

甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯与丙烯酰 β -环糊精共聚水凝胶的合成及其性能研究*

黄 怡 范晓东** 胡 晖

(西北工业大学化工系 西安 710072)

摘 要 用不同的方法合成了两种结构不同的丙烯酰 β -环糊精酯(β -CD-3-A 和 β -CD-6-A), 以此为单体与甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯(DMAEMA)通过氧化还原自由基引发聚合, 合成出两类含 β -环糊精结构单元的新型水凝胶. 用核磁共振, 红外光谱及元素分析对两种单体及共聚物的结构和组成进行了表征. 溶胀实验结果表明, 两类水凝胶均具有较好的 pH、温度及离子强度敏感性, 且因其交联网络结构不同, 其溶胀性能有所差异.

关键词 β -环糊精, 甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯, pH、温度及离子强度敏感性, 水凝胶

环糊精(Cyclodextrin, CD)以其特有的分子结构, 即腔内疏水, 腔外亲水的两亲性特点, 具有与多种客体化合物形成超分子包合物的能力, 从而使环糊精在医药食品, 有机合成、分析化学等领域中得到广泛的应用^[1,2]. 环糊精经化学修饰后, 键入具有特殊功能的高聚物中, 将赋予其独特的物理化学性能. 近年来已成为该领域中的研究热点之一^[3-6].

环境响应性水凝胶是一类亲水性高分子聚合物, 具有较好的生物相容性, 能对 pH 值、温度、电场等环境因素的改变做出响应, 使形状发生连续或非连续性的可逆变化, 即体积相变, 并具有智能化应用特性, 在生物医学和药学等领域中有广泛的应用前景^[7-11]. Nozaki^[5] 等利用环氧氯丙烷为交联剂, 合成了 β -环糊精与具有温度敏感性聚 *N*-异丙基内烯酰胺的交联聚合物, 实验表明其分子包合能力远远大于纯母体环糊精, 且具有温敏性. 聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯(PDMAEMA)是另一类同时具有温度及 pH 敏感性的高聚物^[12,13], 但与环糊精结合形成新的功能性的聚合物尚鲜见文献报道. 本文首先制备了两种不同结构的丙烯酰 β -环糊精酯, 并以此为单体分别和 DMAEMA 共聚, 合成了两种不同交联结构和性能的共聚物水凝胶, 同时对其结构和性能进行了表征和研究.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

北京第二光学仪器厂 WQF-310 型付立叶红外光谱仪, 试样为 KBr 压片; 美国 Varian 公司 INOVA-400 型核磁共振仪(¹H-NMR 溶剂, DMSO-*d*₆, 内标 TMS, ¹³C-NMR 溶剂 D₂O); 德国 Vario EL III 元素分析仪. β -环糊精, 汕头市光华化学厂(生化试剂), 蒸馏水重结晶两次, 110℃ 真空干燥 12 h. DMAEMA, ACROS 产品, 在阻聚剂存在下减压蒸馏后使用; 丙烯酰氯, 上海海门贝斯特化工有限公司, 重新蒸馏后使用; 间硝基苯酚(分析纯), 甲苯重结晶两次.

1.2 丙烯酰间硝基苯酯的制备

将间硝基苯酚 2 g(14 mmol) 和 3 g KOH 溶于 250 mL 水中, 于 0℃ 氮气保护下, 滴加 6 g(66 mmol) 丙烯酰氯, 滴完后在室温下搅拌片刻, 用分液漏斗分出酯层, 加 50 mL 乙醚萃取, 用 0.5 mol/L NaOH 洗涤 4 次, 再用蒸馏水洗涤两次, MgSO₄ 干燥 0.5 h 后滤出 MgSO₄, 蒸出乙醚, 冰箱放置后, 得 1.45 g(53.6%), 熔点为 32℃(文献值^[14] 为 34℃).

