

分类号 Q62

UDC

密级

编号 S978004404

中国科学院
硕士学位论文

新型热敏功能性共聚物的合成及
荧光探针法对其行为的研究

李 俊

指导老师: 吴世康 研究员

中国科学院感光化学研究所

申请学位类别: 理 学 硕 士 学科专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2000 年 7 月 7 日 论文答辩日期: 2000 年 7 月

学位授予单位: 中国科学院感光化学研究所

答辩委员会主席:



080463

目 录

中文摘要-----	1
英文摘要-----	3
第一章 序言-----	5
第一节 引言-----	5
第二节 主要研究方法-----	5
第三节 相转变过程的机理研究-----	9
第四节 聚异丙基丙烯酰胺类高分子的应用-----	17
参考文献-----	22
第二章 新型热敏性高分子的合成与利用荧光探针法对其相转变行为的研究----	25
第一节 引言-----	25
第二节 实验部分-----	26
第三节 结果与讨论-----	33
第四节 结论-----	42
参考文献-----	43
第三章 用荧光探针法研究某些热敏性高分子在水溶液中的胶粒结构-----	44
第一节 引言-----	44
第二节 自由探针进入高聚物胶粒扩散过程的测定方法-----	44
第三节 探针分子扩散进入热敏高分子胶粒的活化能测定-----	47
第四节 结论-----	49
参考文献-----	50
发表文章-----	51
致谢-----	52

新型热敏功能性高聚物的合成及 荧光探针法对其行为的研究

李俊

(专业: 有机化学)

指导老师: 吴世康研究员

摘 要

聚 N-异丙基丙烯酰胺是一类水溶性高分子。它的水溶液在一个特定温度[最低临界溶液温度(LCST), 32°C]下会发生热可逆的相转变。当温度在 LCST 值以下时, 聚 N-异丙基丙烯酰胺是以一种自由线团式的构象形式存在, 随着温度的升高, 高分子链上酰胺侧基和水形成的氢键结构破坏, 在这个过程中, 水分子被排出高分子链, 此时高分子链上的憎水基团发生聚集, 使高分子收缩。当达到了最低溶液临界温度(LCST)时, 高分子就沉淀出来, 溶液发生相变。根据这个机理, 如在聚 N-异丙基丙烯酰胺链上引入亲水基团, 就可提高共聚物水溶液的最低溶液临界温度。从而使之能满足某些实际应用的需要, 如在药物的智能控制释放体系中, 需要高分子有 37°C 或更高的相转变温度时。

本工作用自由基聚合法合成了一系列聚 N-异丙基丙烯酰胺-co-丙烯酰胺高分子, 并利用荧光探针的方法研究了其在水溶液中的性质。结果表明, 共聚物中丙烯酰胺的含量越大, 最低溶液临界温度就越高, 两者呈线性关系。这可以作为设计和合成这类不同转变温度高分子的依据。

采用了两种荧光探针的研究方法(探针共聚法和混入法), 比较所得的不同结果, 能够较细致的了解共聚物水溶液的相转变过程。

合成并研究了一系列的聚(N-异丙基-甲基丙烯酰胺-co-丙烯酰胺)高分子化合物, 它们具有比相应的聚(N-异丙基丙烯酰胺-co-丙烯酰胺)更高的最低溶液临界温度。通过对两种共聚物光谱的比较分析, 得出了在 LCST 温度以下时该类高分子在水溶液中的构象对其最低溶液临界温度及相转变过程具有较大影响的结论。这对我们解释在聚 N-异丙基丙烯酰胺分子链上引入疏水甲基反而导致 LCST 值升高的原因有较大的帮助。

为了更好得了解高分子相变形成的胶粒结构, 实验测量并计算了探针分子扩散进入胶粒的活化能。结果表明, 共聚物中丙烯酰胺的含量越高, 则相转变后形成的胶粒结构就越为疏松。

关键词: 水溶性高分子, N-异丙基丙烯酰胺共聚物, 最低溶液临界温度

Synthesis of a novel thermo-sensitive polymer and the behavior study by fluorescence probe

Li Jun (Major in Organic Chemistry)

