

PAm-g-PMAA 亲水性聚合物微球的合成*

陈明清** 张 明 张 坤 刘晓亚 杨 成

(江南大学高分子材料系 无锡 214036)

摘 要 利用链转移自由基聚合和端基置换反应法,合成了苯乙烯基单封端的聚甲基丙烯酸叔丁酯(PBMA)大分子单体.在 N,N' -亚甲基二丙烯酰胺(Bis-A)存在的条件下,使 PBMA 大分子单体与亲水性单体丙烯酰胺(Am)在乙醇/水的混合介质中进行分散共聚反应,得到了表面为 PBMA 接枝的聚丙烯酰胺(PAm-g-PBMA)聚合物微球.将所得 PAm-g-PBMA 微球在酸性条件下水解,得到了整体亲水的聚甲基丙烯酸接枝的聚丙烯酰胺(PAm-g-PMAA)聚合物微球.用激光光散射、透射电子显微镜和 X 射线光电子能谱仪等对聚合物微球的直径、形态及表面组成进行了表征.研究表明,在共聚反应中 PBMA 大分子单体的分子量与浓度、Bis-A 浓度和介质的组成对微球的形成与颗粒直径的大小有明显影响;所形成的聚合物颗粒是以 PBMA 为壳、以交联 PAm 为核的核壳结构微球.

关键词 大分子单体,分散共聚,核-壳结构,亲水性微球

通过在极性介质中的分散聚合可得到颗粒直径较大的疏水性聚合物颗粒^[1],该类颗粒表面一般比较光滑,这主要是在核粒子形成后,颗粒是通过单体在核中的扩散聚合而成长^[2,3].如反应体系中有交联剂存在,则聚合反应机理会产生明显的不同^[4,5],由于核同样是交联的,颗粒是通过低聚物或小颗粒的沉淀聚集而成长,形成的颗粒具有多分散性,表面粗糙甚至相互凝聚.Kim 等通过改变分散聚合条件,制备得到了单分散交联聚苯乙烯微球^[6,7],Yang 等用种子溶胀法也合成出了微米级交联聚苯乙烯微球^[8].目前有关报道的聚合物颗粒主要是由疏水性聚苯乙烯或聚甲基丙烯酸酯类构成,由于这些聚合物颗粒本身的疏水性、表面缺少功能性基团以及在聚合反应中添加了分散稳定剂,因而在生物医学等高新技术领域中的应用受到限制.

已有研究尝试通过乳液聚合制备亲水性聚丙烯酰胺类微球^[9],但由于乳液聚合本身的缺点,很难解决体系中残留分散稳定剂和颗粒表面的功能化问题.我们根据大分子单体法合成疏水性纳米级聚合物微球的经验^[10,11],首先利用链转移自由基聚合和端基置换反应法合成侧基易水解转变成羧基的聚甲基丙烯酸叔丁酯大分子单体,以此功能性大分子单体为反应性分散稳定剂,使丙烯酰胺在极性混合介质中进行分散共聚反应,尝试合

成具有稳定核壳结构、单分散性的聚丙烯酰胺(PAm)亲水性微球.用透射电子显微镜和激光光散射对颗粒的形态与粒径进行表征,用 X 射线光电子能谱仪对颗粒表面组成进行分析测定.基于改变混合介质组成、单体配比等反应条件对微球形态、粒径影响的研究,以找到合适的制备表面 PMAA 接枝 PAm 高分子微球的反应条件.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

激光光散射(LLS,德国 ALV5000);透射电子显微镜(TEM,Hitachi-7000);凝胶渗透色谱(GPC,Angilent 1100),流动相 DMF;核磁共振(NMR,Bruker MSL 300),溶剂为氘代氯仿;X 射线光电子能谱仪(XPS,Shimazu1000).丙烯酰胺(Am)(分析纯,上海化学试剂公司),重结晶后备用;2,2'-偶氮二(N,N' -二亚甲基异丙基脒唑)(VA)和 N,N' -亚甲基二丙烯酰胺(Bis-A)(特级品,日本和光工业公司),直接使用.

