

·研究简报·

聚 *N*-异丙基丙烯酰胺/ β -环糊精离子聚合物的合成与表征*

刘郁杨 范晓东** 孙 乐 乔文强

(西北工业大学理学院应用化学系 西安 710072)

关键词 聚 *N*-异丙基丙烯酰胺, β -环糊精, 离子聚合物

基于 β -环糊精(β -CD)的超分子包含特性, 最近几年我们对环糊精聚合物的药物控制释行为进行了广泛的探索性研究^[1-6], 通过分子设计合成并表征了一系列基于温度敏感性聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAM)和 β -CD 的但却具有不同结构与性能的新型聚合物^[2-6]. 研究发现, 这些聚合物不但具有 PNIPAM 的热敏性, 也具有 β -CD 的超分子包含性^[2-6], 并表现出独特的药物控释性能^[2]. 但在这些 β -CD 聚合物中, β -CD 是以共价键的方式键接到聚合物主链上, 共价键具有结构稳定等特点. 但共价键聚合物的合成和纯化较为复杂, 包含物的制备一般在聚合物制备完成以后. 另外, 共价键的形成与断裂也不具有可逆性, 这样以共价键方式结合到主链上的结构单元就不能根据外部环境变化调整它的键接含量(除非共价键发生断裂). 与之相比较, 离子键的形成条件温和且形成与解离具有可逆性, 特别是由弱酸与弱碱所形成的离子键依赖于外部的 pH 值, 并且发生键合所需要的时间也相当短, 这样, 环糊精包含物的制备可以在其聚合物的合成前也可以在聚合物合成以后. 基于这些考虑, 本文将着重报道 PNIPAM/ β -CD 离子聚合物的合成与表征, 为其后续的药物控释研究奠定基础.

1 试剂与仪器

N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM), 英国 ACROS 产品, 纯度为 99%; β -环糊精, 生化试剂, 汕头市光华化学试剂厂, 未经结晶提纯, 直接使用; 偶氮二异丁腈(AIBN), 化学纯, 上海试剂四厂; 乙醇胺(EAA), 分析纯, 上海三浦化工有限公司; 丙烯酸(AA), 分析纯, 西安化学试剂厂; 单-(6-对甲苯磺酰基)- β -CD(Mono-6-OTs- β -CD)按文献[7]提供的

方法合成.

Specode 75 红外光谱仪, 用 KBr 压片法测定; Varian INOVA-400 型核磁共振仪, 用 D₂O 作溶剂, 在室温下测定; 德国 Vario EL III 元素分析仪; 150-C ALC/GPC 型凝胶色谱仪; 2910 型 DSC (TA 公司). UV-2550 型 (Shimadzu) 紫外-可见分光光度仪.

2 EAA- β -CD 的合成

取 Mono-OTs- β -CD 5.0 g, 溶于 25 mL EAA(过量)中, 反应在 75℃ 下进行 4 h. 反应结束后, 用丙酮沉出产物, 并用丙酮浸泡沉淀物过夜. 然后用甲醇-蒸馏水及丙酮进行溶解-沉淀洗涤至少 3 次, 抽干, 真空 50℃ 干燥后得 EAA- β -CD 4.3 g, 置于干燥器内备用. 用红外光谱, 核磁共振及元素分析对该产物进行表征.

IR: $\nu_{\max}$, 3350(s, OH), 2900(w, CH₂), 1035(s, C—O) (cm⁻¹). ¹H-MNR: 4.92(7H, C(1)—H), 2.92(2H, —NHCH₂—). C₄₄H₇₅O₃₅N·6H₂O, 计算值(%): C 41.09; H 6.77; N 1.09; 元素分析实测值(%): C 41.31; H 7.14; N 1.09.