Directed by Professor Wu Shikang

ABSTRACT

Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) is a kind of water soluble polymers. It exhibits a thermo-reversible phase transition phenomenon in aqueous solution. The solved amphiphilic polymer is in the form of coil conformation at low temperature. With the raise of temperature, the hydrogen bonds between amide groups and water are gradually destroyed. In this process, the hydrophobic parts of the polymer aggregate together as water are expelled from the polymer region. When the temperature raises to a certain point (32°C), which is normally called lower critical solution temperature (LCST), the polymer chain shrinks to a globule conformation and precipitates from solution. According to the mechanism, the LCST of the PNIPAM solution is expected to enhance with the introduction of hydrophilic monomers in polymer chain. This is critically important especially in the application to the intellectual thermo-controlled drug delivery system, in which the transition temperature of the polymer is expected to be 37°C or higher.

In this work, a series of poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) were synthesized by radical polymerization and their properties were studied with fluorescent probe in aqueous solution. The results exhibit that the more the AAm, the higher the LCST obtained. Two different fluorescent methods, probe polymerized in

polymer chain and probe mixed in solution, were studied in this work. With the two methods, people can obtain more detailed information about the phase transition process.

A series of poly(N-isopropyl-methylacrylamide-co-acrylamide) were also studied. Compared with the P(NIPAM-co-AAm), the P(NIPMAM-co-AAm) have higher LCST values. According to the analysis of their fluorescence spectra, it seems that the conformation of the polymer at temperature below LCST plays an important role for the structure of aggregate formed after The LCST arrived.

To well understand the structures of the compact conformation of the polymers, the activation energies of the diffusion of probe from solution into polymer phase were measured and calculated. The results reveal that the more AAm in the copolymer, the looser of the globule structure formed.

Key words: water soluble polymer, N-isopropylacrylamide copolymer, lower critical solution temperature.

第一章 序言

第一节 引言

近年来, 一类具有温敏性质的水溶性高分子引起了人们广泛的注意。这一类高分子在水溶液中与其他的高分子相比有着完全不同的行为。当温度上升到一定程度, 这类高分子会发生收缩, 并导致溶液相变。这个转变温度通常称为最低临界溶液温度 LCST(lower critical solution temperature)。在 LCST 以下, 这类高分子在水溶液中, 被水分子包围, 高分子呈现为伸展的线团(coil)状构象; 而在 LCST 之上, 高分子发生收缩, 变为紧密的胶粒(globule)结构, 并导致发生相分离。这类高分子包括聚异丙基丙烯酰胺[Poly (N-isopropyl acrylamide)] (PNIPAM), 聚乙烯基甲醚[Poly (vinyl methyl ether)], 聚环氧乙烷[Poly (ethylene oxide)]等。近年来, PNIPAM 类的高分子水溶液相变问题得到了理论上和应用上的广泛研究^[1-4], 主要是因为它具有以下特性:

1. 其水溶液性质会随温度升高引起相分离而改变;
2. 相变温度在 32°C 左右, 利于在生物学上应用和操作;
3. 相转变温度范围窄、相转变可逆, 可以作为重复使用的热“开关”;
4. 易于和其它单体共聚合, 形成新的温度敏感高聚物。

第二节 主要研究方法

研究 PNIPAM 类高分子溶液相变的方法很多, 主要有紫外-可见光谱法, 示

差扫描量热法，光散射法，荧光光谱法等。通过这些方法测定高分子水溶液的相变温度以及研究其相变过程。

2.1 紫外-可见光谱法

由于高分子在水溶液发生相转变时，高分子链段会发生聚集，溶液的外观表现为：从透明逐渐变成浑浊^[5]，因此相转变点也就是溶液的云点(cloud point)。根据这个现象，测定溶液的透光率(或者浊度)随温度的变化，就可以确定高分子溶液的相转变温度 LCST。这个方法比较简便，已被广泛的用作为 LCST 测定的常用方法^[6-9]。但是，利用该法测定得到的相转变温度 LCST 会随实验时条件的变化如高分子溶液的浓度，透过光波的波长等的不同，而得到不同的数值。另外，用这种方法不能得到有关高分子溶液发生相变时细致的信息。所以，只能作为大致测定 LCST 的方法。