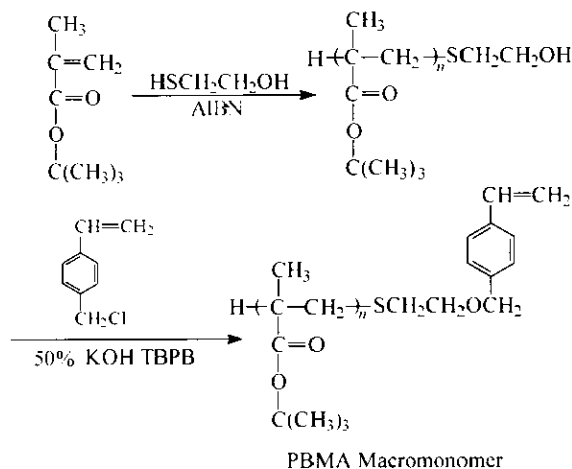
1.2 PBMA 大分子单体的合成

根据文献[10]的有关方法合成聚甲基丙烯酸叔丁酯(PBMA)大分子单体,其合成过程如反应式(1)所示.将定量的 BMA 单体、偶氮二异丁腈(AIBN)和巯基乙醇溶解于一定体积的 THF 中,在氮气氛下 60℃ 恒温搅拌反应 6 h.将反应液滴加

* 2003-08-10 收稿,2004-02-27 修稿;教育部高等学校骨干教师资助计划(教技司 2000-65)和江苏省十五科技攻关计划(BE2002369);

** 通讯联系人

到 20 倍的甲醇/水 ($V_{\text{甲醇}}/V_{\text{水}} = 1/1$) 的混合溶剂中沉淀、抽滤,在室温下真空干燥得低聚物样品.将低聚物与多于 10 倍摩尔量的 50% KOH 水溶液和对氯甲基苯乙烯(基于低聚物的摩尔数)在 DMF 中,以四丁基溴化磷(TBPB)为相转移催化剂,30℃下磁力搅拌反应 3 天.将反应液滴加到甲醇/水 ($V_{\text{甲醇}}/V_{\text{水}} = 1/1$) 的混合溶剂中沉淀、抽滤,再将沉淀物溶解于 2-丙醇,再次滴加到甲醇/水的混合溶剂中沉淀,如此纯化操作数次,在室温下真空干燥,得 PBMA 大分子单体.



Scheme 1 Synthesis of PBMA macromonomer

1.3 表面接枝 PAm 微球的合成

称取定量的 Am, PBMA 大分子单体, VA 和 Bis-A 于样品瓶中,加入所定体积比的乙醇/水的混合介质(5 mL),待样品全部溶解后移入聚合反应管中,用高纯氮气置换 10 min,除去氧后封管.在 60℃的恒温振动水浴中反应 24 h,得 PBMA 接枝 PAm 微球分散液.将所得分散液在高速离心机上以 15000 r/min 的速度离心分离,然后用无水乙醇重分散,此过程操作 3 次,用于粒径等的测定.

1.4 PAm-g-PBMA 微球的水解

量取一定体积的微球分散液,加入到浓度为 4 mol/L 的盐酸溶液中,在 80℃下回流反应 24 h.然后将反应液置于纤维素透析管中(Cutoff mass: 12000 ~ 14000),在去离子水中(8 h 交换一次)透析 5 天后,得聚甲基丙烯酸接枝 PAm (PAm-g-PMAA)颗粒水分散液.取部分透析后的溶液干燥,用 IR 进行结构表征.

2 结果与讨论

2.1 PBMA 大分子单体的合成

PBMA 大分子单体的合成结果如表 1 所示.大分子单体合成中的第二步转化率均大于 82%,经 GPC 分析测定,其数均相对分子量分别为 5600,6400 和 7400.根据 NMR 分析表明其末端双键的导入率(F)在 76% 到 91%之间.为减少分子量分布的影响,在后面的分散共聚反应中仅使用 Run2 和 Run3 的 PBMA 大分子单体样品.

