[Article]

doi: 10.3866/PKU.WHXB201508263

www.whxb.pku.edu.cn

无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的合成及其在水溶液中 温度诱导相转变行为

郭 奕 刘恒江 陈洁琼 尚亚卓* 刘洪来

(华东理工大学化学工程联合国家重点实验室, 上海 200237)

摘要: 利用原子转移自由基聚合(ATRP)方法, 由单体2-(2-甲氧基乙氧基)甲基丙烯酸乙酯(MEO₂MA)和寡聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯(OEGMA, $M_n = 500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)合成了无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA). 并采用动态光散射(DLS)、紫外光谱及透射电子显微镜(TEM)等技术考察聚合物在水溶液中的温度响应性聚集行为, 获得其在水溶液中的最低临界溶解温度(LCST)及其随组成的变化规律. 结果表明, 该聚合物具有良好且可逆的温度响应行为, 这主要归因于聚合物与水分子之间氢键作用, 及其分子本身疏水作用之间为了保持一种微妙的动态平衡而自发对聚集形态进行的“自我调整”, 从而达到新的热力学平衡状态的结果. 该聚合物的LCST与聚合物中单体OEGMA所占的摩尔比例呈线性关系, 可以通过改变单体的摩尔配比实现对聚合物LCST的调控.

关键词: 无规聚合物; 温度响应; 最低临界溶解温度; 相转变

中图分类号: O648

Synthesis of P(MEO₂MA-co-OEGMA) Random Copolymers and Thermally Induced Phase Transition Behaviors in Aqueous Solutions

GUO Yi LIU Heng-Jiang CHEN Jie-Qiong SHANG Ya-Zhuo* LIU Hong-Lai

(State Key Laboratory of Chemical Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, P. R. China)

Abstract: Random copolymers of 2-(2-methoxyethoxy)ethyl methacrylate (MEO₂MA) and oligo(ethylene glycol) methacrylate (OEGMA, $M_n = 500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) were synthesized by atom transfer radical polymerization (ATRP). Thermally induced aggregation of the co-polymers P(MEO₂MA-co-OEGMA) in aqueous solutions was investigated with dynamic light scattering (DLS), UV-Vis absorption, and transmission electron microscopy (TEM). In addition, the lower critical solution temperature (LCST) in aqueous solutions of P(MEO₂MA-co-OEGMA), and its change with respect to the composition of the copolymer, were obtained. The results indicate that the copolymers have an appreciably reversible thermal responsivity that can be attributed to a delicate balance between hydrogen bonds between the copolymers and water molecules and hydrophobic interactions of polymer segments. If the balance is broken, the polymers attain a new thermodynamic equilibrium by spontaneously changing the extent of aggregation. The LCST correlates linearly with the mole fraction of OEGMA units in the copolymer, and can be adjusted by changing the mole ratio of the two monomers.

Key Words: Random copolymer; Thermo-responsive; Lower critical solution temperature; Phase transition

Received: May 18, 2015; Revised: August 25, 2015; Published on Web: August 26, 2015.

*Corresponding author. Email: shangyazhuo@ecust.edu.cn; Tel: +86-21-64252767.

The project was supported by the National Natural Science Foundation of China (21173079, 91334203, 21476072).

国家自然科学基金(21173079, 91334203, 21476072)资助项目

©Editorial office of *Acta Physico-Chimica Sinica*

1 引言

环境响应型高分子材料是一种新型智能聚合物材料. 外界环境微小的变化就能引起该材料的物理或者化学性质发生明显的变化. 根据不同的环境刺激信号, 可构建不同种类的环境响应型高分子材料, 如温度响应、pH响应、光响应、电磁响应型高分子材料等.¹⁻³ 温度是环境响应型聚合物体系应用最常见的一种刺激, 不仅容易控制, 而且适用范围广. 因而, 温度响应型聚合物成为材料领域的研究热点. 随着研究者对温度响应型聚合物性能认识的不断加深, 温度响应型聚合物的应用领域正在不断扩大, 并在生物医学、纳米技术等领域展现出诱人的应用前景.⁴⁻⁶

温度响应型聚合物最独特的性质是存在临界溶解温度, 即聚合物溶液发生不连续相变的温度. 在温度响应型聚合物体系中, 通常存在两种类型的临界溶解温度: 最低临界溶解温度(LCST)和最高临界溶解温度(UCST). 若温度高于某一温度, 聚合物从溶解变得不溶, 这一温度就称为LCST; 反之则称为UCST.⁷ 温度响应型聚合物临界溶解温度的高低及变化规律是影响其使用性能及范围的重要指标. 研究表明, 聚合物的临界溶解温度与其单体结构及含量密切相关. Kitano等⁸研究了2-(2-甲氧基乙氧基)甲基丙烯酸乙酯(MEO₂MA)和大环化合物 ω -甲氧基(寡聚乙氧基)甲基丙烯酸乙酯(MOEMA)形成的温度响应型聚合物的LCST随单体MOEMA含量的变化规律. 发现随着大环化合物MOEMA含量的增加, 该共聚物的LCST显著提高. Ward等⁹采用基团转移聚合合成了一系列组成和分子量不同的三嵌段(亲水链段甲氧基聚乙二醇甲基丙烯酸酯(PEGMA)和甲基丙烯酸-2-(二甲氨基)乙酯(DMAEMA)在两端, 疏水链段甲基丙烯酸正丁酯(BuMA)在中间)共聚物PEGMA_{*n*}-b-BuMA_{*n*}-b-DMAEMA_{*n*}, 并考察了单体含量及分子量等对其临界溶解温度的影响. 研究结果表明, 分子量相近的聚合物, 其疏水段含量越高, 聚合物越长, 形成的胶束尺寸越大, LCST相对较低; 而对于疏水段含量相同的聚合物, 随着聚合物分子量的增加, LCST降低, 且升高温度时溶液粘性增大, 聚合物溶液更容易凝胶化. Watson等¹⁰采用自由基聚合的方法利用*N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)、磷酸氢二(甲基丙烯酰氧乙基)酯(MAEP)和丙烯酰胺(AAm)合成了温度响应型大分子凝胶, 发现该大

