

大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺与苯乙烯共聚合成 热敏性功能高分子微球*

谢晓峰**

范星河

(清华大学核能技术研究院 北京 100084) (北京大学化学学院高分子科学与工程系 北京 100871)

摘 要 用自由基聚合法合成了大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺和功能高分子微球. 用 GPC、分光光度仪和扫描电子显微镜等对合成的聚合物进行了表征. 研究结果表明, 大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺和功能高分子微球具有明显的热敏性特性, 且合成的功能高分子微球具有单分散性, 粒径在 1~5 μm 之间.

关键词 热敏性聚合物, 单分散性, 功能高分子

单分散功能高分子微球通常由两种途径制备, 功能单体共聚及高分子微球功能化, 其中功能单体共聚是较实用的途径^[1,2]. 国内外学者对这类粒径分散度小的高分子微球的合成技术开展了广泛的研究. 将生物活性物质固定在功能高分子微球上的研究越来越引起科学工作者的关注^[3~8].

功能高分子微球作生物活性物质的固相载体相对于其他载体具有: (1) 比表面积大, 能减少使用过程中扩散的影响; (2) 微球大小可控制, 易制得大小均一的粒子; (3) 可以选择不同的功能单体及聚合工艺, 对高分子微球进行设计. 因此, 生物活性高分子微球应用前景诱人, 在医学、食品、化工、生物过程等许多领域上具有极广的用途.

最常见的功能高分子是聚 *N*-异丙基丙烯酰胺(PNIPAAm)共聚物. PNIPAAm 共聚物的研究始于 1956 年. 由于 PNIPAAm 共聚物可以通过偶合反应将该功能高分子聚合物与蛋白质或酶生物合成有热敏感性的生物大分子而成为一种生物活性化合物, 可用于药物定位传送. 这是目前 DDS (Drug Delivery System) 体系研究的主要方向之一, 同时它也是生物医学工程发展的一个新领域^[9,10].

热敏性高分子无论用于何种用途, 其转变温度是最重要的因素. 为了改善聚 *N*-异丙基丙烯酰胺热敏性性能, 人们进行了大量的实验研究. 这些方法或多或少能改善其机械性能, 但却导致热敏性性能的降低^[11~14]. 针对这些问题, 本工作的第一步首次采用与 *N*-异丙基丙烯酰胺结构相似、但结合顺位不同的亲水性单体 *N*-乙烯甲酰胺(NVF)

(见图 1)在链转移剂 2-巯基乙醇(2-HSEtOH)存在下进行自由基均聚、后与 *p*-氯甲基苯乙烯(CMS_t)反应合成热敏性大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺(PNVF), 再与疏水性单体苯乙烯(St)进行共聚, 制备热敏性功能高分子微球, 并测定了其热敏性等特性. 这类热敏性功能高分子微球具有粒子均一、机械性能好、表面带有功能基(如 —NH、—C(O)H)等特点, 因而合成和研究这类聚合物将具有潜在的应用开发意义.

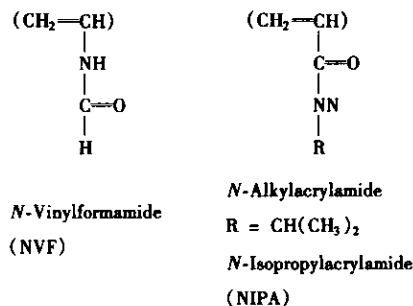


Fig. 1 Chemical structural formulas of *N*-vinylformamide and *N*-alkylacrylamide

1 实验部分

1.1 原料

N-乙烯甲酰胺(NVF)、*p*-氯甲基苯乙烯(CMS_t)、苯乙烯(St)是易聚合的乙烯基单体, 内含阻聚剂, 实验前需减压蒸馏, 并保存于冰箱中备用. 以上原料是日本和光纯药化学公司提供的化学纯试剂. 引发剂 2,2'-偶氮二异丁腈(AIBN)是日本和光纯药化学公司的化学纯试剂, 使用前需用乙醇进行重结晶. 链转移剂 2-巯基乙醇、分散剂聚乙烯吡咯烷酮(PVP K-30)和相转移催化剂四丁

