ethanol/water (▲) or ethanol (●)

光率测定,在 25 ~ 45℃ 的温度范围内,没有发现透光率变化.由于微球的直径较大,分散液为乳液,微球表面接枝的 PNVIBA 的热敏性无法显示出来.故采用激光光散射粒度仪来测定微球的直径变化,结果见图 4.从图 4 可以看出,在 PNVIBA 相转变温度附近 ($M_n = 7000$),微球的直径发生了明显的变化,说明该微球具有热敏性.

2.6 高分子微球的形态观察

图 5 为合成的 PNVIBA-*g*-PSt 微球观察结果 (Run 4 在表 2 中).发现制备得到的微球形态规则,微球的单分散系数 PDI 为 1.01,具有单分散性,微球表面光滑,粒径为 850 nm.从激光粒度分布仪上测得的粒度分布曲线窄,与 TEM 有可比性.

图 6 为基于 Run 5 在表 2 中的反应条件,适当增加混合溶剂中水的含量,合成得到的 PNVIBA-*g*-PSt 微球的观察结果.从照片上可看出,微球表面较为粗糙,呈“高尔夫球”型.说明其成核机理与 Akashi 等以前报告的成核机理有差

千 nm 的高分子微球.根据 TEM 结果计算得到的 PDI 均小于 1.05,说明所有的微球具有单分散性^[14].从表 2 还可以看出,反应溶剂的组成对微球的直径和单分散性系数有一定的影响,当乙醇/水(vol/vol = 7/3)的混合溶剂被使用时,可得到更小的微球,微球的单分散性更好.在相同反应条件下,使用更高分子量的大分子单体,得到的微球直径明显减小(Run 5).

2.4 大分子单体浓度对微球直径的影响

图 3 为在不同溶剂中,改变大分子单体浓度得到的微球直径结果.从图中知,随大分子单体浓度的增加,得到的微球直径线性减小.

2.5 高分子微球的热敏性

由 PNVIBA 大分子单体与 St 共聚得到的高分子微球是稳定分散的乳液,对其极稀溶液进行透

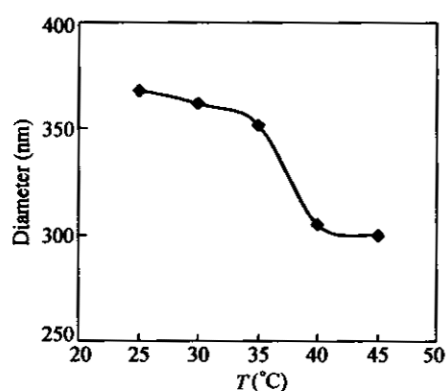


Fig. 4 Temperature dependence of diameter in the PNVIBA-*g*-PSi nanoparticles measured by laser light scattering (N4SD)

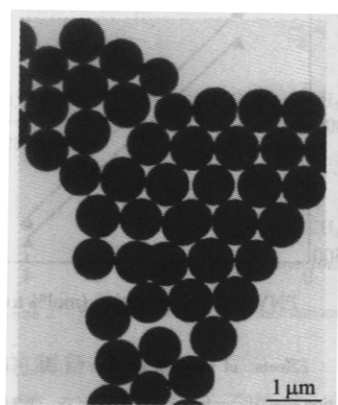


Fig. 5 TEM image of PNVIBA-*g*-PSi nanoparticles prepared by copolymerization of macromonomer (No. 4 in Table 1) with St

异^[15].在聚合过程中形成“高尔夫球”型,可能是 PNVIBA 大分子单体的特殊的溶解性引起的.因为

PNIPAAm 在乙醇/水的混合溶剂中,当水的比率 ≥ 40 vol% 时,PNIPAAm 从混合溶剂中析出^[16].虽然 PNVIBA 与 PNIPAAm 的结构不同,但它在上述混合溶剂中的溶解性相同.在与苯乙烯的共聚反应中,随着水含量的增加,成核后由于 PNVIBA 的分散能力降低,微粒间发生凝结而形成“高尔夫球”型颗粒.透析后该微球在水相介质中同样能稳定分散,这是由于亲水的 PNVIBA 接枝在疏水的 PSi 核的表面,使其具有亲水性,该微球为亲水壳-疏水核的复合结构的高分子微球.