分子凝胶的LCST可以通过改变单体的投料比进行调控, 且在37 °C下用碱性磷酸酶水解磷酸酯键可使大分子凝胶的LCST显著下降. 到目前为止, 研究者对温度响应型聚合物开展了大量的研究工作, 使得更多新型温度响应型聚合物问世. 这些聚合物功能更加完善、智能化, 应用更加广泛, 生物相容性更好, 毒性更低.

值得一提的是, 聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM)因在水溶液中的LCST(约32 °C)较接近人体温度(37 °C), 而成为最经典的温度响应型聚合物之一, 在生物领域有着广阔的应用前景.^{11,12} 然而, PNIPAM自身却存在着不可忽视的缺点, 例如单体的微毒性, 相转变过程的不可逆性, 以及短链聚合物的端基对其热行为影响显著等.¹³⁻¹⁶ 具有寡聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯(OEGMA)侧链的温度响应型聚合物成为代替PNIPAM的热门选择.¹⁷ OEGMA是一种生物相容性良好的物质, 其不仅可以作为保护试剂在体内运载生物活性组分, 还可以作为良好的溶剂, 阻止血浆蛋白的吸附, 从而避免免疫反应的发生.^{18,19} 随着生物科技的发展, 对于含OEGMA的生物相容性良好的水溶性温度响应型聚合物的研究越来越受到关注. Ishizone等²⁰利用阴离子聚合法合成了侧链很短的寡聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯(乙二醇的聚合度 $n = 1 - 4$), 并研究具有不同侧链长度的聚合物在水溶液中的相转变行为, 结果发现这些共聚物在水溶液中的溶解度和LCST均与其侧链上寡聚(乙二醇)单元的长度密切相关. Das等²¹则利用聚噻吩(PT)作为主链合成了水溶性聚合物PT-g-P(MEO₂MA-co-OEGMA), 发现聚合物的LCST随OEGMA含量的增加而增加, 并在水溶液中可以自组装成中心为PT, 周围为分散的P(MEO₂MA-co-OEGMA)的胶束型聚集体小球. Dong和Matyjaszewski²²在微乳液中合成了温敏性聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)并对其性质进行了研究, 结果表明该聚合物的性质结构可调, 其浊点温度正比于共聚物中OEGMA($M_n \sim 300$ 或 $\sim 475 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)的摩尔分数. 国内李齐方教授课题组²³合成了温敏性聚合物POSS-P(MEO₂MA-co-OEGMA), 研究发现, 在低于LCST时, POSS分子是疏水性的, P(MEO₂MA-co-OEGMA)链是亲水性的, 因此该聚合物可视作两亲性嵌段共聚物, 其可在水溶液中自组装成中心为POSS, 周围为P(MEO₂MA-co-OEGMA)的核壳结构;

温度高于LCST时, P(MEO₂MA-co-OEGMA)变成疏水性, 胶束聚集形成更大的聚集体. 近年来, 众多研究者对含OEGMA基的温度响应型聚合物展开了大量的研究工作, 获得了诸多有用的信息. 但是, 人们对该类聚合物的相转变温度和组成之间的关系还缺乏规律性的认识, 除此之外, 对其在水溶液中发生相转变行为机制的认识还不完善, 因此进一步的研究工作是必要的.

本文利用原子转移自由基聚合(ATRP)方法, 由单体2-(2-甲氧基乙氧基)甲基丙烯酸乙酯(MEO₂MA)和寡聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯(OEGMA, $M_n = 500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)合成了一系列单体摩尔比例不同的温度响应型无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA). 采用动态光散射(DLS)和紫外光谱等方法考察了聚合物在水溶液中的相转变行为, 获得了该系列聚合物在水溶液中的最低临界溶解温度(LCST)及其变化规律. 通过透射电子显微镜(TEM)观察了相变前后其自组装体形貌的差异, 探讨了其在水溶液中发生相转变行为的机制. 本文从聚合物的合成, 温敏可逆特性的表征到其在水溶液中相转变行为的机制进行了系统性研究, 不但可为OEGMA基温度响应型聚合物的合成提供基础信息, 也可为该类聚合物的实际应用提供理论依据.