1.3 β -CD-3-A 的合成

β -CD 4g(3.5 mmol) 溶解在 240 mL 碳酸盐(Na₂CO₃/NaHCO₃)缓冲液中 pH = 11, 丙烯酰间硝基苯酯 0.676 g(3.5 mmol) 溶解在 8 mL 乙腈中, 室温下加入到 β -CD 缓冲液中, 快速搅拌, 5 min 后,

* 2003-03-03 收稿, 2003-05-15 修稿; 陕西省自然科学基金资助项目(基金号 2000H11); ** 通讯联系人

用稀 HCl 中和至 pH = 3, 加入 50 mL 乙醚萃取出未反应的丙烯酸间硝基苯酯和间硝基苯酚, 然后将水溶液在 40℃ 下减压浓缩至干, 用干燥的 DMF 溶解该浓缩物, 过滤除盐, 滤液用丙酮沉淀出 β-CD-3-A 和未反应的 β-CD, 过滤后干燥, 该过程重复数次直到经 AgNO₃ 检验无 NaCl 为止, 最后用 200 mL 无水甲醇浸泡后滤去 β-CD, 蒸出大部分甲醇后用丙酮沉淀出产物, 真空干燥, 产率 21%。¹H-NMR (399.75 MHz, DMSO-d₆) δ 6.30 ~ 5.85 (m, 4.5H), 5.76 ~ 5.05 (m, 12.5H), 4.92 ~ 4.26 (m, 14H), 3.62 ~ 3.45 (m, 28H), 3.42 ~ 3.24 (m, HOD) × 10⁻⁶; IR (KBr) ν_(C=C) = 1637 cm⁻¹, ν_(C=O) = 1718 cm⁻¹。

1.4 β-CD-6-A 的合成

β-CD 8 g (7.0 mmol) 溶解在 250 mL KOH (0.43 mol/L) 溶液中, 在 0℃ 下滴加 10 g (0.11 mol) 丙烯酰氯, 滴完后在室温下搅拌 30 min, 过滤沉淀, 滤液在 40℃ 下减压浓缩至干, 将浓缩物溶解在 20 mL 干燥的 DMF 中, 过滤除盐, 滤液用丙酮沉淀出 β-CD-6-A 和未反应的 β-CD, 过滤后干燥, 该过程重复数次直到经 AgNO₃ 检验无 NaCl 为止。将粗产物溶解于 20 mL 无水甲醇中, 除去少量的 β-CD, 最后用丙酮沉淀出产物, 真空干燥, 产率 62.5%。¹H-NMR (399.75 MHz, DMSO-d₆) δ 6.37 ~ 5.91 (m, 9H), 5.81 ~ 5.06 (m, 12H), 4.92 ~ 4.27 (m, 13H), 3.64 ~ 3.48 (m, 28H), 3.36 ~ 3.17 (m, HOD) × 10⁻⁶; IR (KBr) ν_(C=C) = 1631 cm⁻¹, ν_(C=O) = 1718 cm⁻¹。

1.5 共聚物的合成

将单体 DMAEMA 溶于 4 mL 蒸馏水中, 用浓 HCl 调 pH = 3, 再分别将 β-CD-3-A 和 β-CD-6-A 按一定的重量配比加到上述溶液中, 同时在反应体系中加入还原剂亚硫酸氢钠 10.6 mg 密封于反应瓶中, 通氮 20 min 后, 加入 27.6 mg 过硫酸氨水溶液, 混合均匀, 在 30℃ 下聚合 24 h。取出共聚物凝胶浸泡在蒸馏水中, 12 h 更换一次蒸馏水, 5 天后将共聚物水凝胶于室温下晾干后真空 (50℃) 干燥至恒重。

1.6 溶胀率的测定

称重法测定水凝胶的溶胀率。在恒定温度下, 将水凝胶浸泡于特定的介质 (具有相同离子强度不同 pH 值缓冲溶液或不同离子强度的溶液) 中, 使其溶胀。达溶胀平衡后, 取出并用滤纸除去水凝胶表面的水份, 称其重量。溶胀率 = (W₁ - W₀) / W₀, 其中 W₀ 为干胶的重量, W₁ 为达溶胀平衡后水凝胶的总重量。