Table 1 Synthesis of PBMA macromonomer

Run	Conv. (%)	M_n	M_w/M_n	F (%)
1	89	7400	2.20	80
2	82	6400	1.33	76
3	90	5600	1.25	91

2.2 PAm-g-PBMA 微球的合成

PBMA 大分子单体与 Am 在乙醇/水混合介质中进行分散共聚反应时,反应生成的 PAm 链段因不溶于介质而发生微相分离,并在交联剂参与共聚反应的条件下形成交联核,同时在介质中具有良好溶解性的 PBMA 链段则处在微核的外部,并对微球起稳定作用,从而得到核交联的 PAm-g-PBMA 微球.通过对微球表面成分的 XPS 分析(具体分析见 2.6 节),证实所得微球是以 PAm 为核, PBMA 为壳的核-壳结构高分子微球.

表 2 为 PBMA 大分子单体与 Am 的共聚反应条件和微球粒径大小的实验结果.由表 2 可知,通过改变共聚反应条件可制备粒径在 95 ~ 530 nm 的高分子微球.

Table 2 Copolymerization of Am(M_1) with PBMA macromonomer(M_2)^a

Run	M_1/M_2^b	Water(%) ^c	Bis-A(%) ^d	D_n (nm) ^e	PDI ^f
1	100	7	1	140	1.8
2	100	9	1	95	1.2
3	600	10	0.5	250	1.0
4	600	10	2	530	1.03

^a [PBMA]: 1.8 mmol/L; AIBN: 1 mol% to total monomer; Polymerization time: 24 h; T : 60℃; Run 1-2: Macromonomer ($M_n = 5600$) and Run 3-4: Macromonomer ($M_n = 6400$) were used. ^b mol/mol; ^c vol%; ^d mol%; ^e D_n from TEM; ^f Obtained by the equations we described in Ref. [10].

2.3 介质性质对微球形成的影响

选用乙醇为反应介质时,体系在反应过程中会发生沉淀,产物的 TEM 照片也表明体系中无微球形成.这可能是因为乙醇为 PAm 的不良溶剂,

使反应初期产生的聚合物具有较短的临界链长,且聚集速率较快,体系不能生成稳定的微核而产生沉淀.当反应介质中水的体积含量增加到7%,体系中有微球生成,根据TEM照片其平均 D_n 约为140 nm,但此时微球粒径分布较宽,且形状不规整(图1a).进一步增加反应介质中水的含量至9%时,得到的微球的 D_n 约为95 nm,其多分散系数(PDI)较前者有较大的降低,且形状规整(图1b).这是因为水是 PAm 链段的良溶剂,水的增加将改变介质的性质,使反应产生的共聚物的溶解度增加,以防止成核过程中出现较快的聚集,从而有助于形成稳定的微球.介质中水含量的进一步增加会使体系对反应初期形成的微核有一定的溶胀,使单体 Am 和 Bis-A 可在一定程度上扩散进核内进行聚合,减少了核与核间的聚并及二次成核现象的出现,其结果将导致颗粒的粒径变小,粒径分布变窄.该结果说明聚合反应介质的组成对颗粒形态的影响很大.适当添加水,在该共聚过程中有利于均一颗粒的形成.但在混合介质中使用过高的水含量将减弱 PBMA 的稳定效果,实验中发现,当水的体积含量大于12%后,体系将不易形成稳定的颗粒.