2 实验部分

2.1 药品与试剂

2-(2-甲氧基乙氧基)甲基丙烯酸乙酯, 95%, 购于Aldrich公司; 寡聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯, 购于Aldrich公司; 1,1,4,7,7-五甲基二亚三胺(PMDETA), 98%, 百灵威科技有限公司提供; 2-溴丙酸甲酯(MBP), 98%, 购于Aldrich公司; 溴化亚铜, 化学纯, 国药集团化学试剂有限公司生产; 无水乙醇, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司生产; 碱性氧化铝/中性氧化铝, 层析用200–300目, 购于上海五四化学试剂有限公司. 其中, 2-(2-甲氧基乙氧基)甲基丙烯酸乙酯与聚(乙二醇)甲基醚甲基丙烯酸酯使用碱性氧化铝分离柱去除酸性阻聚剂, 并于4 °C下保存备用; 溴化亚铜使用冰醋酸去除可溶性氧化物, 过滤, 再用乙醇洗涤, 干燥后备用. 实验用水均为超纯水, (25.0 ± 0.1) °C时的表面张力为71.70 mN · m⁻¹, 电阻率为18.2 MΩ · cm.

2.2 聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的合成

本文利用ATRP方法合成无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA), 其合成路线如图1所示.²⁴

各物质投料比(按物质的量计算)为 $n[\text{CuBr}] : n[\text{PMDETA}] : n[\text{MBP}] : n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}] = 1 : 2 : 1 : m : p$ (其中, $m + p = 100$), 单体的体积与溶剂(乙醇)的体积比 $V(\text{单体}) : V(\text{乙醇})$ 为1 : 1.25, 在氮气保护下, 用注射器按顺序依次将引发剂MBP、配体PMDETA、单体MEO₂MA、OEGMA和溶剂乙醇注入Schlenk装置中, 经三次液氮冷冻-抽真空-溶解, 在冷冻条件下, 加入催化剂CuBr, 经氮气换气后解冻, 用封口膜将装置密封, 置于50 °C油浴锅中反应5 h, 此后, 将反应体系暴露于空气中, 使催化剂失活反应完全终止. 将最终的混合物加入乙醇稀释后, 通过装有中性氧化铝的分离柱, 除去反应体系中的Cu系催化剂. 将所得滤液在水中透析纯化, 收集产品经真空冷冻干燥除水. 最终产品为无色胶状物.

2.3 实验方法

2.3.1 合成产物的表征及其聚集形态的测定

无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)结构的核磁共振氢谱(¹H NMR)图采用德国Brucker的Avance III 400 型核磁共振仪在室温下测得. 以四甲基硅烷为内标, CDCl₃为溶剂, 根据核磁共振波谱图上共振峰的位置和强度来表征聚合物组成、转化率和分子量; 以D₂O为溶剂, 根据不同温度下核磁谱图上共振峰相对强度的变化来表征共聚物的温度响应行为.

2.3.2 聚合物的分子量及其分布指数的确定

聚合物的分子量及其分布指数采用英国Polymer Laboratories公司的PL-GPC50凝胶渗透色

图1 ATRP法合成无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)过程图

Fig.1 ATRP polymerization process of P(MEO₂MA-co-OEGMA)

PMDETA: 1,1,4,7,7-pentamethyldiethylenetriamine;
MBP: methyl 2-bromopropionate

谱仪测量,以单分散聚苯乙烯(PS)为标定物,四氢呋喃(THF)为流动相,测试柱温为35 °C,流动相流速为1.0 mL·min⁻¹.

2.3.3 聚合物水溶液中聚集体的水力学半径的测定

聚合物水溶液中聚集体的水力学半径采用英国Malvern公司的Nano ZS型动态光散射仪(DLS)获得,仪器配有4 mW核-氖激光($\lambda_0 = 633$ nm),通过激光多普勒测速(LDV)和相位分析光散射(PAL)的方法来测量溶液中聚集体的水力学半径.样品槽为石英样品池,检测的散射角为173°.采用超纯水配制一定浓度(1 g·L⁻¹)的聚合物溶液,测试之前用0.22 μ m的一次性PES膜过滤器过滤,除去溶液中的灰尘和杂质等.实验数据是通过仪器自带的软件处理,每次测量重复三次,并取平均值.粒径分布的变温曲线的测试范围为20–70 °C.

2.3.4 相转变曲线的获得

聚合物溶液的聚集行为采用日本岛津UV-2450紫外-可见分光光度计进行考察,通过改变合成无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的两个单体的投料比来调控该聚合物的浊点范围.采用超纯水配制浓度为1 g·L⁻¹的聚合物溶液,在宽度为1 cm的石英比色皿中,测量聚合物溶液透射率随温度的变化曲线.设定测量波长为500 nm,光谱带宽为2 nm,采样间隔0.2 nm,测试温度范围为20–70 °C,升温速率为0.2 °C·min⁻¹,扫描速率为中速.

