

## 含功能性羟基的温敏性聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)微凝胶的制备及性能研究\*

马晓梅<sup>1,2</sup> 朱路<sup>1</sup> 席靖宇<sup>1</sup> 赵喜安<sup>1</sup> 唐小真<sup>1\*\*</sup>

(<sup>1</sup>上海交通大学化学化工学院 上海 200240) (<sup>2</sup>青岛大学化学化工学院 青岛 266071)

**摘要** 采用两步合成路线合成了二缩三乙二醇单甲基丙烯酸酯(TREGMA),并对其结构进行了表征;利用无皂乳液聚合使 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)、TREGMA 和 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺(BA) 交联共聚,制备了含有功能性羟基的温敏性微凝胶.微凝胶的去溶胀性能研究表明,TREGMA 的引入使得微凝胶的体积相转变温度得到提高,同时所制得微凝胶具有较好的温敏性.该类微凝胶有望成为良好的生物医用材料.

**关键词** 二缩三乙二醇单甲基丙烯酸酯, *N*-异丙基丙烯酰胺, 微凝胶, 温敏性

1986年 Pelton 等<sup>[1]</sup>首次报道了温敏性聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)微凝胶的制备与表征,此后由于这一类微凝胶特有的温敏行为以及潜在的应用前景(如药物释放<sup>[2]</sup>、生物传感<sup>[3]</sup>、催化作用<sup>[4]</sup>、光学材料<sup>[5]</sup>等)而倍受关注.

微凝胶的温敏性是指微凝胶能响应温度的变化而收缩或溶胀,且在某一温度附近体积往往发生很大变化,这一温度通常称为体积相转变温度(VPTT);在水中 PNIPAM 微凝胶的 VPTT 出现在约 34℃<sup>[6]</sup>.PNIPAM 微凝胶出现体积相转变的原因一般认为同线性 PNIPAM 一样是由于体系中氢键和疏水缔合作用共同作用的结果.室温分散在水中时,由于微凝胶与水分子之间的氢键相互作用,微凝胶具有溶胀构型,水占据了孔状微凝胶的空隙;但加热时因氢键的破坏导致高分子-溶剂(水)之间的相互作用急剧下降,同时高分子链中的疏水基团之间的结合力增强,微凝胶粒子发生收缩,水从微凝胶的空隙中排出,微凝胶形成硬球型结构,微凝胶的收缩与溶胀产生了体积相转变<sup>[7]</sup>.由于 PNIPAM 微凝胶的 VPTT 同人的正常生理体温接近,因此在生物医用领域(如药物的控制释放<sup>[2]</sup>、生物诊断试剂<sup>[8]</sup>、生物分离<sup>[9]</sup>等)显示出良好的应用前景.另外对于生物材料的一个基本要求是材料的识别性与专一性,因此分子中常常需要引入适当的功能性基团,这些基团能通过非共价键复合作用选择性识别或结合特定的生物分

子,从而达到生物分离、诊断等目的.为了满足以上要求,常需要对温敏性的 PNIPAM 微凝胶分子加以修饰,使材料兼具温敏性与功能性.

本文采用两步方法首先合成了二缩三乙二醇单甲基丙烯酸酯(TREGMA),然后采用无皂乳液聚合使 NIPAM 与 TREGMA 共聚制备了含功能性羟基的温敏性微凝胶,并对所得微凝胶的去溶胀性能进行了初步探讨.选用 TREGMA 的出发点有二,一方面 TREGMA 有一定的亲水性,将对 VPTT 起到调节作用;另一方面 TREGMA 具有较好的生物相容性及降解性、较低的毒性<sup>[10]</sup>,其中含有的功能性羟基能通过物理的或化学的作用结合其他物质(如酶、氨基酸及其他能形成氢键的物质);因此制成的温敏性微凝胶有望成为良好的生物医用材料(如药物载体、用于生物分离的亲乳胶等).