2 结果与讨论

2.1 单体的合成与表征

图 1 是环糊精改性单体 β-CD-3-A 和 β-CD-6-A 的合成路线反应式, 单体 β-CD-3-A 是参考文献 [14] 的合成路线及反应条件制备的。单体 β-CD-6-A 是采用在强碱性水溶液条件下, 用丙烯酰氯直接酰化法制备的。经元素分析和 ¹H-NMR 数据计算其平均酰化度分别为 1.5 和 3。

β-CD 是由 7 个葡萄糖残基以 α-1,4-糖苷键连接而成的中空筒状化合物, 对其进行酰化涉及分子

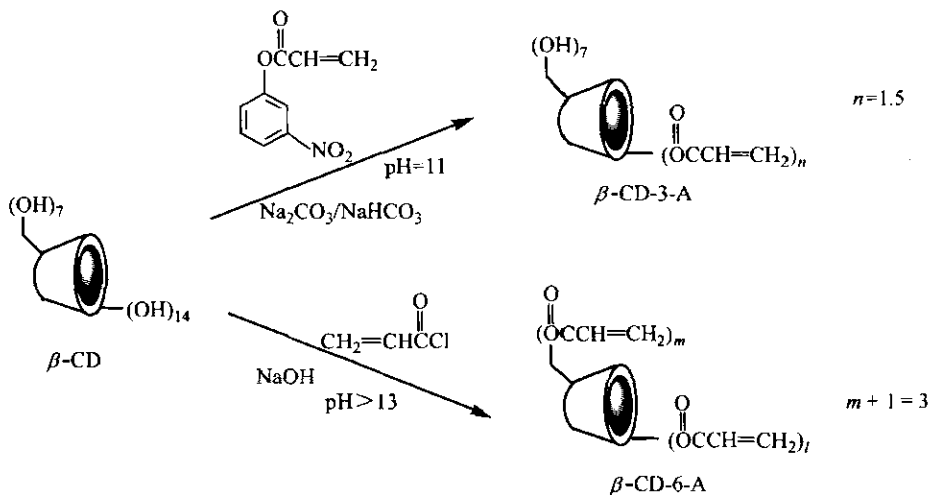


Fig. 1 Reaction scheme for the synthesis of cyclodextrin-containing acrylic monomer β-CD-3-A and β-CD-6-A
The data of n and m + 1 were calculated from elementary analysis and ¹H-NMR.

中两种羟基,即 6 位碳伯羟基和 2,3 位碳仲羟基,酰化产物的结构不仅受反应试剂活性的影响,还受环糊精包合效应的影响,两种不同结构的丙烯酰化 β -CD 是通过两种不同的方法合成的,单体 β -CD-3-A 是以丙烯酸间硝基苯酯为酰化剂,采用酯交换法在 pH = 11 的碳酸缓冲溶液中合成的,而 β -CD-6-A 是采用丙烯酰氯为酰化剂,在 pH > 13 的 NaOH 溶液中合成的.不同的合成方法和条件决定了产物的不同结构.在碱性水溶液中,pH 值决定了两种羟基亲核性的大小,当 pH = 11,因 2,3 位碳仲羟基的

$pK_a = 12.2^{[15]}$,此时仲羟基部分离子化为氧负离子,其亲核性大于 6 位碳伯羟基,另外丙烯酸间硝基苯酯与环糊精的包合效应,使之易于接近 2,3 位碳仲羟基,因此,产物只有仲羟基酰化产物,即 β -CD-3-A (图 2 ^{13}C -NMR 谱 C2、C3 的化学位移部分移向低场).当 pH > 13,此时不仅仲羟基离子化为氧负离子,而且 6 位碳伯羟基也部分离子化为氧负离子,因此,产物为碳仲羟基和碳伯羟基同时酰化的产物,即 β -CD-6-A (图 2 ^{13}C -NMR 谱 C2、C6 的化学位移部分移向低场).