2.2 示差扫描量热法

Hekins 和 Guillet^[1]首次报道了聚异丙基丙烯酸酰胺水溶液相转变时的热效应可被测出的结果。于是，示差扫描量热法(DSC)就被普遍的用于溶液相转变的研究。紫外-可见光谱法测定 LCST 如上述受实验条件的影响较大，而示差扫描量热法则能直接而准确的反映出相转变的有关信息。不过，由于相转变的热效应比较小，因此要求测量仪器的灵敏度非常的高。一般说来，水溶液中的高分子浓度不影响测量得到的吸热峰的性质(大小，峰宽等)。但是值得注意的是，升温速率的不同会引起测量得到的吸热峰特征的改变，而由此确定的 LCST 值也会有所不同^[10]。

2.3 光散射法

利用光散射法可以观察到高分子在水溶液中的构象变化和某种聚集现象，可以测得聚集体尺寸变化等信息^[7]。对比前面两种方法，光散射法能够从高分子的形态变化的角度来研究具有线团-胶粒转变行为的高分子溶液的相变行为，这对研究这一转变过程的机制具有很大的作用。此方法能够很有效的应用于聚丙烯酰胺相转变机理的研究。

2.4 荧光探针法

荧光探针法是利用探针化合物分子在不同环境中具有不同的光谱和光物理特征，以及在相变过程发生时会引起体系环境特征的改变，因而就可利用观察体系光谱和发光行为的变化从分子水平上来检测研究某些体系在温度变化过程中的相变问题^[11]。

Breton^[12]首次将蔡基引入到 PNIPAM 溶液的相变研究中，即利用荧光探针法来研究高分子溶液的相变问题，随后，利用荧光探针法研究 PNIPAM 的相变问题日益增多。它涉及了多种探针化合物及不同的高分子体系。

荧光化合物之所以能用来研究不同体系在不同条件下发生的物理或化学变化过程以及不同体系的结构及物化特征，主要是与探针化合物所具有的光物理特性有关。其工作原理大致可以分为以下几个方面：

(1) 不同极性溶剂（环境）分子对探针化合物的弛豫效应可引起探针分子激发态的荧光峰值波长发生位移与荧光强度的变化。

大量的荧光探针化合物具有分子内电荷转移特征^[13-15]。这类化合物在光的激发下可诱导分子内电荷转移使分子极化，从而引起其周围溶剂分子的重新排布。这一过程所需能量大小和溶剂分子在基态条件下与探针分子相互作用的程度有关，相互作用越大，重新排布所需能量越大，因而使荧光的峰值波长移向长波。因此可以看出，如果将探针分子化合物在不同极性溶剂中峰值波长

的位置进行测定并以此作为标准，就可测出探针所在环境的极性大小。探针分子溶液的荧光光谱因溶剂极性而改变的现象被称为溶致变色效应 (solvatochromism)。

(2) 基于溶剂极性可影响 $n \pi^*$ 和 $\pi \pi^*$ 态的能级位置，进而影响探针化合物的发光强度和发光峰值波长。

杂环及带有羰基类的有机化合物分子存在相互靠近的最低激发 ($n \pi^*$) 和 ($\pi \pi^*$) 能级是一种常见的现象。这种能级相互靠拢的现象称之为能级的邻近效应 (proximity effect)。由于电子跃迁的性质，溶剂极性对 $\pi \pi^*$ 激发态的影响要比对 $n \pi^*$ 态敏感的多。因此当在非极性溶剂中，如原来的 $n \pi^*$ 和 $\pi \pi^*$ 能级处于相邻位置，则当溶剂极性增大时就会引起能级的分离，即使原来处于相邻位置而互相影响导致能量耗损的状态变为减小能耗的分离态从而使体系的发光强度有所增大，而且峰值波长的红移程度也依赖于溶剂极性的大小。这种现象被称为溶致动力学行为。黄酮及香豆素类化合物都具有这种特性。

(3) 具有扭曲的分子内电荷转移态 (TICT) 的给体-受体分子探针化合物。

不少分子内电子给体 (D) 和受体 (A) 基团间相互作用正交形成所谓的具有 D 和 A 的 TICT 构象的激发态。这类化合物具有一个共同的特点：它们在非极性溶剂中仅有短波处一个较宽的单峰，而在极性溶剂中则可观察到双重荧光，并发现其长波长发光峰值波数和溶剂极性参数 $E_T(30)$ 间存在线性关系^[16]。一般认为，这类化合物在极性溶剂中出现的双发光峰分别归属于不同的构象的两个激发态，短波长的峰属于平面构象激发态，而长波长峰则应为扭曲的分子内电荷转移态。