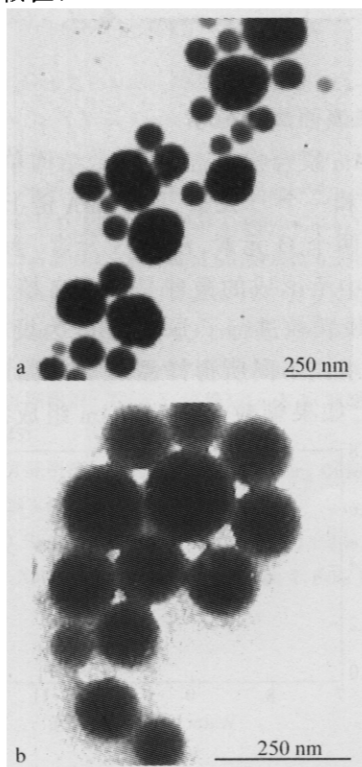


Fig. 1 TEM images of microspheres obtained by dispersion copolymerization of PBMA macromonomer with Am
a) Run 1; b) Run 2 in Table 2

2.4 Bis-A 浓度对微球粒径的影响

图2为不同 Bis-A 浓度下得到的聚合物颗粒的TEM照片.从图中可以看出,在 Bis-A 浓度为0.5%时,得到的颗粒呈非常规整的球形(A),其 D_n 为250 nm,PDI 接近1.0.当提高 Bis-A 的浓度到2%时,可以看到颗粒仍然保持较好的球形(B),其 D_n 为530 nm,PDI 为1.03.由此可见,把 Bis-A 的摩尔浓度从0.5%提高到2%,颗粒粒径从250 nm增大至530 nm,增加了两倍之多,说明在该分散共聚体系中,通过改变交联剂浓度可在较大范围内控制微球直径的大小,并保持微球的单分散性.用 LLS 测得的微球在乙醇中的流体力学直径 D_h 及其分布与TEM表征结果基本相同.

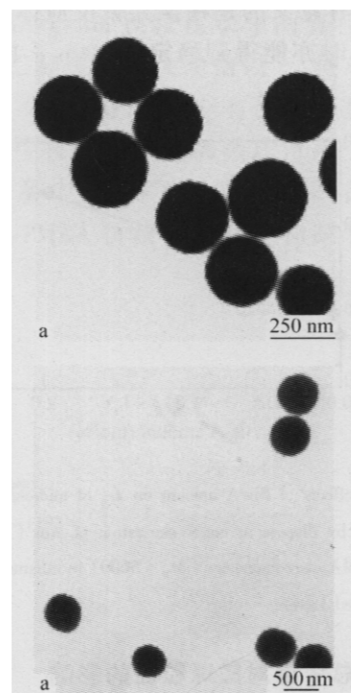


Fig. 2 TEM images of microspheres obtained by dispersion copolymerization of PBMA macromonomer ($M_n = 6400$, Am/PBMA = 600) with Am in ethanol/water (90/10) mixed solvents
a) Run 3; b) Run 4 in Table 2

Yang 等在制备交联聚苯乙烯微球时^[8],增加交联剂浓度,得到的颗粒形态变得不规整,主要原因是增加交联剂浓度可能会增加成核初期核间交联的几率,导致核与核相互聚并.另外较大的交联度同时也增加了核的紧密程度,增加了介质中的活性自由基链扩散进入核内的阻力,使得部分活性自由基直接滞留在核表面反应,将进一步增加核间相互聚并的可能性,最终结果使形成的颗粒粒径增加,形态不规整.在该体系中,增加交联剂

浓度同样使微球的粒径增大,但由于使用了合适的乙醇与水的体积混合比(90/10),使颗粒中交联的核部分有较好的溶胀,单体和交联剂可较易扩散进核内进行聚合,核表面有 PBMA 大分子单体的保护作用,进一步减少了核与核的聚并.在 2% 的交联剂浓度下,仍使形成的颗粒保持球形.