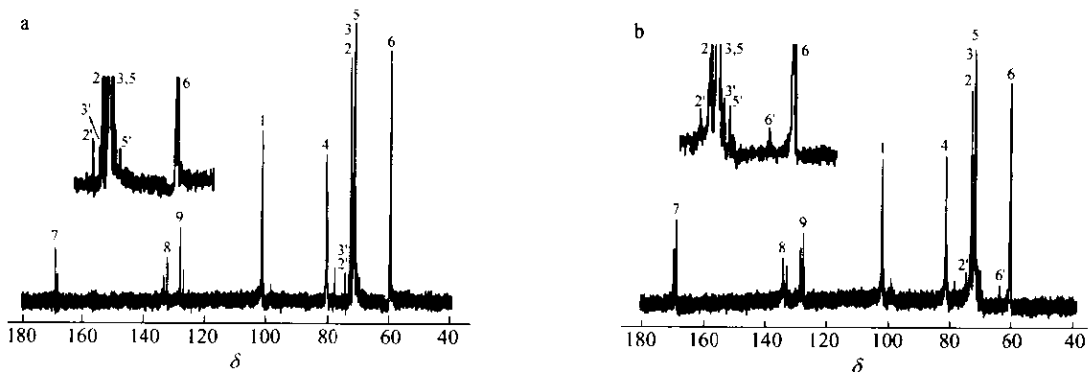
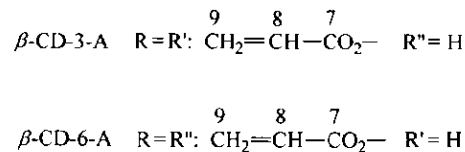
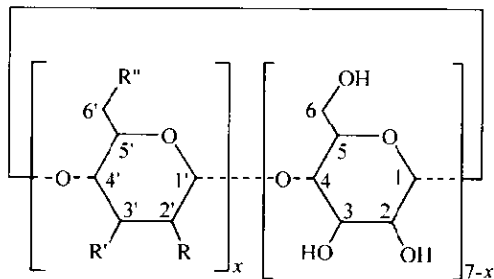


Fig. 2 ^{13}C -NMR spectra of cyclodextrin-containing acrylic monomer β -CD-3-A(a) and β -CD-6-A(b) in D_2O



2.2 共聚物的合成与表征

将环糊精改性单体 β -CD-3-A 和 β -CD-6-A 按一定的重量配比(表 1),分别与单体 DMAEMA 共聚得到两个系列的共聚物 I a- I c 和 II a- II d,由元素分析确定了其组成.

图 3 是单体 DMAEMA、 β -CD-6-A 和共聚物 II a 的红外光谱,II a 的红外光谱中两个单体在 1637 和 1631 cm^{-1} C=C 吸收峰均消失.同时出现两种结构单元的主要特征吸收峰,1730、1467、1155 cm^{-1} 分别为 DMAEMA 结构单元的 C=O、 $-\text{CH}_2-$ 和 C—O,C—N 的振动吸收,3442、1036 cm^{-1} 为环糊精的 O—H、C—O 的振动吸收.

2.3 pH 值对水凝胶溶胀率的影响

聚甲基丙烯酸 *N,N*-二甲氨基乙酯是一聚阳

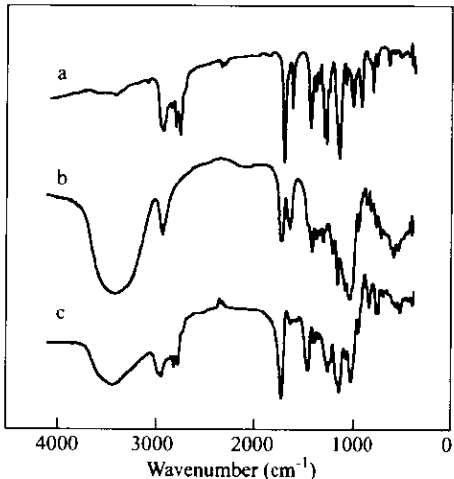


Fig. 3 IR spectra of (a) DMAEMA; (b) β -CD-6-A and (c) II a

Table 1 Feed ratio and the copolymer composition of hydrogels

Sample		Feed ratio	Polymer composition	
		β -CD-3-A or β -CD-6-A	β -CD-3-A or β -CD-6-A	β -CD-3-A or β -CD-6-A
		/DMAEMA (g/g)	content in wt%	content in mol%
DMAEMA- β -CD-3-A	I a	0.3/0.9	8.5	1.2
	I b	0.4/0.8	16.4	2.6
	I c	0.6/0.6	29.8	5.4
DMAEMA- β -CD-6-A	II a	0.2/1.0	7.3	1.0
	II b	0.3/0.9	17.2	2.6
	II c	0.4/0.8	25.3	4.1
	II d	0.5/0.7	32.3	5.6