(4) 以荧光振动精细结构随溶剂极性而变的 Ham 效应为基础的探针化合物。

一些稠环类芳香化合物如芘、蒽等，其溶液在室温下表现出良好分辨的荧光光谱^[17,18]。它们的不同振动带可以清晰的加以区分，并在特定位置可对它们

在不同溶剂中的发射强度进行定量测定。由于所用溶剂性质的不同，可以在无大的光谱位移发生的条件下观察到不同振动带强度有较大变化，这一现象成为 Ham 效应的基础。芘在室温下的荧光光谱可观察到 I ~ V 的 5 个振动带，其中带 III（在 382.9nm）在非极性溶剂中是较强的，并且其强度在不同的条件下变化较大；而带 I 与带 III 的强度比就可以作为测定环境极性的一个重要指标。

第三节 相转变过程的机理研究

在有机溶剂中，聚异丙基丙烯酰胺表现为自由的线团结构，在甲醇和四氢呋喃溶液中可以用 Mark-Houwink 常数=0.65 来描述^[21]。在水溶液中，由于水分子和高分子侧基的-CONH-作用形成氢键，对高分子起到了稳定作用，因此高分子的构象更加伸展^[22]。氢键的作用导致高分子链的周围存在着--高度有序的水分子层。Schild et al.^[23] 用微量热法研究了高分子的相转变过程，发现聚异丙基丙烯酰胺（PNIPAM），聚乙烯基甲醚（PVME），聚乙二醇（PPG），羟丙基纤维素（HPC）等在发生相转变时的热效应大约是 1 个氢键/重复单元，这和理论计算的不考虑高分子骨架的相变热效应符合，证明了氢键在这类高分子相转变中的作用。从热力学观点来看，高分子和水之间氢键的形成，有利于混合焓而不利于混合熵，混合焓成为过程的主导。随着溶液温度的升高，热力学函数的相对大小发生了改变：熵函数成为主导，由此发生体系的相转变。热力学函数的改变宏观上引起了高分子的相分离，而在分子水平上，则是高分子链从伸展的线团结构收缩为紧密的胶粒结构。

3.1 聚异丙基丙烯酰胺的热可逆性

聚异丙基丙烯酰胺的相转变温度范围很窄^[24]，表明该高分子具有很高的

温度敏感性。与别的有低临界溶液温度的高分子比较起来，聚异丙基丙烯酰胺具备很好的热可逆性，如图 1-1 所示，聚异丙基丙烯酰胺在温度上升到 LCST

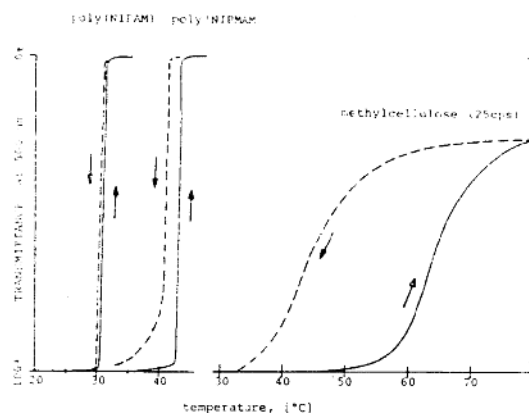


图 1-1 聚(N-异丙基丙烯酰胺)水溶液相转变的热可逆性

以上后，降低温度，它的相转变温度仍然是在 32°C 附近，而另外两种高分子在溶液冷却过程中则存在很明显的相转变迟滞现象。

3.2 影响聚异丙基丙烯酰胺类高分子 LCST 的因素

3.2.1 分子量对聚异丙基丙烯酰胺的 LCST 的影响

如图 1-2 所示，聚异丙基丙烯酰胺的分子量从 50,000 到 8,400,000 的范围内，没有发现其相转变温度有明显的变化，表明高分子的 LCST 基本不受到分子量变化的影响^[24]。而当分子量比较小的时候，高分子的 LCST 值会随分子量变化而变化^[25]。