基溴化铵 (TBAB) 是日本和光纯药化学公司的化学纯试剂, 使用时不需处理直接使用。

1.2 合成

1.2.1 热敏性大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺的合成 *N*-乙烯甲酰胺 (NVF) 聚合物的制备以 AIBN (0.10 mmol) 为引发剂, 将已知量的 NVF (10.00 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 中, 然后加入链转移剂 2-巯基乙醇 (0.01 ~ 0.02 mmol), 在通氮的条件下搅拌 (~200 r/min) 30 min 脱氧后, 以自由基方式进行聚合。聚合在聚合温度为 60℃、聚合时间为 7 h 下进行, 得到的低聚物 (PNVF) 以乙醚为沉淀剂, 进行精制。精制后, 将已知量的含有羟基的低聚物 (PNVF) 溶于二甲基甲酰胺 (DMF) 中, 然后加入 50% 氢氧化钠水溶液和相转移催化剂 TBAB 及 *p*-氯甲基苯乙烯 (CMS_t), 在通氮、搅拌条件下, 合成热敏性大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺。得到的热敏性大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺以乙醚为沉淀剂进行精制, 待用, 反应式见图 2。

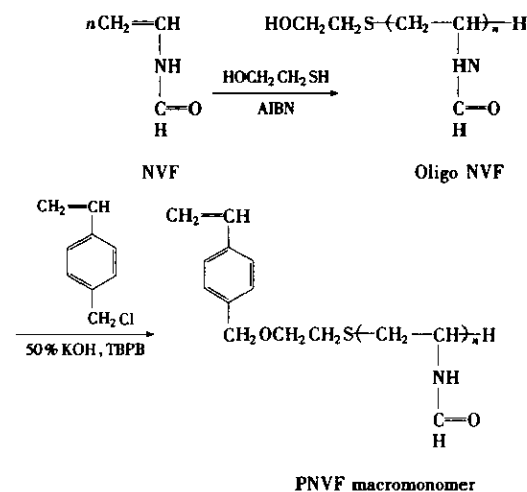


Fig. 2 Preparation of PNVF macromonomer

1.2.2 热敏性功能高分子微球的合成 合成热敏性功能高分子微球 (PNVF-St) 由分散聚合方法制备。热敏性大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺与疏水性单体苯乙烯 (St) 共聚物的制备以 AIBN 为引发剂, 将已知量的大分子单体 PNVF、分散剂 PVP K-30 与 St 溶于乙醇中, 反应在氮气保护下、搅拌 (~250 r/min) 30 min 脱氧后, 以自由基方式进行共聚合, 反应式见图 3。

1.2.3 聚合物表征 所得聚合物的分子量和分子量分布用 Perkin-Elmer 2/2 GPC 仪测定 (凝胶柱: Shodex A802/S-A803/S, 紫外线检测仪: Perkin-Elmer LC75)。微球粒径大小、分布是在聚合物分散于乙

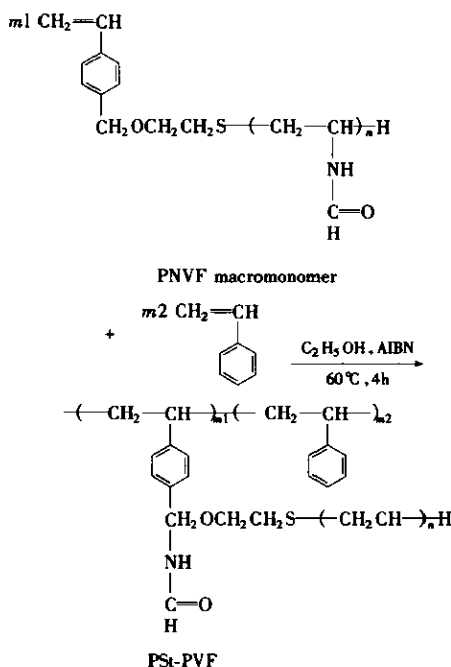


Fig. 3 Preparation of PS/PNVF microspheres

醇中后, 用粒径仪 (日本日科公司, Loulterls N2 和 130) 测定。微球粒子大小和表面状态用扫描电子显微镜仪 (SEM) (日立 H1010A) 观察。