* Calculated from C and N content by measured elementary analysis

离子电解质,平衡溶胀行为与其离子解离程度有关,而溶液的 pH 值直接影响电解质的离子解离程度,其关系^[16]为:

$$\alpha = \frac{1}{10^{(\text{pK}_a - \text{pH})} + 1} \quad (1)$$

α 为解离度, K_a 为解离常数. DMAEMA 的 $\text{pK}_a = 8.44$ ^[17], 其解离度见表 2, 从表中看出, DMAEMA 的离子解离程度在 pH 7.44 ~ 10.44 范围内出现一突跃变化. 共聚物中 DMAEMA 结构单元的 (*N*, *N*-二甲氨基)乙基是一疏水基团, 离子化后可转变为亲水性基团, 同时由于相同离子间的静电斥力导致高分子链的扩散, 因此该基团在该 pH 范围内离子解离程度的突跃变化将导致其水凝胶平衡溶胀率的突跃变化.

Table 2 Degree of dissociation of DMAEMA with respect to pH (Eq. 1)

pH	Degree of dissociation(α)
6.44	0.0099
7.44	0.0909
8.44	0.5000
9.44	0.9091
10.44	0.9901
11.44	0.9999
12.44	0.9999

图 4 是水凝胶 I a ~ I c 和 II a ~ II d 在不同 pH 值缓冲溶液中的溶胀行为, 两类水凝胶均在该范围内出现一突跃变化, 若将聚电解质凝胶平衡溶胀曲线的突跃部分中点的 pH 值视为该凝胶的 pK_a 值^[18], 则 pK_a 分别为: 8.5、8.5、8.4 (I a ~ I c) 和 8.8、8.8、8.8、8.8 (II a ~ II d). 从这两组数据可以看出, 环糊精的含量对其 pK_a 影响不大, 而不同结构的环糊精改性单体对其共聚水凝胶的 pK_a 却影响较大. 由单体 β -CD-3-A 合成的水凝胶 I a ~ I c, 其 pK_a 值即 pH 敏感点均低于由 β -CD-6-A 合

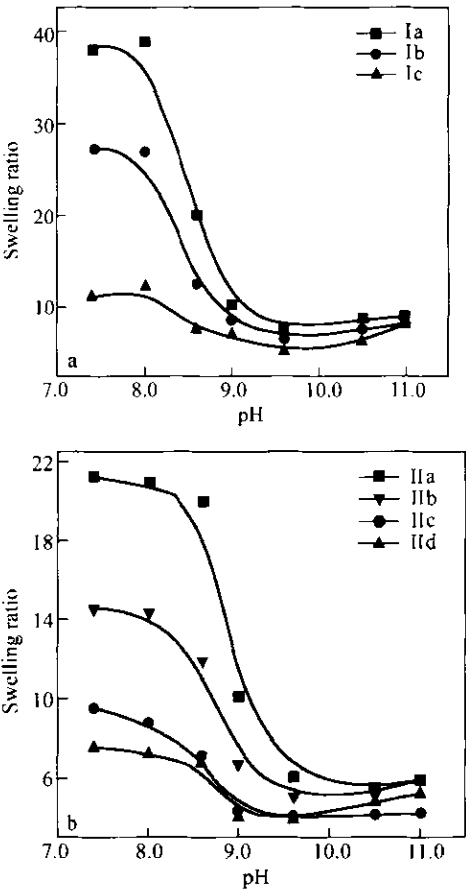


Fig. 4 Influence of pH on swelling ratio of I a ~ I c (a) and II a ~ II d (b) at 25 °C I = 0.1 mol/L