## 1 实验部分

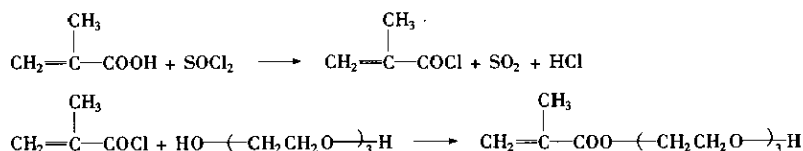
### 1.1 试剂与仪器

甲基丙烯酸(MAA),化学纯,永华特种化学试剂厂,分子筛干燥;氯化亚砷,分析纯,中国医药集团上海化学试剂公司,直接使用;二缩三乙二醇,分析纯,天津市化学试剂一厂,0.4 nm 分子筛干燥 2 周;三乙胺,分析纯,中国医药集团上海化学试剂公司, CaH<sub>2</sub> 存在下回流 1 h,蒸馏(bp 88.8℃);无水乙醚,分析纯,中国医药集团上海化学试剂公司,无水 CaCl<sub>2</sub> 存在下回流 1 h,蒸馏(bp

\* 2003-12-31 收稿,2004-02-12 修稿; \*\* 通讯联系人

34.6℃); NIPAM, 英国 Acros 产品, 纯度为 99%, 直接使用; *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺 (BA), Aldrich, 电泳级、过硫酸钾 (KPS), 分析纯, 中国医药集团上海医药试剂公司, 进口分装, 均直接使用. 用于合成及透析的水均为三次蒸馏水; 用于动态光散射的水为超纯水.

MERCURY Plus 400 核磁共振仪, 美国 Varian 公司; Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR 红外光谱



合成步骤为在装有回流冷凝器(带有 HCl 吸收装置), 温度计, 滴液漏斗和搅拌器的四口烧瓶中加入 86 g (1 mol) 甲基丙烯酸, 0.06 g 对苯二酚, 滴液漏斗内加入 80 mL 氯化亚砷 (1.1 mol), 于常温滴加二氯亚砷, 加毕 40~50℃ 回流 10 h. 将回流冷凝器改为蒸馏装置. 收集 95~100℃ 馏分(为甲基丙烯酰氯).

将 18.1 mL (0.2 mol) 新鲜制备的甲基丙烯酰氯(甲基丙烯酰氯放置后颜色会变黄, 所以应采用新鲜制备的)的 250 mL 乙醚溶液滴加到 0℃、激烈搅拌的二缩三乙二醇 (148 mL, 1.1 mol) 和 26.3 mL (0.2 mol) 干燥三乙胺的 250 mL 干燥乙醚中, 滴加 1.5 h. 继续搅拌 2 h, 反应混合物温度升高到室温, 搅拌 2 h. 将 50 mL 水加到反应混合物中溶解三乙基氯化铵. 从混合物中分出有机层, 水层用 100 mL 乙醚洗涤两次. 乙醚溶液合在一起用 0.1 mol/L NaOH 水溶液洗涤两次 (50 mL × 2), 用盐水洗涤一次. 分离出的乙醚溶液用无水硫酸钠干燥过夜, 过滤. 加入氢醌单甲醚 (50 × 10<sup>-6</sup>) 作阻聚剂, 在减压条件下蒸去乙醚. 得到的油状粗产品用硅胶柱分离提纯(洗脱液为石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 6.13 (1H) 和 5.57 (1H) (CH<sub>2</sub>=C), 4.30 (2H, COOCH<sub>2</sub>), 3.58~3.76 (10H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 1.93~1.94 (3H, CH<sub>3</sub>). FT-IR (cm<sup>-1</sup>): 3444.3 (OH), 1717.5 (COO), 1636.5 (C=C).