1.2.4 热敏性能确认和转变温度测定 热敏性能评价是使用分光光度计 (JAS Co; V-550)、500 nm 时的透光率变化方法来进行。升温/降温速度为 1 K/min、转变温度为透光率 50% 时的温度。

2 结果与讨论

2.1 热敏性大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺

低聚物 (PNVF) 分子量用链转移剂 2-巯基乙醇来调节, 分子量控制在 1000 ~ 4000 范围内。表 1 为低聚物 (PNVF) 和大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺的合成条件、分子量和分子量分布。由表 1 可知, 大分子单体收率与低聚物 (PNVF) 和 *p*-氯甲基苯乙烯 (CMS_t) 用量相关。

Table 1 Synthesis of PNVF macromonomer^a

Run	Oligo NVF $M_n(\times 10^{-3})$ (mmol)	CMS _t (mmol)	DMF (ML)	Yield (%) ($\times 10^{-3}$)	M_n	M_w/M_n
1	1.3	8.5	120.0	80	24	1.5
2	2.2	2.5	22.4	40	77	2.3
3	2.5	3.2	22.5	50	79	2.6
4	3.4	2.9	29.8	50	82	3.5

^a Reaction time: 72 h; $T = 30^\circ\text{C}$

2.2 单分散型功能高分子微球

表 2 为大分子单体聚*N*-乙烯甲酰胺和苯乙烯 (St) 的共聚合条件、分子量和微球粒子大小的实验结果. 由表 2 可知, 用分散聚合方法, 通过本实验共聚合条件可以制备粒径 1~5 μm 高分子微球. 图 4 为表 2 中 Run 2 的微球粒径及粒径分布的实验测定结果. 由图 4 可知, 合成的高分子微球具有单分散性.

Table 2 Copolymerization of PNVF macromonomer (M_1) with styrene (M_2) ^a				
Run	M_1 (mmol)	M_2 (mmol)	M_n^b	d_p^c (μm)
1	0.10	2.00	2600	—
2	0.05	5.00	4600	3.0
3	0.04	4.00	6200	2.0

^aInitiator AIBN: 1 mol% to total monomer; Dispersant PVP k-30: 0.3 mol% to total monomer; Solvent: ethanol 5 mL; T : 60 °C; Polymerization time; 48 h; ^b Estimated by GPC; ^c d_p : mean diameter

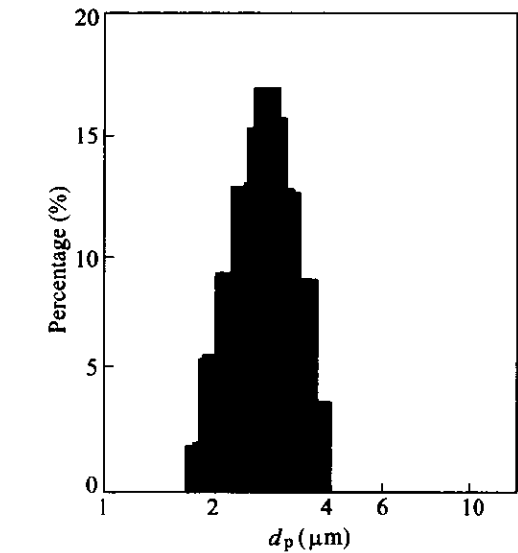


Fig. 4 The particle size and size dispersity of the copolymer for Run 2 in Table 2