成的水凝胶 II a ~ II d. 大量的研究表明, 水凝胶的溶胀行为主要由分子间氢键和疏水作用共同控制的^[19]. DMAEMA 结构单元的 (*N*, *N*-二甲氨基)乙基既是一个疏水性基团, 也是一个很强的氢键接受体^[20]. 环糊精结构单元的键入, 使得 (*N*, *N*-二甲氨基)乙基既能与环糊精中的羟基以氢键结合也能与其疏水性空腔相互作用, 减弱了 (*N*, *N*-二甲氨基)乙基与水分子间的相互作用, 从而将导致水凝胶的体积相变点降低. 由于单体 β -CD-3-A 的

丙烯酰基是处于环糊精空腔的同一侧,而 β -CD-6-A 则处于环糊精空腔的两侧,且 β -CD-3-A 的取代度小于 β -CD-6-A,可以推测,水凝胶 I a ~ I c 与 II a ~ II d 相比不仅具有较低的交联密度,且分子间空间位阻较小,因此水凝胶 I a ~ I c 的网络结构有着更强的大分子间作用力,可使溶胀体积相变点向 pH 值低的方向移动。

图中显示,水凝胶的平衡溶胀率随环糊精单体含量的增加而减小.很明显,这是由环糊精单体含量的增加,使水凝胶的交联密度增大所带来的结果.另外比较两种不同环糊精改性单体含量相近的水凝胶如 I a 和 II a、I b 和 II b 的平衡溶胀率,我们发现由 β -CD-6-A 合成的水凝胶 II a 和 II b 样品的平衡溶胀率均小于由 β -CD-3-A 合成的 I a 和 I b 样品,这显然是因 β -CD-6-A 的丙烯酰化度较高而导致水凝胶交联密度较大所造成的。

2.4 温度对水凝胶溶胀率的影响

在碱性介质中,DMAEMA 结构单元的 (*N,N*-二甲氨基)乙基疏水基团中的氮原子与水形成氢

键,当温度升高到某一值时,氢键受热解离引起分子内憎水部分聚结,从而导致凝胶体积收缩.图 5 是水凝胶 I a ~ I c 和 II a ~ II d 在 pH = 10 的缓冲溶液中温度对其溶胀行为的影响,两类水凝胶在 30 ~ 50℃ 范围内出现一突跃变化,若将聚电解质凝胶平衡溶胀曲线的突跃部分中点的温度视为该水凝胶的相转变温度,则水凝胶 I a ~ I c 和 II a ~ II d 的相转变温度分别为 34、37、40℃ (I a ~ I c) 和 37、38、45、47℃ (II a ~ II d). 上述两组数据均表明,随着环糊精单体含量的增加,水凝胶的相转变温度升高,且响应灵敏度下降,这是由于随着环糊精含量的增加,其交联密度增大,分子间相互作用受阻造成的.另外,同样受环糊精单体结构不同的影响,这两个系列水凝胶的体积相变温度也出现了与 pH 敏感点类似的变化,即水凝胶 I a ~ I c 的体积相变温度相对于水凝胶 II a ~ II d 偏低。