2.3.5 聚合物在水溶液中微观形貌的观察

聚合物在水溶液中的微观形貌采用日本电子公司透射电子显微镜JEOL-JEM1400和JEOL-JEM2100进行观察,加速电压200 kV.在恒温下将待测聚合物溶液滴在带碳支持膜的铜网上,随后除去多余液体并用1%的磷钨酸(pH = 5.27)染色,再用滤纸吸掉多余染色剂,静置干燥后镜检.

3 结果与讨论

3.1 无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)结构的表征

参照Lutz和Hoth²⁴的方法采用均相ATRP催化体系CuBr/PMDETA,在50 °C的乙醇溶液中合成了一系列单体MEO₂MA与OEGMA摩尔比例不同但两种单体的聚合度之和恒定(100)的水溶性无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA).图2为产物的代表性¹H NMR谱图.其中,0.8–1.4对应着分子中b处甲基上的

氢(H, -C-CH₃), 1.7–2.2为分子中a处亚甲基上的氢(H, -C-CH₂-C), 3.3–3.5为亲水链末端甲氧基上的氢(H, -O-CH₃), 3.5–3.8为醚氧键之间亚甲基上的氢(H, -O-CH₂-CH₂-O-), 4.0–4.3则对应着与酯基相连的亚甲基上的氢(H, -CH₂-OOC-).可见,产物确为我们的目标产物P(MEO₂MA-co-OEGMA).

我们对上述条件下合成的单体摩尔比例不同聚合度之和恒定(100)的共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的性质进行了初步的研究.表1给出了通过¹H NMR和凝胶渗透色谱(GPC)获得的这一系列无规共聚物的物性参数.由表中数据可知,上述反应条件下合成的共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)在较短的反应时间(5 h)内都具有较高的转化率(均高于80%).这主要归因于溴基催化剂和极性质子溶剂可以产生非常快的ATRP反应.^{25,26}由GPC测得的这一系列共聚物的数均分子量(M_n)与由¹H NMR结果计算出来的理论值比较接近,这可能是由于该共聚物在四氢呋喃(THF)溶液中呈随机的线团结构.²⁴此外,这一系列无规共聚物的分子量分布较宽,分子量分布系数(PDI)位于1.6–1.8之间,略高于一般使用ATRP方法合成的聚合物,这可能源于该聚合物的合成体系.显然,溴基催化剂具有较高的催化活性,同时溶剂乙醇极性较大,这使得反应较为迅速.反应一开始就有大量的自由基产生,一部分自由基保持了活性,形成最终的大分子聚集体,而另一部分自由基则可能很快失去活性,或因乙二醇单体的酯基转移副反应导致体系内有分子量较小的聚集体

图2 P(MEO₂MA-co-OEGMA)在CDCl₃中的核磁共振氢谱(¹H NMR)图

Fig.2 Proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectroscopy of P(MEO₂MA-co-OEGMA) in CDCl₃

表1 无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的性质
Table 1 Properties of the P(MEO₂MA-co-OEGMA) random copolymers

$n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}]$	Conversion ^a	$10^4 M_{\text{H-NMR}}^b$	$10^2 x_{\text{OEGMA}}^a$	$10^4 M_n^c$	PDI ^c
99 : 1	0.85	1.62	1.78	1.86	1.71
95 : 5	0.92	1.87	6.05	1.90	1.61
90 : 10	0.86	1.89	10.95	2.20	1.63
85 : 15	0.96	2.25	15.98	2.67	1.78
80 : 20	0.83	2.08	21.85	2.31	1.67

^a The conversion and the mole fraction of OEGMA in the copolymer (x_{OEGMA}) are calculated by ¹H NMR. ^b $M_{\text{H-NMR}}$ represents the number-average molecular weight of the P(MEO₂MA-co-OEGMA) random copolymer which is calculated by ¹H NMR. $M_{\text{H-NMR}} = \text{Conversion} \times (500 \times n[\text{OEGMA}] + 188.22 \times n[\text{MEO}_2\text{MA}])$.

^c The number-average molecular weight (M_n) and the polydispersity index (PDI) of the P(MEO₂MA-co-OEGMA) random copolymer are measured by gel permeation chromatography (GPC) in tetrahydrofuran (THF).

的生成, 这可能是造成聚合物分子量分布较宽的主要原因. 研究表明, 使用CuBr作为催化剂合成的OEGMA基共聚物的PDI通常较高, 介于1.5–1.8之间, 且这种分子量分布对该无规共聚物的相转变行为为无显著影响.²⁴

3.2 无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)在水溶液中的温度响应性聚集行为

温度响应型聚合物发生相转变行为的根源就是在转变温度前后水溶液体系中聚合物形成的聚集体尺寸发生显著改变. 我们考察了温度对聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)水溶液中聚集体水力学半径的影响. 图3给出了一系列单体摩尔比例不同的聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)水溶液(浓度为1 g·L⁻¹)中聚集体粒径的流体动力学半径(R_h)随温度的变化曲线. 从图中可以看出, 对于目前研究的所有聚合物体系而言, 随着温度的增加, 体系中聚集体的粒径无显著变化, 而当达到某一温度时聚集体的粒径急剧增大(结果列于表2), 体系由澄清透明变为浑浊状态, 即发生了明显的相分离现象. 聚集体粒径发生突变对应的温度即为聚合物的LCST. 相转变现象的产生主要归因于温度的提高能够破坏聚合物与水分子之间的有序结构, 当温度足够高(超过聚合物的LCST)时, 聚合物分子间的疏水作用占主导地位, 整个分子表现为疏水性, 聚合物分子迅速聚集在一起, 使得聚集体的粒径急剧增大.²⁷