3 Poly(NIPAM-co-AA)的合成

Poly(NIPAM-co-AA)的合成在 100 mL 的锥形瓶内进行, 采用磁力搅拌装置. 首先将 NIPAM 与 AA 按一定的比例溶解到 30 mL 二氧六环中, 然后加入 AIBN, 在室温下充氮除氧 30 min 后, 将锥形瓶密封以确保应有的氮气气氛, 再将温度升至 70℃, 并在此温度下反应 8~10 h. 聚合反应结束, 待其冷却到室温后, 用乙醚沉出产物, 然后用丙酮-乙醚进行溶解-沉淀至少两次, 产物于 50~60℃ 下真空干燥 5 天后备用. 聚合物分子量的测定用凝胶色谱法, 用聚苯乙烯作标准分子量物质,

* 2004-10-18 收稿, 2004-11-30 修稿; 国家自然科学基金(基金号 20374040)资助项目; ** 通讯联系人

用四氢呋喃作溶剂,流动速度为 $1\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 结果见表 1. Poly(NIPAM-co-AA) 中 AA 的含量用 $0.01\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH 溶液滴定测定, 其结果为 3 次平行测试的平均值(见表 1).

Table 1 The composition of poly(NIPAM-co-AA)

Poly(NIPAM-co-AA) acrylic acid				Poly(NIPAM-co-AA)/EAA-β-CD	
Sample code	Feed ratio(mol%)	Actual ratio(mol%)	M_n	Sample code	-COOH/-NH- (mol/mol)
PNA1	0.6	0.61	-	PNC1	1/1
PNA2	1	0.95	-	PNC2	1/1
PNA3	2.5	2.57	4.51×10^4	PNC3	1/1
PNA4	5	4.26	-	PNC4	1/1

4 Poly(NIPAM-co-AA)/EAA-β-CD 的合成

将 Poly(NIPAM-co-AA) 溶于一定量的甲醇溶剂中, 然后加入 EAA-β-CD 水溶液. 反应混合体系在室温下搅拌 1~2 h 后, 挥发掉溶剂, 产物在 50℃ 下真空干燥 4~5 天后备用.

5 DSC 测定

5.1 (最低临界溶解温度)(LCST)测定 样品为 10~15 mg 10 wt% 的聚合物水溶液, 升温速度为 3 K/min, DSC 曲线的“onset”温度确定为该样品的 LCST.

5.2 T_g 测定 取约 5 mg 的待测样品置于样品池中, 以 20 K/min 的升温速度扫描至 200℃ 后快速冷却至室温, 用第二次扫描所得的 DSC 数据确定该样品的 T_g .

6 讨论

PNIPAM 与 β-CD 之间无法发生离子相互作用,

所以, 首先应对它们进行改性, 使它们带上可离子化的基团. 本文通过 NIPAM 与少量 AA 共聚, 使 PNIPAM 主链带上可负离子化的羧基(-COOH); 同时乙醇胺化 β-CD 使 β-CD 带上可正离子化的仲胺基(-NH-). 最后, 通过这些基团的相互作用形成 PNIPAM/β-CD 离子聚合物, 其合成主要步骤如图 1 所示. 由于 Poly(NIPAM-co-AA) 与 EAAM-β-CD 的化学反应是一个单纯的质子给予体与质子受体之间的相互作用(化学反应方程式如图 1 所示), 因此, 反应条件比较温和. 采用按 -COOH 与 -NH- 摩尔比为 1:1 的比例将二者所对应的聚合物或化合物在甲醇-水混合溶剂中混合制备出相应的离子聚合物, 用 DSC 对其进行了表征, 结果如图 2 所示. 由图 2 可见, Poly(NIPAM-co-AA)/EAA-β-CD 与 Poly(NIPAM-co-AA) 相比, T_g 都有不同程度的提高, 并且 EAA-