在实验中以分子量 5600 的 PBMA 大分子单体为稳定剂,固定 PBMA 的浓度为 1.8 mmol/L, Am 与 PBMA 的摩尔比为 600/1,在较大范围内改变 Bis-A 的浓度,得到的颗粒直径如图 3.从图中同样可以看到,在共聚反应中增加 Bis-A 的用量,可使最终形成的颗粒直径明显增加,当 Bis-A 大于 0.2 mol% 后,颗粒直径与 Bis-A 用量间几乎呈线性关系.更有意义的是在该共聚反应体系中,当不使用 Bis-A 时亦能得到稳定的 PAm-g-PBMA 聚合物微球.

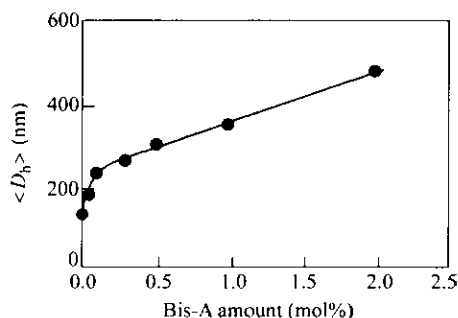


Fig. 3 The effects of Bis-A amount on D_h of microspheres, which were obtained by dispersion copolymerization of Am (Am/PBMA = 600) with PBMA macromonomer ($M_n = 5600$) in ethanol/water (V/V = 90/10) mixed solvents

2.5 单体总浓度对微球粒径的影响

大分子单体 PBMA 在反应过程中不仅充当共聚单体,同时起稳定分散剂的作用,因此其相对用量的多少对微球的形成与粒径分布有很大的关系.实验表明本体系与合成疏水性聚合物微球体系有明显的不同,当 PBMA 与 Am 的摩尔比大于 2% 时,不能得到聚合物微球.原因可能是形成的接枝聚合物链在醇/水混合介质中的溶解性较好,使成核期延长,同时由于交联剂的存在,共聚物有变成凝胶的倾向.当摩尔比降低到 0.1% 时,在该共聚体系中仍能得到稳定分散的聚合物微球.而在合成大分子单体接枝 PS 微球的体系中,当使用摩尔比为 0.1% 的大分子单体浓度时,不能得到稳定分散的高分子颗粒^[12].由于反应介质中水的存在,使得在低大分子单体浓度下形成的 PAm 颗

粒仍具有良好的稳定性,从而使合成反应中 Am 与 PBMA 大分子单体的摩尔比范围得以增加.图 4 是在固定 PBMA 的浓度为 1.8 mmol/L,改变体系中 Am 的浓度得到的聚合物颗粒的粒径变化.从图中可以看出,增加 Am 的用量,可以得到较大粒径的微球.当大分子单体的分子量分别为 5600 和 6400 时,Am 与 PBMA 的摩尔比从 200 增加到 800,颗粒粒径几乎呈线性增加.但在相同比例的乙醇/水的混合介质中,使用分子量大的 PBMA 大分子单体得到的颗粒直径比相对低分子量的大,这种现象与合成 PS 微球中的结论相反,这可能是由于交联剂的加入使两体系的成核机理存在着某种差异造成的.

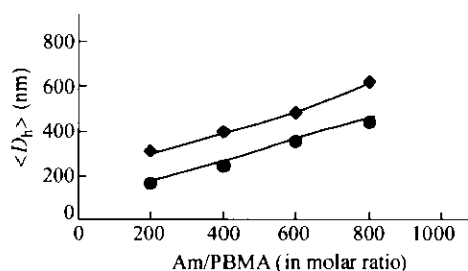


Fig. 4 The effect of Am amount on the D_h of microspheres obtained by dispersion copolymerization in ethanol/water (90/10) mixed solvents (Bis-A = 1 mol% to monomer; $\blacklozenge$ $M_n = 6400$; $\bullet$ $M_n = 5600$)

2.6 微球表面成分分析

对 PAm 聚合物而言,每一个结构单元中分别有一个 N 和一个 O 元素,而 PBMA 链上每个结构单元上有两个 O 元素,没有 N 元素.为确定分散共聚反应中所形成的微球是否具有核壳结构,用 XPS 对干燥颗粒进行了分析.图 5 为投料比相同、反应介质组成不同所得样品的 XPS 测试结果.从理论上讲,如果颗粒全部由 PAm 组成,则在 XPS