由图3可知, 对于目前研究的这一系列无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)而言, 随着聚合物中OEGMA含量的增加, 聚合物的相转变温度呈明显的上升趋势. 这是因为OEGMA含量的增加提高了聚合物中亲水性侧链中醚氧键的含量, 进而提高了聚合物侧链的亲水性能. 显然, 聚合物亲水性能的提高导致其与周围的水分子形成更多的氢键, 而要

破坏这些氢键, 使共聚物与水分子之间的相互作用减弱, 侧链间的疏水作用增强并在水溶液中进行相转变行为, 则需要进一步提高温度来获得更多的能量. 这是聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的LCST随

图3 1 g·L⁻¹ P(MEO₂MA-co-OEGMA)在水溶液中的粒径的流体动力学半径(R_h)随温度的变化曲线

Fig.3 Plots of hydrodynamic radius (R_h) as a function of temperature in the aqueous solutions of the P(MEO₂MA-co-OEGMA) copolymer

$$C_{\text{P(MEO}_2\text{MA-co-OEGMA)}} = 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$$

表2 不同投料比下1 g·L⁻¹ P(MEO₂MA-co-OEGMA)在水溶液中相转变情况

Table 2 Phase transition of the P(MEO₂MA-co-OEGMA) copolymers with different feed ratios in the aqueous solutions

$n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}]$	LCST/°C	R_h^a/nm
99 : 1	26	300
95 : 5	32	600
90 : 10	38	986
85 : 15	46	750
80 : 20	50	1500

^a The hydrodynamic radius of the P(MEO₂MA-co-OEGMA) copolymer is measured above lower critical solution temperature (LCST) by dynamic light scattering (DLS). $C_{\text{P(MEO}_2\text{MA-co-OEGMA)}} = 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$

分子中OEGMA含量的增加而提高的本质所在.²⁸

此外, 我们发现, 随着共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)中OEGMA含量的提高, 达到相转变温度后体系中聚集体的粒径大致呈增加的趋势. 显而易见, 随着聚合物中OEGMA含量的提高, 聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)中亲水性链段增多, 形成的聚集体要有足够大的表面积与水接触形成热力学稳定的体系, 胶束尺寸的增加是系统达到平衡而采取的一种“自我调整”. 然而, 当单体摩尔比例 $n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}]$ 达到85 : 15时却出现了反常情况, 聚集体的粒径有所降低. 这可能是因为温度的变化能引起聚合物分子链内和链间相互作用的竞争, 致使在聚合物体系中产生两种不同的结构重排. 接近相转变温度时, 水逐渐变成不良溶剂, 亲水链段更长的P(MEO₂MA-co-OEGMA)共聚物链内部发生坍塌, 到达相转变温度后, 链内部的坍塌和分子链之间的聚集同时出现, 两种作用综合作用导致聚集体稳定时的尺寸较小; 而聚合物链段较短时, 整体链尺寸可以忽略, 链之间的聚集非常迅速, 致使链内部的坍塌作用可以忽略,²⁹ 形成较大聚集体, 也说明在相转变过程中聚合物链之间的交联占主导地位.³⁰

液体¹H NMR对环境的变化非常敏感, 可以用来研究聚合物聚集情况. 为了进一步明确上述 $n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}]$ 为85 : 15时聚集体粒径出现的异常情况, 我们对不同温度下聚合物P(MEO₂MA₉₀-co-OEGMA₁₀)和P(MEO₂MA₈₅-co-OEGMA₁₅)的¹H NMR谱图(见图4)进行了对比研究.

由图4(a)可知, 随着温度的升高, 聚合物P(MEO₂MA₉₀-co-OEGMA₁₀)各个峰的信号强度基本一致并没有明显的减弱. 这说明此时聚合物的链相互交联而形成疏松的聚集体, 链中氢质子的振动并没有受到限制, 在核磁共振中仍能有较强的信号出现, 这种疏松结合可使得聚集体的尺寸较大. 然而, 聚合物P(MEO₂MA₈₅-co-OEGMA₁₅)的聚集行为却完全不同, 见图4(b). 随着温度的提高, 各个峰的信号都发生了明显的减弱, 这说明在升温过程中P(MEO₂MA₈₅-co-OEGMA₁₅)分子内部的链段发生坍塌, 使得其质子信号被屏蔽, 体系中形成了以坍塌链段聚集为主的聚集体. 这种聚集体中分子间结合更为紧密, 聚集体尺寸较小.