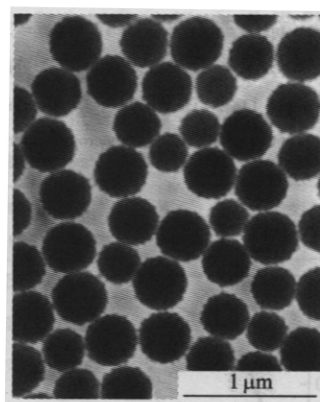


Fig. 6 TEM image of PNVIBA-*g*-PSi nanoparticles prepared by copolymerization of macromonomer (No. 3 in Table 1) with St

合成得到的新型大分子单体 PNVIBA 为热敏性高分子.在与苯乙烯分散共聚中,可制备微球粒径均一,具有热敏性的功能高分子微球.微球的粒径和形态可以通过改变大分子单体的加入量和反应条件来控制.

REFERENCES

- 1 Sakuma S, Suzuki N, Kikuchi H, Hiwatari K, Arikawa K, Kishida A, Akashi M. *Int J Pharm*, 1997, 158: 69 ~ 78
- 2 Ding X B (丁小斌), Sun Z H (孙宗华), Wan G X (万国祥), Jiang Y Y (江英彦). *Acta Polymerica Sinica* (高分子学报), 2000, (1): 9 ~ 13
- 3 Chen C W, Chen M Q, Serizawa T, Akashi M. *J Chem Soc: Chem Commun*, 1998, 831 ~ 832
- 4 Okubo M, Yamashita T, Suzuki T, Shimizu T. *Colloid Polym Sci*, 1997, 275: 288 ~ 292
- 5 Okubo M, Lu Y. *Colloid Polym Sci*, 1996, 274: 1020 ~ 1024
- 6 Chen M Q, Serizawa T, Kishida A, Akashi M. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1999, 37: 2155 ~ 2166
- 7 Chen M Q, Kishida A, Serizawa T, Akashi M. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2000, 38: 1811 ~ 1817
- 8 Serizawa T, Chen M Q, Akashi M. *Langmuir*, 1998, 14: 1278 ~ 1280
- 9 Chen M Q, Serizawa T, Akashi M. *Polym Adv Tech*, 1999, 10: 120 ~ 126
- 10 Chen M Q, Kishida A, Akashi M. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1996, 34: 2213 ~ 2220
- 11 Akashi M, Nakano S, Kishida A. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1996, 34: 301 ~ 303
- 12 Suwa K, Wada Y, Kikunaga Y, Morishita K, Kishida A, Akashi M. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1997, 35: 1763 ~ 1768
- 13 Kunugi S, Takano K, Tanaka N, Suwa K, Akashi M. *Macromolecules*, 1997, 30: 4491 ~ 4501
- 14 Saenz J M, Asua J M. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1995, 33: 1511 ~ 1517
- 15 Akashi M, Yanagi T, Yashima E, Miyauchi N. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1989, 27: 3521 ~ 3530

STUDY ON THERMOSENSITIVE POLY(*N*-VINYLISOBUTYRAMIDE) GRAFTED POLYSTYRENE NANOPARTICLES

CHEN Mingqing, CHEN Yu, LIU Xiaoya, YANG Cheng, AKASHI Mitsuru

(*School of Chemical and Material Engineering, Southern Yangtze University, Wuxi 214036*)

(*Faculty of Engineering, Kagoshima University, Kagoshima 890-0065*)

Abstract Poly(*N*-vinylisobutyramide) (PNVIBA) macromonomer was synthesized by free radical polymerization of *N*-vinylisobutyramide in the presence of AIBN and using *p*-chloromethylstyrene as end capping agent. The molecular weight of PNVIBA can be controlled based on the process of prepared NVIBA oligomers by changing concentration of 2-mercaptethanol. The PNVIBA macromonomers exhibit remarkable thermosensitive properties for temperature change in aqueous solution. The PNVIBA grafted polystyrene(PNVIBA-*g*-PSt) polymeric nanoparticles were prepared by the free radical dispersion copolymerization of PNVIBA macromonomer and styrene in ethanol or ethanol/water mixed solvents. The effects of molecular weight and concentration of the macromonomer and composition of solvents on the particle size and morphology of the PNVIBA-*g*-PSt nanoparticles were studied. Changing macromonomer concentration and reaction condition could control the particle size in diameter and morphologies of the nanoparticles.

Key words Poly(*N*-vinylisobutyramide) macromonomer, Thermosensitivity, Diameter and morphology of control