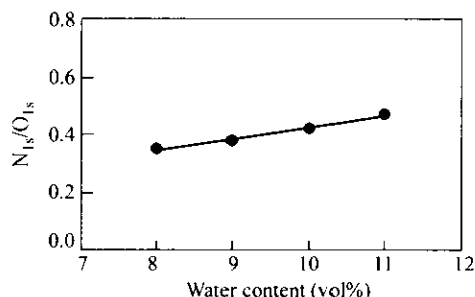


Fig. 5 N_{1s}/O_{1s} of microspheres obtained by dispersion copolymerization of PBMA (1.6 mmol/L, $M_n = 6400$) with Am (1 mol/L) at the present of AIBN and Bis-A (1 mol% to monomer) in the different contents of water

谱图上其 N_{1s} 与 O_{1s} 的峰面积之比为 1. 从微球表面组成的分析结果发现, 其 N_{1s} 与 O_{1s} 的峰面积之比都小于 0.5. 当水含量为 8% 时 N_{1s}/O_{1s} 接近 1/3 (与理论值基本相同), 说明微球表面上的含氧结构单元很多, 考虑到 PBMA 大分子的链长 (小于 5 nm) 和 XPS 的测定深度 (测定角为 90° 时, 约 10 nm), 该 N_{1s}/O_{1s} 的结果表明微球表面被 PBMA 链所覆盖, 形成的是核-壳结构的聚合物微球.

从图中可以看出, 随反应介质中水含量的增加, N_{1s}/O_{1s} 值也略有增加, 即微球表面的 N_{1s} 峰面积相应增加, 这说明在颗粒成长过程中一方面可能存在着种子核的溶胀过程, 最终颗粒直径变小. 同时由于溶解度参数的变化, PAm 与介质间有一定的相互作用, 在颗粒表面仅需接枝少量的 PBMA 链就可使其在混合介质中稳定分散, 因而 XPS 分析时 O_{1s} 的峰面积变小, N_{1s}/O_{1s} 的比值增加.

通过对 PAm-g-PBMA 颗粒的水解反应, 得到了亲水性聚甲基丙烯酸接枝的 PAm-g-PMAA 颗粒. 对干燥样品的红外光谱分析发现, 原 PBMA 链上叔丁基中的 CH_3 在 1366 cm^{-1} 和 1390 cm^{-1} 处的

C—H 面内弯曲振动吸收峰已消失, 而在 $3000 \sim 3600\text{ cm}^{-1}$ 的吸收峰变得宽而强, 表明侧基已转变为 COOH.

为研究合成得到的 PAm-g-PBMA 和 PAm-g-PMAA 微球是否具有亲水性, 将微球样品置于去离子水中, 发现样品由乙醇介质中的乳白色转变为无色的溶液, 说明该两种微球在水中均能很好地溶胀. 进一步用 LLS 对图 4 中样品在水中的粒径进行了测定, 发现该系列 PAm-g-PBMA 颗粒在溶胀后其直径变化趋势基本相同, 比在乙醇中的直径增大 50% 左右, 如图 4 上曲线中 3 # 样品 ($M_n = 6400$, $Am/PBA = 600$) 的 D_h 由 480 nm 增大到 740 nm (图中未列出). 同样品水解后的 D_h 为 1080 nm, 该 MAA-g-Am 颗粒在水中的直径比 PAm-g-PBMA 在乙醇中的要大两倍以上, 同时保持较小的粒径分布和较好的形态. 有研究报道, 表面聚甲基丙烯酸接枝的聚苯乙烯微球可用于 HIV 病毒的脱除体系^[13], 取得了很好的效果. 因而该亲水性 PAm-g-PMAA 颗粒可望在生物医学领域中得到应用.