采用浊度测试研究聚合物水溶液的温度响应性聚集行为, 可以使我们在一个很窄的温度区间清楚地观察这种聚集行为, 并以此来确定共聚物升温过程从溶解到不溶解发生相转变的聚集温度(浊点)和冷却过程的再溶解温度(澄清点). 研究发现, 聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的紫外吸收峰在220 nm处, 因此, 我们选择远离其紫外吸收峰的500 nm处的透射率, 研究其随温度的变化. 图5给出了一系列单体摩尔比例(即 $n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}]$)不同的 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ P(MEO₂MA-co-OEGMA)水溶液在500 nm处紫外-可见透射率随温度的变化曲线. 可以发现, P(MEO₂MA-co-OEGMA)水溶液在发生相转变时溶液的透射率从100%迅速下降到0%附近, 这是由于温度达到无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)的LCST以上相转变发生时, 聚合物亲水链上的醚氧键

图4 (a) P(MEO₂MA₉₀-co-OEGMA₁₀)和(b) P(MEO₂MA₈₅-co-OEGMA₁₅)溶液在D₂O中随温度变化的核磁共振氢谱(¹H NMR)图

Fig.4 Temperature dependence of proton nuclear magnetic resonance (¹H NMR) spectroscopy of the (a) P(MEO₂MA₉₀-co-OEGMA₁₀) and (b) P(MEO₂MA₈₅-co-OEGMA₁₅) solutions in D₂O

图5 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$ 水溶液的紫外-可见透射光谱的透射率随温度的变化曲线

Fig.5 Plots of transmittance of UV-Vis transmission spectra as a function of temperature in the aqueous solutions of $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$

solid lines: heating cycles; dotted lines: cooling cycles;
 $c_{\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})} = 1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$

与水形成的氢键发生断裂, 聚合物之间的疏水作用增强, 聚合物微团聚集到一起形成大粒径的聚集体, 溶液的浊度迅速增加, 聚合物发生了由“溶”到“不溶”的转变. 与此同时我们发现, 溶液由低温升到高温以及由高温降至低温的过程中, 溶液的紫外-可见透射率随温度的变化曲线基本重合, 无明显的滞后现象发生, 说明该聚合物具有良好的温敏可逆性.³¹ 此外, 根据溶液的紫外-可见透射率随温度变化曲线所得的单体摩尔比例不同的聚合物 $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$ 的相转变温度与DLS测量的结果基本一致.

利用负染色技术结合透射电子显微镜(TEM)可

以直接获得无规共聚物 $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$ 在水溶液中相转变前后微观形态的变化. 图6给出了相转变发生前后 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$ 在水溶液中自组装体的TEM照片. 由图6(a)可知, 发生相转变之前(25°C), 各聚合物的形态基本一致, 在溶液中均为粒径 $3\text{--}7 \text{ nm}$ 的类球形聚合物粒子, 此时溶液中聚合物主要以分子形式存在. 显然, 对于无规共聚物 $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$ 而言, 由于其具有链段分布弥散的特性, 其自组装体不能形成如嵌段共聚物那种疏水内核和亲水外壳界面清晰的、规整的核壳结构. 疏水主链与亲水尾链间的相互“渗透”导致该聚合物形成的自组装体的微观结构为多个疏水主链富集的疏水微区和亲水尾链富集的亲水微区共存, 且其疏水微区与亲水微区不会存在明显界限, 而是“不规则模糊分布”. 由图6(b)可知, 当温度高于各聚合物的LCST, 即发生相转变之后(60°C), 体系中聚合物发生聚集, 形成聚集体的粒径范围达到 $200\text{--}1200 \text{ nm}$. 随着分子中OEGMA所占摩尔比例的增加, 聚集体的粒径基本呈增大趋势, 这与DLS所得结果一致. 显然, 这是温度升高, 聚合物与水之间的氢键断裂, 疏水作用增强, 聚合物粒子进一步聚集、融合的结果. 同样, 对于上述 $n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}]$ 为 $85 : 15$ 时聚集体粒径出现的异常情况在TEM观测结果中也得到了进一步证实. 由负染色照片我们也可以发现, 较大聚集体周围仍然存在诸多的聚合物小球, 这可能是由于在样品负染的过程中实验误差(温度)造成的较大聚集体的解离, 这也从另一方面证实了无规共聚物

图6 水溶液中 $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$ 自组装体的TEM图

Fig.6 TEM images of the $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ $\text{P}(\text{MEO}_2\text{MA-co-OEGMA})$ assemblies in the aqueous solutions

(a) 25°C ; (b) 60°C , from left to right for $n[\text{MEO}_2\text{MA}] : n[\text{OEGMA}]$: 99 : 1, 95 : 5, 90 : 10, 85 : 15, 80 : 20

图7 无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)在水溶液中温度响应性聚集过程示意图

Fig.7 Schematic illustration of thermal induced aggregation process for the P(MEO₂MA-co-OEGMA) random copolymer in the aqueous solutions