2.3 聚合物水溶液转变温度特性

图 5、图 6 为大分子单体聚*N*-乙烯甲酰胺和功能高分子微球水溶液 (1.0 wt%) 的透光率变化的实验结果. 由图 5 可知大分子单体聚 *N*-乙烯甲酰胺水溶液转变温度随分子量增加而降低. 另外, 由图 6 知, 高分子微球水溶液转变温度也随分子量和疏水性苯乙烯 (St) 的增加而降低, 由此可见可通过改变共聚物转变温度来控制共聚物组成中亲

水性与疏水性平衡. 无论大分子单体聚*N*-乙烯甲酰胺还是功能高分子微球水溶液, 这一“加热-冷却”过程都能反复进行, 由此可知, 合成的大分子单体聚*N*-乙烯甲酰胺和功能高分子微球具有可逆现象这一热敏性特性.

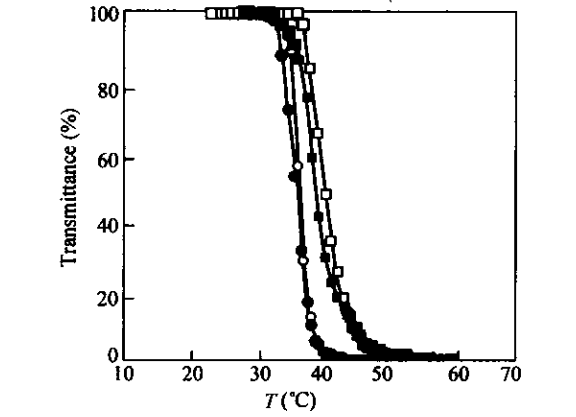


Fig. 5 Temperature dependence for optical transmittance at 500 nm in 1.0 wt% aqueous solution of PNVF macromonomers
□ Heating up; ■ Cooling down for $M_n = 1.6 \times 10^3$ in Table 1;
○ Heating up; ● Cooling down for $M_n = 3.5 \times 10^3$ in Table 1

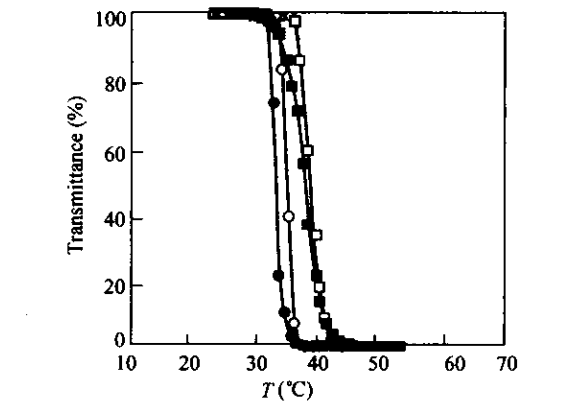


Fig. 6 Temperature dependence for optical transmittance at 500 nm in 1.0 wt% aqueous solution of PS/PNVF particle
□ Heating up; ■ Cooling down for Run 2 in Table 2;
○ Heating up; ● Cooling down for Run 3 in Table 2

2.4 功能高分子微球行态观察

图 7 为合成的功能高分子微球观察结果. 图 8 为大分子单体聚*N*-乙烯甲酰胺添加量与微球粒径关系. 由图 7、图 8 知, 合成功能高分子具有单分散性, 微球表面平滑, 粒径在 1~5 μm 之间.