### 1.3 微凝胶的制备

采用无皂乳液聚合方法制备微凝胶. 将 NIPAM、BA、TREGMA (具体用量见表 1) 的 50 mL 水溶液加入装有冷凝装置、电动搅拌装置、温度计及 N<sub>2</sub> 导管的 250 mL 四口烧瓶中, 加热至 75℃, 通

仪, 美国 PE 公司; Wyatt QELS 型动态光散射仪, 美国 Wyatt 公司; Spectral-1.70 型紫外-可见分光光度计, 配有加热装置 (GBC 热池), 温度稳定性为 ± 0.1℃, 澳大利亚 GBC 公司; Perkin-Elmer Pyris-1 型差热分析仪, 美国 PE 公司.

### 1.2 二缩三乙二醇单甲基丙烯酸酯的合成

参考文献 [11] 方法, 采用两步合成路线

入 N<sub>2</sub> 充分除氧后, 用注射器注射加入 10 mL KPS 水溶液, 75℃ 反应 6 h. 产物用三次蒸馏水充分透析(透析袋, 截留分子量为 14,000)后, 供进一步分析用.

### 1.4 微凝胶的溶胀性能研究

1.4.1 动态光散射法 取 1~2 滴透析后的微凝胶乳液, 用超纯水适当稀释, 用 Wyatt QELS 动态光散射仪测定 P(NIPAM-co-TREGMA) 微凝胶在不同温度下的流体力学半径 ( $R_h$ ). 用厂家提供的 ASTRA 4.70 软件采集数据并进行数据处理, 为保证数据的可靠性, 记录数据之前, 样品在每一温度下恒温至少 15 min, 以保证微凝胶达到溶胀/去溶胀平衡. 取 3 次测量的平均值 (每次采集数据时间 2 min), 作  $R_h$ - $T$  曲线, 得到微凝胶的去溶胀曲线. 微凝胶的粒径分布情况可通过厂家提供的 QELSBatch 软件, 进行 Cumulants 分析或 Regularization 分析而得到.

1.4.2 浊度法 利用 Spectral-1.70 型紫外可见分光光度计测定稀 P(NIPAM-co-EMA) 微凝胶乳液(透析后)在不同温度下的吸光度(浊度), 加热速率为 1 K·min<sup>-1</sup>, 加热温度范围为 25~80℃.

1.4.3 差示扫描量热法 称取一定量浓缩后的微凝胶分散液, 装入液体坩埚. 用 Perkin-Elmer Pyris-1 型差示扫描量热仪测定加热过程中微凝胶的热效应(加热温度范围为 10~80℃, 加热速率为 2 K·min<sup>-1</sup>, N<sub>2</sub> 气氛).

## 2 结果与讨论

### 2.1 P(NIPAM-co-TREGMA) 微凝胶的制备

P(NIPAM-co-TREGMA) 微凝胶的分子结构示意图于图 1. 本文利用无皂乳液聚合, 以过硫酸钾

(1 mol%)为引发剂、*N*, *N'*-亚甲基双丙烯酰胺(5 mol%)为交联剂制备了一系列稳定的、具有不同 NIPAM/TREGMA 摩尔比(100:0, 96:4, 92:8, 88:12)的含有功能性羟基的 PNIPAM 微凝胶, 编号分别为 M-TREGMA0, M-TREGMA4, M-TREGMA8, M-TREGMA12. 具体的投料情况见表 1.

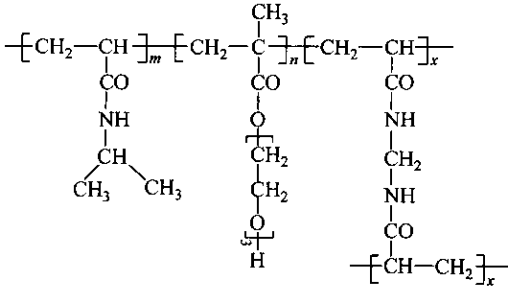


Fig. 1 Schematic illustration of the molecular structure of the microgels

Table 1 Feed composition of P(NIPAM-co-TREGMA) microgels

Code	Feed			
	NIPAM(g)	TREGMA(g)	BA(g)	KPS(g)
M-TREGMA0	0.72	0	0.0491	0.0172
M-TREGMA4	0.6664	0.0536	0.0473	0.0166
M-TREGMA8	0.6166	0.1034	0.04567	0.0160
M-TREGMA12	0.5700	0.1500	0.0441	0.0155

## 2.2 DLS 分析

动态光散射技术是定量考察微凝胶溶胀/去溶胀性能的最常用方法. 我们用动态光散射方法分别考察了所得微凝胶的粒径分布情况以及粒径( $R_h$ )随温度的变化情况. 结果表明所制备的微凝胶均具有较窄的分布, 图 2 为典型的微凝胶的粒径分布图.