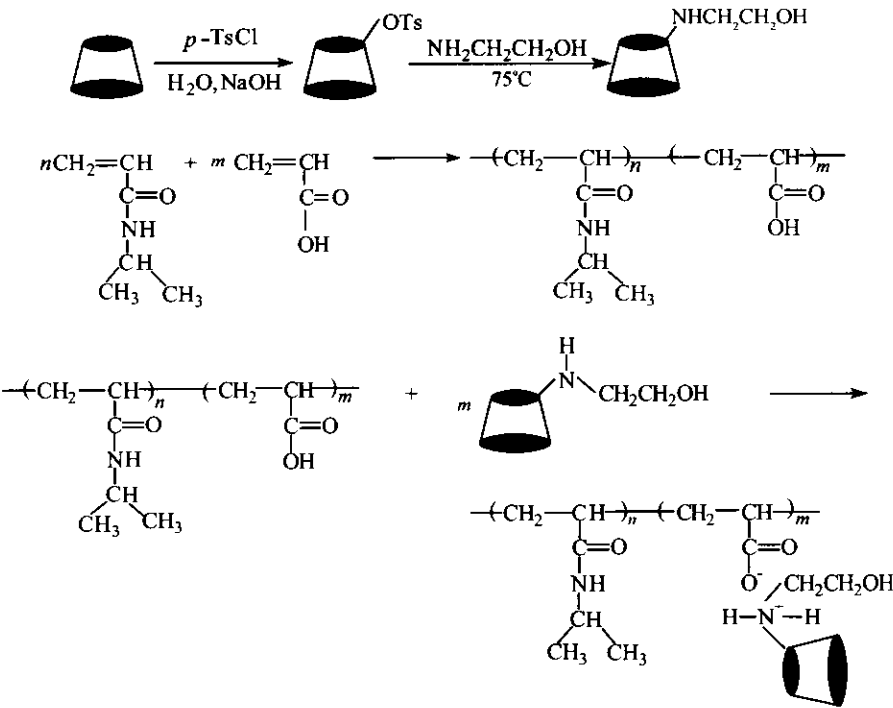


Fig. 1 Synthesis of poly(NIPAM-co-AA)/EAA-β-CD ionic polymer

β -CD 含量越高,所对应的聚合物的 T_g 提高就越显著. 这种现象主要源于聚合物侧基的体积效应和离子效应. 一方面,较大体积的侧基 β -CD 会导致 PNIPAM 大分子链的柔性降低, T_g 升高^[3]. 另一方面, Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 分子链上离子基团间的斥力作用也可以使其分子链的刚性显著增加, T_g 升高^[8]. 为了进一步研究 Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 离子键的形成,以无离子作用的共混体系 PNIPAM/EAA- β -CD 作为参照,研究了 EAA- β -CD 的加入对 PNIPAM T_g 的影响. 结果发现, EAA- β -CD 的加入不会导致 PNIPAM T_g 值 (144.9℃) 显著变化,并且二者易发生相分离. 其原因是在 PNIPAM/EAA- β -CD 共混物中, PNIPAM 与 EAA- β -CD 无化学价键(共价键或离子键)的形成,相容性较差的缘故. 最后,必须提及在金属离子作为反离子的离聚物中,金属离子还能起交联作用而导致聚合物 T_g 升高. 但在 Poly(NIPAM-co-AA)/EDA- β -CD 聚合物中,较大体积 β -CD 的位阻作用可能会妨碍这种交联作用. 因而,对 Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 聚合物而言交联作用所导致其 T_g 升高的可能性较小. 基于以上的实验事实和分析,可以判断 Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 聚合物存在离子特征.

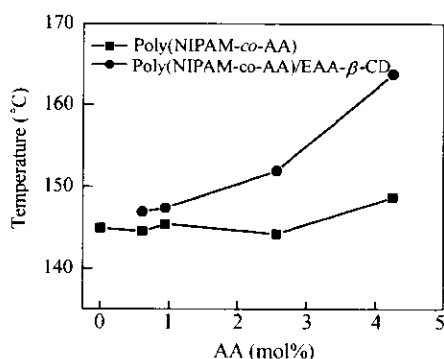


Fig. 2 Influence of EAA- β -CD on T_g of poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD

图3为10 wt%的 poly(NIPAM-co-AA)及其离子聚合物水溶液的 DSC 图. 由图3可见, AA 含量分别为 0.61, 0.95, 2.57 及 4.26 mol% 所对应 Poly(NIPAM-co-AA) 的 DSC 曲线上均存在一个明显的吸热峰; 与之相比较, Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 的吸热峰随 EAA- β -CD 含量的增加明显减小, 并移向更高的温度区域, 例如 PNC4 就没