通过本实验条件, 得到的大分子单体聚*N*-乙

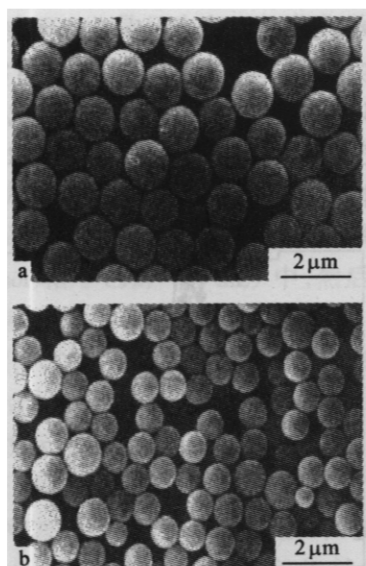


Fig. 7 SEM micrographs of PS/PNVF particles
a) Run 2; b) Run 3 in Table 2

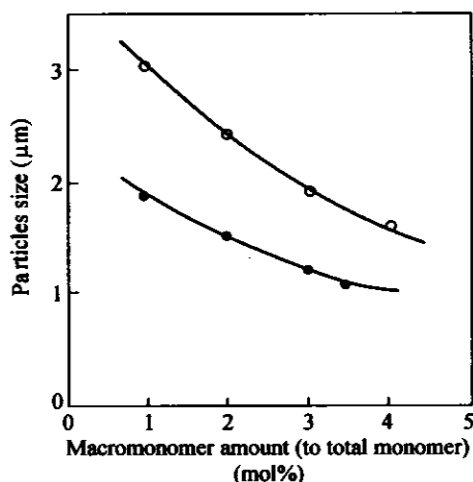


Fig. 8 Effect of macromonomer amount on particle size in the copolymerization of PNVF macromonomer with St in ethanol at 60°C for 48 h

○ Run 2; ● Run 3 in Table 2

烯甲酰胺和功能高分子微球其特性如下:合成的大分子单体聚N-乙烯甲酰胺和功能高分子微球具有热敏性特性,且可通过改变实验条件来控制聚

合物转变温度;合成的功能高分子微球具有单分散性,微球表面平滑,粒径在 1 ~ 5 μm 之间。

REFERENCES

- 1 Marchand J. *Biopolymers*, 1992, 32: 971 ~ 975
- 2 Kazuoki M. *Polymer*, 1978, 19: 867 ~ 870
- 3 Hoffman A S. *J Controlled Release*, 1987, 6: 297 ~ 301
- 4 Shoemaker S, Hoffman A S, Priest J H. *Appl Biochem Biotechnol*, 1987, 15: 11 ~ 14
- 5 Mukae K, Bae Y H, Okano T. *J Polymer*, 1990, 22: 206 ~ 209
- 6 Lev I V, Oiga N Z. *J Bioact Comp Polym*, 1994, 9: 55 ~ 58
- 7 Tiktopulo E I, Byehkova K. *Macromolecules*, 1994, 27: 2879 ~ 2882
- 8 Liu F, Zhuo R. *Biotechnol Appl Biochem*, 1993, 18: 57 ~ 62
- 9 Tanaka T. *Phys Rev Lett*, 1978, 40: 820 ~ 825
- 10 Heskins M, Guillet J E. *J Macromolecules*, 1993, 26: 3156 ~ 3159
- 11 Kaeteu J, Okubo H, Hayashi K. *J Polym Sci, Part A*, 1972, 10: 2203 ~ 2208
- 12 Schiled H G. *Progr Pol Sci*, 1992, 17: 163 ~ 169
- 13 Katono H, Sanui K. *Polymer J*, 1991, 10: 1179 ~ 1185
- 14 Neuyen A L, Luon J H T. *Biotechnol Bioeng*, 1989, 34: 1186 ~ 1192

SYNTHESIS OF THERMO-SENSITIVE FUNCTIONAL POLYMER MICROSPHERES USING MACROMONOMER POLY(N-VINYLFORMAMIDE) AND STYRENE

XIE Xiaofeng

(*Institute of Nuclear Energy Technology, Tsinghua University, Beijing 100084*)

FAN Xinghe

(*Department of Polymer Science & Engineering, College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871*)

Abstract Macromonomer poly(N-vinylformamide) and functional polymer microspheres are synthesized by radical polymerization, respectively. The properties of the macromonomer and the functional polymer microspheres have been studied by GPC, spectrophotometer and SEM. The results indicate that the macromonomer and the microspheres possess definite properties of thermo-sensitivity. Moreover the functional polymer microspheres have monodispersity and its particle diameter is in the range of 1 ~ 5 μm.

Key words Thermo-sensitivity, Monodisperse, Functional polymer