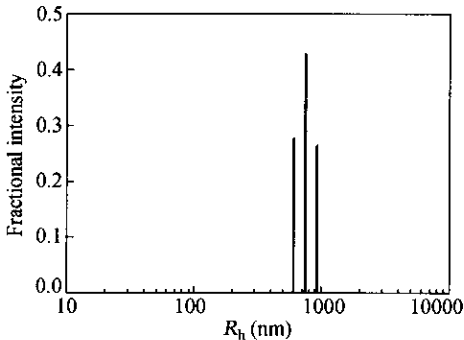


Fig. 2  $R_h$  distribution plot of microgels (M-TREGMA12, at 22°C)

图 3 所示为微凝胶的粒径( $R_h$ )随温度升高的变化情况. 从图可以看出含 TREGMA 与不含

TREGMA 的微凝胶的  $R_h$  均随着温度的升高而降低(即发生去溶胀), 显示了温度响应性. M-TREGMA0, M-TREGMA4, M-TREGMA8, M-TREGMA12 微凝胶的相转变温度范围大致为 32 ~ 36°C, 34 ~ 38°C, 34 ~ 40°C, 35 ~ 42°C, 即随着 TREGMA 含量的增加微凝胶的体积相转变向高温方向位移, 这是由于加入亲水性的 TREGMA 后, 极性的侧基( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )与水以及酰胺基间形成氢键缔合, 这种氢键缔合一方面抑制了异丙基的疏水缔合, 另一方面破坏氢键缔合需要更多的能量, 两方面的共同作用使得微凝胶的相转变向高温方向移动.

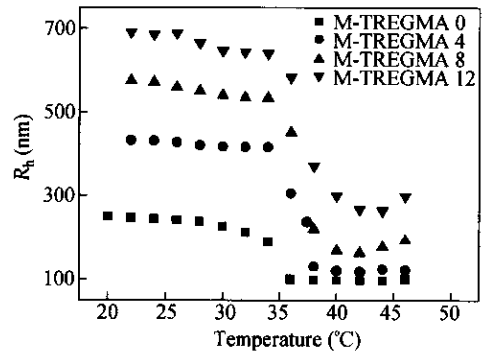


Fig. 3 Plot of the hydrodynamic radius versus temperature

考察微凝胶温敏性的另一重要指标为微凝胶的溶胀度(或称去溶胀度,  $\alpha$ ). 通常可由以下公式来计算微凝胶的  $\alpha$ <sup>[12]</sup>. 含 TREGMA 与不含 TREGMA 的 PNIPAM 微凝胶的溶胀度列于表 2.

$$\alpha = \frac{V_{\text{swollen}}}{V_{\text{shrunken}}} = \left( \frac{R_h^{\text{swollen}}}{R_h^{\text{shrunken}}} \right)^3$$

Table 2 Deswelling ratio ( $\alpha$ ) of P(NIPAM-co-TREGMA) microgels

Code	M-TREGMA0	M-TREGMA4	M-TREGMA8	M-TREGMA12
$R_h$ (nm), 22°C	248	433	575	690
$R_h$ (nm), 42°C	97.2	112.3	163.2	268.5
$\alpha$	16.6	57.3	43.7	16.9