P(MEO₂MA-co-OEGMA)的温度响应性聚集行为具有良好的可逆性。

对于大多数在水溶液中表现出温度响应性行为的聚合物大分子而言,其温度响应性行为通常同该聚合物与水分子之间有利和不利的相互作用间的微妙平衡有关。例如常见的温敏性聚合物PNIPAM,其温度响应性行为就是亲水的酰胺基团与水分子间可形成稳定的氢键作用与烷基链骨架或异丙基取代基疏水作用之间相互竞争的结果。¹¹当温度低于LCST时,PNIPAM上的酰胺基团亲水,与水分子间形成氢键使PNIPAM具有良好的亲水性而溶于水;当温度高于LCST时,PNIPAM与水分子间氢键被破坏,酰胺基团上异丙基的疏水作用占优势,PNIPAM表现为疏水性。事实上,大多数聚醚类的聚合物中聚(乙二醇)上的醚氧键和水中的氢之间形成氢键被认为是水溶液中形成该不同寻常的溶解度的关键因素之一。^{11,32-34}对于无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)与周围的水分子之间氢键作用的存在也是其在室温下溶于水的驱动力,聚合物分子与水分子之间的氢键作用与其分子本身的疏水作用之间保持一种微妙的动态平衡,一旦这种平衡被打破,系统内部将会自发地进行“自我调整”,达到一种新的热力学平衡状态。结合上述分析结果,我们给出了无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)在水溶液中发生温度响应行为的可能机制,如图7所示。

3.3 产物的组成与LCST关系的建立

均相聚合物PMEO₂MA和POEGMA在水溶液中的浊点分别为24和90 °C。^{8,35,36}我们的研究表明,无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)在水溶液中的LCST介于上述所提及的温度范围之内(24–90 °C)。且其LCST随着共聚物中OEGMA所占摩尔比例的增加而上升。图8给出了实验获得的共聚物水溶液的LCST与共聚物中OEGMA所占摩尔比例(即OEGMA的摩尔分数 x_{OEGMA})的关系。不难看出,在实验研究的范围内(单体聚合度之和为100; $0 < x_{\text{OEGMA}} < 0.2$),共聚物水溶液的LCST与共聚物中OEGMA所

图8 P(MEO₂MA-co-OEGMA)共聚物的LCST关于OEGMA摩尔分数(x_{OEGMA})的标准曲线

Fig.8 Standard curve of the measured lower critical solution temperature (LCST) as a function of mole fraction of OEGMA (x_{OEGMA}) for P(MEO₂MA-co-OEGMA) copolymers

An overall average degree of polymerization is 100; $0 < x_{\text{OEGMA}} < 0.2$

占的摩尔比例呈简单的线性关系(方程(1)).

$$\text{LCST} = 25.25 + 129x_{\text{OEGMA}} \quad (1)$$

从方程(1)中可以发现, 假设在无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)中具有100个单体, 那么每增加一个OEGMA单体, 该共聚物在水溶液中的LCST将增加1.29 °C. 可见, 适当调整聚合物P(MEO₂MA-co-OEGMA)分子中单体摩尔比例(即在制备该共聚物时适当地改变OEGMA的投料量), 即可获得具有所需LCST的温度响应性聚合物. 这对于今后该类聚合物的合成具有重要的指导意义.

4 结 论

利用ATRP的方法, 由单体MEO₂MA和OEGMA ($M_n = 500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$)合成了一系列单体摩尔比例不同的温度响应型无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA). 采用DLS和紫外光谱考察了聚合物在水溶液中的相转变行为, 获得了该系列聚合物在水溶液中的LCST及其变化规律. 通过TEM观察了其自组装体的形貌, 探讨其在水溶液中发生相转变行为的机制. 结果表明, 该聚合物具有典型的温度响应行为, 无规共聚物P(MEO₂MA-co-OEGMA)与水分子之间氢键作用的存在是其溶于水的驱动力, 聚合物分子与水分子之间的氢键作用与其分子本身的疏水作用之间保持一种微妙的动态平衡. 温度升高, 这种平衡逐渐被打破, 聚合物分子与水分子之间的氢键相互作用减弱, 侧链疏水作用增强, 系统内部自发地进行“自我调整”, 达到一种新的热力学平衡状态, 即聚合物在水溶液中进一步聚集, 发生相转变. 该温度响应性聚集行为具有良好的可逆性. 研究结果也显示, 该聚合物的LCST与聚合物中单体OEGMA所占的摩尔比例呈明显的线性关系, 可以通过改变两个单体的摩尔配比实现对其LCST的调控. 该研究结果不但可以为OEGMA基温度响应型聚合物的合成及其在水溶液中发生相转变行为机制的深入理解提供基础信息, 而且对该类温敏型聚合物在药物运载及组织工程等生物医药领域的应用有着重要的意义.