有明显的吸热峰. DSC 曲线上的吸热峰是当温度高于其 LCST 时聚合物与水发生相分离时所表现出的热效应^[4,5]. 由于 Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 中存在离子基团(见图1), 导致聚合物水溶液发生相分离时的热效应降低^[4-6], 降低的程度取决于 EAA- β -CD 含量, EAA- β -CD 含量越高, 其热效应降低的程度就越大. 这是由于离子基团的存在会大大降低 PNIPAM 链的疏水性的缘故^[2-6]. 这个结果反过来也再次证明了 Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 的确存在离子特征的结论.

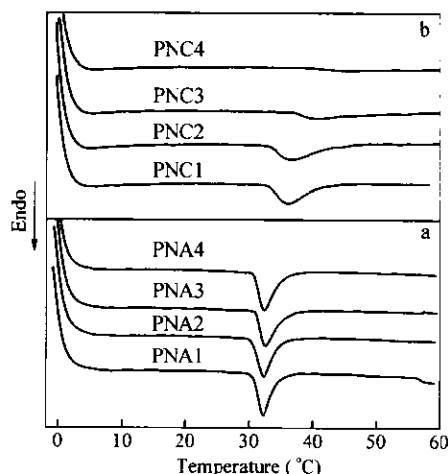


Fig. 3 DSC thermograms of aqueous poly(NIPAM-co-AA) (a) and poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD (b) solutions

为了分析 β -CD 键接到聚合物链上的 pH 值依赖性, 我们对当温度高于其 LCST 时从不同 pH 值溶液中沉淀出的聚合物进行了红外光谱研究. 为了能得到相应的沉积物, 这里使用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl 的水溶液作为溶剂, 这是因为 NaCl 的存在有

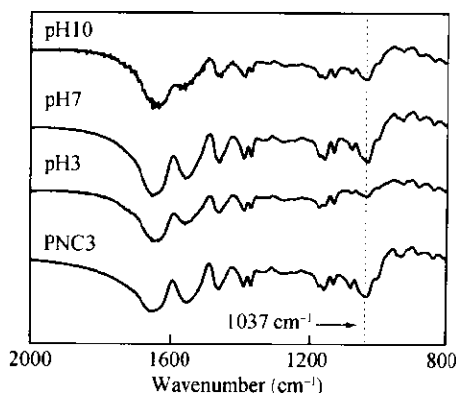


Fig. 4 IR spectra of PNC3 and its precipitates from 10 wt% aqueous solution with $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl at pHs 3, 7 and 10 above their LCSTs

利于聚合物-水发生相变时聚合物的凝聚^[4]。图 4 是在不同 pH 值下所得到沉淀物的红外光谱图(以 PNC3 为研究对象)。在图 4 中,约 1035cm^{-1} 为 C—O 的强吸收,根据它的强弱来定性判断 β -CD 在聚合物中的含量变化,它的吸收越强,表明聚合物中 β -CD 的含量就越高^[4]。由图 4 可见, PNC3 在中性条件下沉积物中 β -CD 的特征吸收最强,在酸性条件下沉积物中 β -CD 的特征吸收最弱。以上结果说明 Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 间的离子键的形成依赖于环境的 pH 值。这种 pH 值依赖性是由 Poly(NIPAM-co-AA)与 EAA- β -CD 离子化程度对 pH 值依赖性所致^[9]。众所周知, —COOH 是弱酸性基团,在酸性条件下,它无法离子化,因而导致其无法与 EAA- β -CD 形成离子键。当 pH = 10 时,尽管 —COOH 已电离为离子基团,但 EAA- β -CD 上已质子化的氨基已发生了去质子化^[9],因而在这样的条件下, Poly(NIPAM-co-AA)