从表 2 可以看出, 改性微凝胶的溶胀度  $\alpha$  随 TREGMA 用量增多先增大后减小, 这是由于适量亲水性 TREGMA 的引入提高了微凝胶粒子的吸水能力, 当温度上升到 VPTT 以上时, 微凝胶排出的水较多; 但随着 TREGMA 引入量的增加, 由于  $(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O})_3\text{H}$  基团间的相互作用以及  $(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O})_3\text{H}$  基与酰胺基之间的相互作用增加, 导致  $(\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{O})_3\text{H}$  基及酰胺基与水间的相互作用减弱, 微凝胶粒子的吸水能力增加不大; 另一方面, 微凝胶收缩时外层形成的致密网络结构

对微凝胶中水的排出有一定的抑制作用,溶胀态微凝胶的粒径越大,微凝胶内部的脱水可能越不完全<sup>[7]</sup>.表 2 表明,经 TREGMA 改性后的 PNIPAM 微凝胶均具有较好的温度响应性(其溶胀比高于或接近 PNIPAM 微凝胶),因此在 PNIPAM 微凝胶中引入 TREGMA,不仅引入了功能性的羟基,而且在 VPTT 得到提高的同时微凝胶仍保持很好的温敏性,这一特点在实际应用中非常重要.

另外从图 3 与表 2 均可看出,随着 TREGMA 含量的增加,溶胀态与去溶胀态的微凝胶的粒径均增大.溶胀态的微凝胶的粒径随着 TREGMA 含量的增加而增大的原因可能与聚合过程有关.本文采用的无皂乳液聚合方法利用了 PNIPAM 聚合物具有低临界溶液温度(约 31℃)这一特性.加入引发剂之前,反应混合物为均匀透明的溶液;在 75℃加入引发剂后,水溶性单体发生聚合首先形成低聚物,低聚物达到某一临界链长后开始不溶于水而沉淀出来,并且相互聚集形成先驱粒子;虽然引发剂分解形成的阴离子碎片使得先驱粒子带有负电荷,提供一定程度的静电稳定作用,但由于它们的比表面积较大,因此通常这些先驱粒子得不到很好的稳定,会进一步相互聚集、生长直到形成胶体稳定的微凝胶.本实验中由于引入了侧基含有极性羟基的 TREGMA 单体,极性基团之间的相互吸引作用促进了先驱粒子的聚集,且羟基的含量越高,先驱粒子越容易聚集,导致最后生成的粒子尺寸增大.去溶胀态微凝胶的粒径随 TREGMA 含量增加而增大的原因跟微凝胶的去溶胀过程有关,微凝胶受热失水时,粒子外层形成紧密的膜,阻碍了粒子内部的脱水,也就是说微凝胶粒子不能完全脱水,溶胀态凝胶的粒径越大,凝胶内部的脱水可能越不完全,其粒径就较大<sup>[7]</sup>.

### 2.3 浊度分析

浊度对温度的依赖性定性考察 PNIPAM 微凝胶及其共聚物微凝胶的有效方法<sup>[13]</sup>.微凝胶的浊度主要决定于微凝胶内部空隙所含的水量,因为它揭示了微凝胶-水复合体系与体相水之间折射指数的差值.当温度在体积相转变温度以下时,微凝胶处于溶胀状态,微凝胶-水复合体系与体相水之间的折射指数相差小,微凝胶的浊度小;微凝胶的亲水性越强,微凝胶-水复合体系与体相水之间的折射指数相差越小,浊度越小.随着温度的增加,由于氢键的破坏及异丙基之间的疏水缔合作用增强,微凝胶由伸展的网络变为蜷曲的硬球,水

被排出微凝胶网络,微凝胶-水复合体系与体相水之间折射指数差增加,微凝胶的浊度亦随之增加.