在酸性介质中,叔胺离子化后不存在与水的氢键相互作用,因而也就不存在由温度变化而引起的氢键的形成与解离所导致的水凝胶的体积相变。

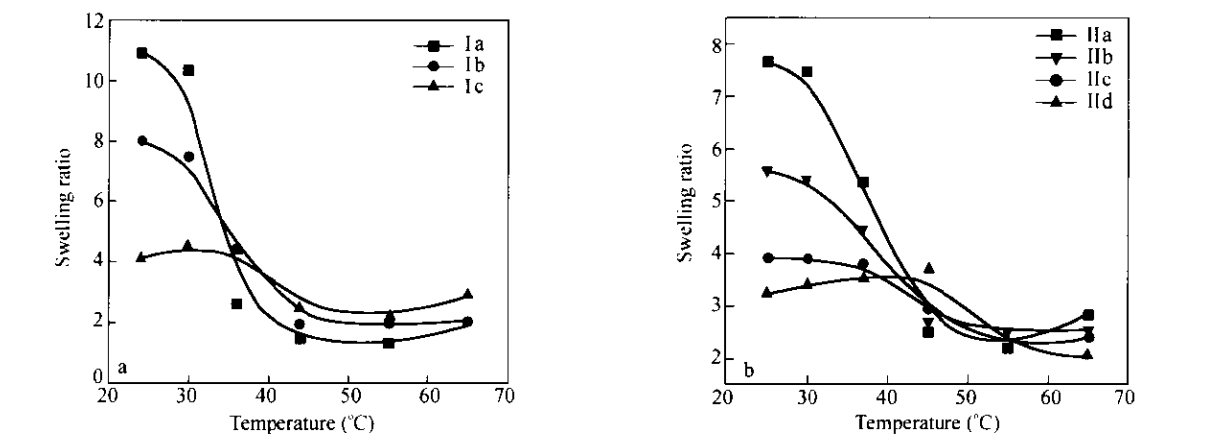


Fig. 5 Influence of temperature on swelling ratio of I a ~ I c (a) and II a ~ II d (b) at pH = 10, I = 0.1 mol/L

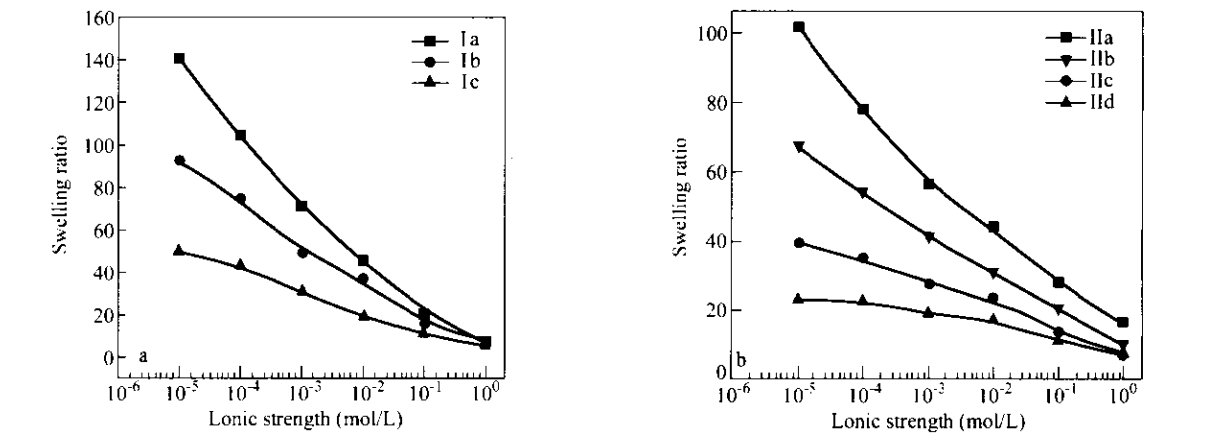


Fig. 6 Influence of ionic strength on swelling ratio of I a ~ I c (a) and II a ~ II d (b) 25°C

2.5 离子强度对水凝胶溶胀率的影响

图 6 是水凝胶 I a ~ I c 和 II a ~ II d 在 25℃ 时,不同离子强度的 NaCl 水溶液中的溶胀行为,两类水凝胶的溶胀率均随离子强度的增大而减小,这是因为电解质的存在增强了溶液的极性,有利于大分子间的疏水作用,从而屏蔽了大分子与水的相互作用,造成凝胶内外渗透压下降。

综上所述,用两种方法(酯交换法和丙烯酰氯

直接酰化法)得到了两种不同结构的丙烯酰 β -环糊精酯,以此为单体分别与 DMAEMA 共聚可得到不同结构的含有 β -环糊精结构单元的共聚物,所得水凝胶仍具有 pH、温度及离子强度敏感性。随着环糊精含量的增加,其敏感程度显著下降,具有不同结构的丙烯酰 β -环糊精酯的水凝胶有着不同区域范围的 pH 敏感点和体积相变温度。