与 EAA- β -CD 也难以形成离子键。当 pH = 7 时, poly(NIPAM-co-AA)与 EAA- β -CD 之间的离子作用才能较好的存在^[9]。Sakiyama 等^[10]在研究葡聚糖硫酸/甲壳素复合物时也发现了类似的现象。因此,对于这种类型的聚合物, β -CD 在聚合物链上的链接可以通过环境的 pH 值变化进行调制。

采用对硝基苯酚(*p*-NP)作为客体分子,在 pH = 7 的 $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{NaOH}$ 缓冲溶液中利用紫外-可见分光光度计对其包合过程进行了定性研究。结果发现, EAA- β -CD 对 *p*-NP 的包合作用,既可以发生在 EAA- β -CD 键接到 Poly(NIPAM-co-AA)上之前也可以键接之后。这也就是说, Poly(NIPAM-co-AA)与 EAA- β -CD 的离子作用,并不妨碍 β -CD/*p*-NP 包合物的形成。这个结果说明, Poly(NIPAM-co-AA)/EAA- β -CD 的确可以以不同的方式进行包合作用,这对于制备新型的药物控制释放体系具有科学研究的参考价值和实用意义。

REFERENCES

- 1 Liu Y Y, Fan X D, Kang T, Sun L. *Macromol Rapid Commun*, 2004, 25: 1912 ~ 1916
- 2 Liu Y Y, Fan X D, Hu H, Tang Z H. *Macromol Biosci*, 2004, 4: 729 ~ 736
- 3 Liu Y Y, Fan X D, Gao L. *Macromol Biosci*, 2003, 3: 715 ~ 719
- 4 Liu Y Y, Fan X D. *J Appl Polym Sci*, 2003, 89: 361 ~ 367.
- 5 Liu Y Y, Fan X D, Zhao Q. *J Macrom Sci-Pure Appl Chem*, 2003, A40: 1095 ~ 1105
- 6 Liu Yuyang(刘郁杨), Fan Xiaodong(范晓东), Zhang Shuangcun(张双存). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2002, (5): 618 ~ 622.
- 7 Petter R C, Salek J S, Sikorski C T, Kumaravel G, Lin F T. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 3860 ~ 3868
- 8 He Manjun(何曼君), Chen Weixiao(陈维孝), Dong Xixia(董西侠). *Polymer Physics(高分子物理)*. Shanghai(上海): Fudan Uni Press(复旦大学出版社), 1990. 228 ~ 260
- 9 Sakiyama T, Takata H, Kikuchi M, Nakanishi K. *J Appl Polym Sci*, 1999, 73: 2227 ~ 2233

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF POLY(*N*-ISOPROPYLACRYLAMIDE)/ β -CYCLODEXTRIN IONIC POLYMER

LIU Yuyang, FAN Xiaodong, SUN Le, QIAO Wenqiang

(Department of Applied Chemistry, School of Science, Northwestern Polytechnic University, Xi'an 710072)

Abstract A poly(*N*-isopropylacrylamide)/ β -Cyclodextrin (PNIPAM/ β -CD) ionic polymer was synthesized by the reaction of poly(*N*-isopropylacrylamide-*co*-acryl acid) (poly(NIPAM-*co*-AA)) with mono-6-ethanolamine- β -cyclodextrin (EAA- β -CD). EAA- β -CD was synthesized via the reaction of mono-6-OTs- β -CD (Ts = *p*-toluensulfonyl) with EAA. The ionic polymer was characterized by means of FT-IR and UV-Visible spectroscopes, and DSC. The result shows that the formation of ionic interaction between poly(NIPAM-*co*-AA) and EAA- β -CD leads to an increase of the glass transition temperature (T_g) of poly(NIPAM-*co*-AA). In addition, not only the ionic polymer exhibits a well-defined lower critical solution temperature (LCST), but also β -CD on the polymer backbone can be modulated by changing the pH values, as compared with β -CD-conjugated polymers with covalent bonds. Also, β -CD can easily be bound to the polymer backbone in form of free, or inclusion complex. It is expected that the polymer may find some useful applications such as drug delivery system.

Key words Poly(*N*-isopropylacrylamide), β -Cyclodextrin, Ionic polymer