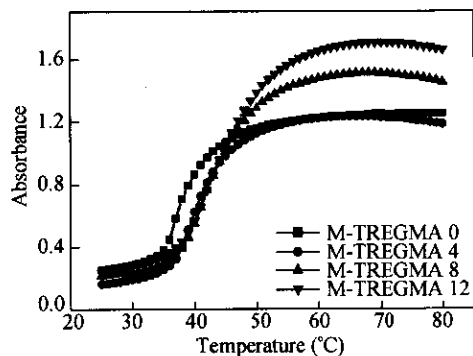


Fig. 4 Plot of absorbance versus temperature

从图 4 可以看出,在一定温度范围内,含 TREGMA 与不含 TREGMA 的 PNIPAM 微凝胶的分散液的浊度均随着温度的升高而急剧增加.这是由于随着温度升高到一定温度时,由于氢键发生断裂以及异丙基之间发生疏水缔合,溶胀的微凝胶发生脱水;图 4 还显示 4 种微凝胶的浊度变化范围均较窄,说明他们都具有良好的温度响应性.另外亲水性单体 TREGMA 的引入使得微凝胶的相转变温度向高温方向移动(图 4、图 5).图 5 所示为微凝胶浊度的一阶导数同温度的关系图,一般将图中的拐点(即浊度变化最大处)对应的温度定为体系的相转变温度,从图 5 可以看出 TREGMA 的含量越高,相转变温度升得越高(详见表 3).结果与 DLS 结果一致.

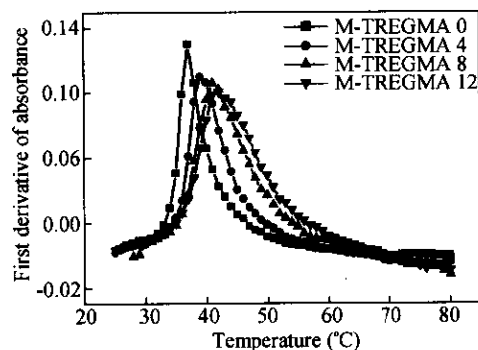


Fig. 5 Plot of versus temperature

### 2.4 DSC 分析

图 6 所示为微凝胶分散液的 DSC 扫描曲线.由于微凝胶相转变过程的热效应较低,而且本实验所用的是普通的量热计(文献中采用的是微量热计<sup>[14,15]</sup>,因此可能造成一定的误差),所以只定性比较了 TREGMA 共聚单体对 PNIPAM 微凝胶

的相转变温度的影响(图中的插图为 M-TREGMA0 和 M-TREGMA12 的 DSC 扫描曲线,由于他们的热效应比 M-TREGMA4、M-TREGMA8 低,在同一图中相转变不明显,所以将它们适当放大置于插图)。从图 6 可以看出,随着 TREGMA 含量的增加,微凝胶的相转变温度升高,结果与 DLS、浊度结果一致(见表 3)。

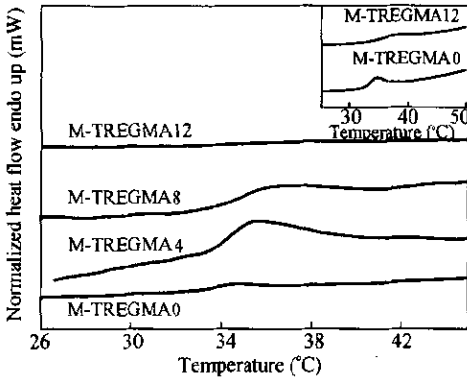


Fig. 6 DSC scan plot of microgel dispersions

表 3 列出了用不同方法测得的微凝胶的 VPTT 值.从表中可以看出 TREGMA 的引入使得微凝胶的相转变温度升高,TREGMA 引入的越多,

微凝胶的相转变温度升高的越多.不同方法测得的 VPTT 的数值有一些差异(由于仪器及测试方法的系统误差引起),但相转变温度的变化趋势是一致的。

Table 3 VPTT of P(NIPAM-co-TREGMA) microgels measured by different techniques

Code	VPTT determined by different techniques(°C)		
	DLS	UV	DSC
M-TREGMA0	34.7	37.0	34.6
M-TREGMA4	36.8	39.0	35.6
M-TREGMA8	37.3	41.1	36.3
M-TREGMA12	38.1	42.2	37.2