REFERENCES

- 1 Breslow R, Dong S D. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 1997 ~ 2011
- 2 Hirayama F, Uekama K. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1999, 36: 125 ~ 141
- 3 Liu Y Y, Fan X D. *Polymer*, 2002, 43 (18): 4997 ~ 5003
- 4 Huh K M, Tomita H, Lee W K, Ooya T, Yui N. *Macromol Rapid Commun*, 2002, 23: 179 ~ 182
- 5 Nozaki T, Maeda Y, Kitano H. *J Polym Sci A: Polym Chem*, 1997, 35: 1535 ~ 1541
- 6 Ruebner A, Statton G L, James M R. *Macromol Chem Phys*, 2000, 201: 1185 ~ 1188
- 7 Zhuo Renxi(卓仁禧), Zhang Xianzheng(张先正). *Acta Polym Sin(高分子学报)*, 1998, (1): 39 ~ 42
- 8 Bae Y H, Huh K M, Kim Y, Park K H. *J Controlled Release*, 2000, 64: 3 ~ 13
- 9 Sheridan M H, Shea L D, Peters M C, Mooney D J. *J Controlled Release*, 2000, 64: 91 ~ 102
- 10 Han D K, Hubbell J A. *Macromolecules*, 1996, 29: 5233 ~ 5235
- 11 Zhang J, Peppas N A. *Macromolecules*, 2000, 33: 102 ~ 108
- 12 Chen Yanfeng(陈延峰), Yi Min(伊敏). *Acta Polymerica Sinica(高分子学报)*, 2001, (2): 215 ~ 218
- 13 Sutani K, Kaetsu I, Uchida K. *Radiat Phys and Chem*, 2002, 64: 331 ~ 336
- 14 Harada A, Jurue M, Nozakura S I. *Macromolecules*, 1976, 9(5): 701 ~ 704
- 15 Van Eppen R L, Clowes G A, Sebastian J F, Bender M L. *J Am Chem Soc*, 1967, 89: 3253 ~ 3262
- 16 Sutani K, Kaetsu I, Uchida K, Matsubara Y. *Radiat Phys and Chem*, 2002, 64: 331 ~ 336
- 17 Efimova D Y, Shibaovovich V G, Nikolaev A F, Tribo E N. *J Appl Chem*, 1998, 71(8): 1432 ~ 1436
- 18 Khate A R, Peppas N A. *Biomaterials*, 1995, 16: 559 ~ 563
- 19 Liu Xiaohua(刘晓华), Wang Xiaogong(王晓工), Liu Deshan(刘德山). *Chemistry(化学通报)*, 2000, 10: 1 ~ 6
- 20 McCormick C L, Blackmon K P, Elliott D L. *Polymer*, 1986, 27: 1976 ~ 1980

SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NOVEL HYDROGELS OF POLY(DMAEMA-*co*- β -CYCLODEXTRIN ACRYLATE)

HUANG Yi, FAN Xiaodong, HU Hui

(Department of Chemical Engineering, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072)

Abstract Two kinds of β -cyclodextrin (β -CD)-acrylic monomers, β -CD-3-A and β -CD-6-A, carrying the acryl groups were synthesized relying on their reactivity of different hydroxyl groups in cyclodextrin. ^{13}C -NMR spectra indicated that, for β -CD-3-A, acylation occurs at C-2 and C-3 positions of β -CD, and for β -CD-6-A, the acylation occurs at its C-2 and C-6 positions. Two functional hydrogels were synthesized by copolymerization of β -CD-3-A and β -CD-6-A with *N,N*-dimethylaminoethyl methacrylate (DMAEMA) using a redox initiator system in aqueous solutions. The hydrogels were characterized by FTIR and elementary analysis. The equilibrium swelling experiments show that the hydrogels possess pH-, ionic strength and thermo-sensitivities. However, due to the difference of monomer structures, the physical properties of the two hydrogels, especially their swelling behavior in response to the external stimuli, exhibit certain difference. It is reasonable to assume that the structure of β -CD-3-A in its hydrogel is more favorable to initiate hydrophobic interactions between dimethylaminoethyl segments and hydrophobic caves in β -CD, as a result, reducing the hydrogel's transition points. It can also be observed that the transition regions for both hydrogels shift to lower temperatures with the increase in contents of β -CD-3-A or β -CD-6-A.

Key words β -cyclodextrin, *N,N*-dimethylaminoethyl methacrylate, pH-, Ionic strength and thermo-sensitivities, Hydrogel