REFERENCES

- 1 Ober C K, Lock K P. *Macromolecules*, 1987, 20: 268 ~ 273
- 2 Tseng C M, Lu Y Y, El-Aasser M S. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1986, 24: 2995 ~ 2999
- 3 Lu Y Y, El-Aasser M S, Vanderhoff J W. *J Polym Sci Part B: Polym Phys*, 1988, 26: 1187 ~ 1192
- 4 Hattori M, Sudol E D, El-Aasser M S. *J Appl Polym Sci*, 1993, 50: 2027 ~ 2032
- 5 Li K, Stover H D. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1993, 31: 2473 ~ 2476
- 6 Kim J W, Suh K D. *Colloid Polym Sci*, 1998, 276: 870 ~ 874
- 7 Kim J W, Suh K D. *Colloid Polym Sci*, 1999, 277: 210 ~ 216
- 8 Yang W, Ming W, Hu J. *Colloid Polym Sci*, 1998, 276: 655 ~ 661
- 9 Biswajit B, Broja M M. *Langmuir*, 1997, 13: 2191 ~ 2196
- 10 Chen M Q (陈明清), Chen Y (陈瑜), Liu X Y (刘晓亚), Yang C (杨成), Akashi M (明石满). *Acta Polymerica Sinica* (高分子学报), 2002, (4): 447 ~ 451
- 11 Chen M Q (陈明清), Liu X Y (刘晓亚), Yang C (杨成), Chen C H (陈春浩), Akashi M (明石满). *Acta Polymerica Sinica* (高分子学报), 2002, (5): 628 ~ 631
- 12 Chen M Q, Serizawa T, Kishida A, Akashi M. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 1999, 37: 2155 ~ 2166
- 13 Akashi M, Niikawa T, Serizawa T, Hayakawa T, Baba M. *Bioconjugate Chem*, 1998, 9: 50 ~ 53

SYNTHESIS OF HYDROPHILIC POLY(METHYLACRYLIC ACID) GRAFTED POLYACRYLAMIDE MICROSPHERES

CHEN Mingqing, ZHANG Ming, ZHANG Kun, LIU Xiaoya, YANG Cheng

(Department of Polymer Materials, Southern Yangtze University, Wuxi 214036)

Abstract Poly(*tert*-butyl methacrylate) (PBMA) macromonomer with one vinyl end group per polymer chain was synthesized by using free radical polymerization in the presence of 2-mercaptethanol and end capping reaction with *p*-chloromethyl styrene. The PBMA macromonomer was selected as reaction stabilizer to prepare core-shell polymeric microspheres. The PBMA grafted polyacrylamide (PAm-*g*-PBMA) microspheres were obtained by dispersion copolymerization of acrylamide (Am) with PBMA macromonomer using 2,2'-azobis(*N,N'*-dimethyleisobutyramidine) (VA) as a free radical initiator in the presence of *N,N'*-bismethyleneacrylamide (Bis-A) as crosslinking agent in the different ethanol/water mixed solvents at 60°C for 24 h. Also, the poly(methylacrylic acid) graft polyacrylamide (PAm-*g*-PMAA) microspheres were obtained by hydrolysis of PAm-*g*-PBMA microspheres in HCl. The monodisperse polymeric microspheres were studied by using transmission electron microscopy (TEM) and laser light scattering (LLS). It was found that the microspheres have a hydrophilic core and a hydrophobic shell based on the analysis results of X-ray photoelectron spectra. The morphology and diameter of the microspheres can be controlled by changing reaction conditions such as the volume ratio of ethanol to water, the molecular weight of PBMA macromonomer, the mole ratio of Am to PBMA macromonomer and Bis-A concentration in feed. It was found that the PAm microspheres can be swollen in water greatly and their size distribution remains narrow.

Key words Macromonomer, Core-shell structure, Dispersion copolymerization, Hydrophilic polymeric microspheres