综上所述,采用两步合成路线合成了二缩三乙二醇的单甲基丙烯酸酯,然后通过无皂乳液聚合使 TREGMA、NIPAM 和 BA 在 KPS 存在下交联共聚制备了一系列新颖的含功能性羟基的温敏性微凝胶,该类型微凝胶具有良好的温敏性,引入 TREGMA 不仅使微凝胶的 VPTT 升高而且可使微凝胶的溶胀度增大,或接近不含 TREGMA 的纯 PNIPAM 微凝胶.该类微凝胶有望成为良好的生物医用材料。

## REFERENCES

- 1 Pelton R H, Chibante P. *Colloids and Surfaces*, 1986, 20: 247 ~ 256
- 2 Hoffman A S. *Adv Deliv Rev*, 2002, 54: 3 ~ 12
- 3 Holtz J H, Holtz J S W, Munro C H, Asher S A. *Anal Chem*, 1998, 70: 780 ~ 791
- 4 Berghreiter D E, Case B L, Liu Y S, Caraway J W. *Macromolecules*, 1998, 31: 6053 ~ 6062
- 5 Debord J D, Eustis Susan, Debord S B, Lofye Mark T, Lyon L A. *Adv Mater*, 2002, 14: 658 ~ 662
- 6 Snowden M J, Chowdhry B Z. *Chem Br*, 1995, 31: 943 ~ 945
- 7 Clinton D Jones, Lyon L Andrew. *Macromolecules*, 2003, 36: 1988 ~ 1993
- 8 Delair Th, Meunier F, Elaissari A, Charke M H, Pichot C. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1999, 153: 341 ~ 353
- 9 Kawaguchi H, Fujimoto K, Mizuhara Y. *Colloid Polym Sci*, 1992, 270: 53 ~ 57
- 10 Yoshii Eiichi. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1997, 37(4): 517 ~ 542
- 11 Saimi Y, Ishihara K, Nakabayashi N. *Polymer Journal*, 1992, 24(4): 357 ~ 363
- 12 Kratz Karl, Lapp Alain, Eimer Wolfgang, Hellweg Thomas. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2002, 197: 55 ~ 67
- 13 Kratz K, Eimer W. *Ber Bunsenges. Phys Chem*, 1998, 102: 848 ~ 854
- 14 Nicola C Woodward, Babur Z Chowdhry, Stephen A Leharne, Martin J Snowden. *European Polymer Journal*, 2000, 36: 1355 ~ 1364
- 15 Nicola C Woodward, Babur Z Chowdhry, Martin J Snowden, Stephen A Leharne, Griffiths P C, Angie L Winnington. *Langmuir*, 2003, 19: 3202 ~ 3211

## PREPARATION AND STUDIES OF TEMPERATURE-SENSITIVE POLY(*N*-ISOPROPYLACRYLAMIDE) MICROGELS CONTAINING FUNCTIONAL HYDROXYL GROUPS

MA Xiaomei<sup>1,2</sup>, ZHU Lu<sup>1</sup>, XI Jingyu<sup>1</sup>, ZHAO Xi'an, TANG Xiaozhen<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> School of Chemistry and Chemical Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

(<sup>2</sup> School of Chemistry and Chemical Technology, Qingdao University, Qingdao 266071)

**Abstract** Triethyleneglycol monomethacrylate (TREGMA) was synthesized by two steps and characterized using IR and <sup>1</sup>H-NMR. It then was copolymerized with *N*-isopropylacrylamide (NIPAM) using *N,N*-methylene bisacrylamide (BA) as crosslinker through surfactant-free emulsion polymerization to prepare temperature-sensitive microgels containing functional hydroxy groups. Investigation on the deswelling behavior of the microgels indicated that the microgels prepared had good temperature sensitivity, and the incorporation of TREGMA made the volume-phase transition temperature of the microgels shifted to higher temperature. This type of microgels might be good candidate for biomedical materials.

**Key words** Triethyleneglycol monomethacrylate, *N*-isopropylacrylamide, Microgels, Temperature-sensitivity