References

- (1) Gil, E. S.; Hudson S. M. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 1173. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2004.08.003
- (2) Dai, S.; Ravi P.; Tam K. C. *Soft Matter* **2009**, *5*, 2513. doi: 10.1039/6820044k
- (3) Schmaljohann, D. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2006**, *58*, 1655. doi: 10.1016/j.addr.2006.09.020
- (4) He, C. L.; Kim, S. W.; Lee, D. S. *J. Controlled Release* **2008**, *127*, 189. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.01.005
- (5) Cunliffe, D.; de las Heras Alarcon, C.; Peters, V. S. J. R.; Alexander, C. *Langmuir* **2003**, *19*, 2888. doi: 10.1021/la026358l
- (6) Cheng, Y.; Xia, M.; Meng, Z.; Wu, Y.; Ren, H.; Jiang, Y.; Liu, Y.; Zhou, Z.; Jiang, X.; Zhu, M. *Acta Polym. Sin.* **2014**, *10*, 1342. doi: 10.1007/s00396-014-3262-4
- (7) Ward, M. A.; Georgiou, T. K. *Polymers* **2011**, *3*, 1215. doi: 10.3390/polym3031215
- (8) Kitano, H.; Hirabayashi, T.; Gemmei-Ide, M.; Kyogoku, M. *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 1651. doi: 10.1002/macp.20040013s
- (9) Ward, M. A.; Georgiou, T. K. *Soft Matter* **2012**, *8*, 2737. doi: 10.1039/c2sm06743a
- (10) Watson, B. M.; Kasper, F. K.; Engel, P. S.; Mikos, A. G. *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 1788. doi: 10.1021/bm500175e
- (11) Schild, H. G. *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 163. doi: 10.1016/0079-6700(92)90023-R
- (12) Feng, Q.; Li, F.; Yan, Q. Z.; Zhu, Y. C.; Ge, C. C. *Colloid Polym. Sci.* **2010**, *288*, 915. doi: 10.1007/s00396-010-2224-8
- (13) Wang, X.; Wu, C. *Macromolecules* **1999**, *32*, 4299. doi: 10.1021/ma9902450
- (14) Cheng, H.; Shen, L.; Wu, C. *Macromolecules* **2006**, *39*, 2325. doi: 10.1021/ma052561m
- (15) Kujawa, P.; Segui, F.; Shaban, S.; Diab, C.; Okada, Y.; Tanaka, F.; Winnik, F. M. *Macromolecules* **2006**, *39*, 341. doi: 10.1021/ma051876z
- (16) Xia, Y.; Burke, N. A. D.; Stover, H. D. H. *Macromolecules* **2006**, *39*, 2275. doi: 10.1021/ma0519617
- (17) Lutz J. F. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 3459. doi: 10.1002/pola.22706
- (18) Prime, K. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10714. doi: 10.1021/ja00076a032
- (19) Stolnik, S.; Illum, L.; Davis, S. S. *Adv. Drug Del. Rev.* **1995**, *16*, 195. doi: 10.1016/0169-409X(95)00025-3
- (20) Ishizone, T.; Seki, A.; Hagiwara, M.; Han, S.; Yokoyama, H.; Oyane, A.; Deffieux, A.; Carlotti, S. *Macromolecules* **2008**, *41*, 2963. doi: 10.1021/ma702828n
- (21) Das, S.; Samanta, S.; Chatterjee, D. P.; Nandi, A. K. *J. Polym. Sci. A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 1417. doi: 10.1002/pola.26514
- (22) Dong, H.; Matyjaszewski K. *Macromolecules* **2010**, *43*, 4623. doi: 10.1021/ma100570s
- (23) Li, Q. S.; Liu, Y.; Ji, S.; Zhou, Z.; Li, Q. *Colloid Polym. Sci.* **2014**, *292*, 2993. doi: 10.1007/s00396-014-3262-4
- (24) Lutz, J. F.; Hoth, A. *Macromolecules* **2006**, *39*, 893. doi: 10.1021/ma0517042
- (25) Matyjaszewski, K.; Davis, T. P. *Handbook of Radical Polymerization*; John Wiley & Sons. Inc.: Hoboken, NJ, 2003; pp 895–900.

- (26) Wang, X.S.; Armes, S. P. *Macromolecules* **2000**, *33*, 6640. doi: 10.1021/ma000671h
- (27) Lutz, J. F.; Weichenhan, K.; Akdemir, Ö.; Hoth, A. *Macromolecules* **2007**, *40*, 2503. doi: 10.1021/ma062925q
- (28) Ji, W. X. *Fine and Specialty Chemicals* **2010**, *18* (8), 58. [计文希. 精细与专用化学品, **2010**, *18* (8), 58.]
- (29) Qiu, X. P.; Kwan, C. M. S.; Wu, C. *Macromolecules* **1997**, *30*, 6090. doi: 10.1021/ma970484s
- (30) Taha, M.; Gupta, B. S.; Khoiroh, I.; Lee, M. J. *Macromolecules* **2011**, *44*, 8575. doi: 10.1021/ma201790c
- (31) Bhargava, P.; Tu, Y. F.; Zheng, J. X.; Xiong, H. M.; Quirk, R. P.; Cheng, S. Z. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1113. doi: 10.1021/ja0653019
- (32) Israelachvili. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1997**, *94*, 8378. doi: 10.1073/pnas.94.16.8378
- (33) Begum, R.; Matsuura, H. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, *93*, 3839. doi: 10.1039/a703436i
- (34) Tasaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8459. doi: 10.1021/ja951005c
- (35) Han, S.; Hagiwara, M.; Ishizone, T. *Macromolecules* **2003**, *36*, 8312. doi: 10.1021/ma0347971
- (36) Mertoglu, M.; Garnier, S.; Laschewsky, A.; Skrabania, K.; Storsberg, J. *Polymer* **2005**, *46*, 7726. doi: 10.1016/j.polymer.2005.03.101