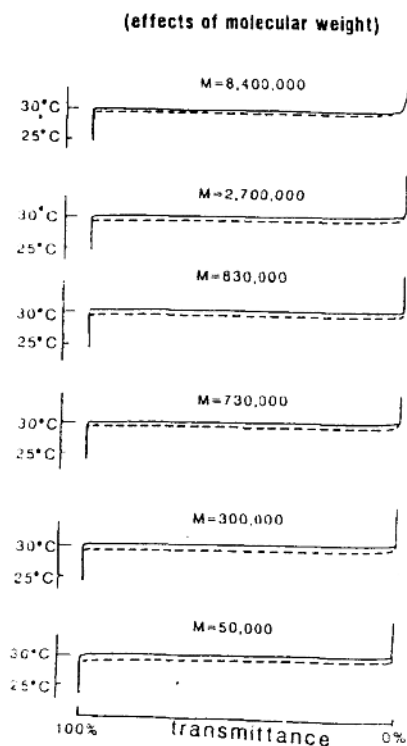


图 1-2 PNIPAM 的分子量对其水溶液 LCST 的影响

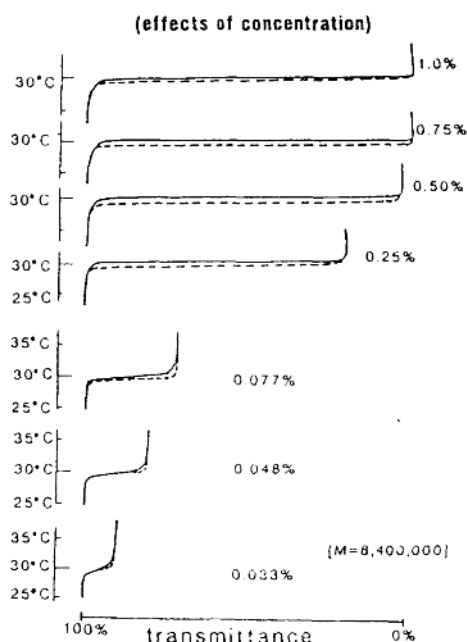


图 1-3 PNIPAM 的浓度对其水溶液 LCST 的影响

3.2.2 高分子水溶液浓度对聚异丙基丙烯酰胺相转变的影响

如图 1-3 所示，聚异丙基丙烯酰胺水溶液浓度在 0.033%到 1.0%（重量浓度）的范围内，没有发现相转变温度有明显的变化，说明高分子的 LCST 基本不受高分子水溶液浓度的影响^[24]。在非常稀的溶液浓度下，浓度效应还是有的。随高分子浓度的增加，LCST 也同时升高^[26]。

3.2.3 混合溶剂的作用

PNIPAM 溶于水时，存在着两种现象^[27-32]：

- (1) 由氢键而引起的水合作用，使水分子围绕着高分子的疏水部分形成了类似于笼状的结构。
- (2) 疏水相互作用。随着温度上升，围绕着疏水基团的水分子不断减少，提高了高分子间的疏水相互作用。这一现象和偶极-偶极，范德瓦尔斯力及静电作用力的温度效应恰恰相反。

实验表明，这个过程的相转变热应该比无疏水作用的相转变热要大^[33]。

根据水溶性高分子聚异丙基丙烯酸酰胺发生相转变的机制可以预测，在水中加入比水对聚异丙基丙烯酸酰胺更为优良的溶剂，将使其相变温度上升。可是实验结果表明，虽然 PNIPAM 能很好的溶解在 100% 的水溶液以及 100% 的甲醇溶液中，但是，在一定配比的水/甲醇溶液中却观察到了 co-nonsolvency 现象^[30,31]。用微量量热法研究表明，在这样的混合溶剂中，聚异丙基丙烯酸酰胺的相转变 ΔH 减小^[34]，这是因为在这一体系中高分子和水的相互作用减弱所造成的^[30,32]。

Hirotsu^[1,33,31] 和 Amiya^[35] 等也发现在聚异丙基丙烯酸酰胺的水溶液中加入醇会使其 LCST 值降低。

Yashitugu et al.^[36] 研究了 PNIPAM 凝胶的溶胀行为，发现 DMSO/H₂O 溶液体系随 DMSO 含量增加，有一个凝胶收缩排除溶剂而后溶剂分子又重新进入凝胶的现象。如图 1-4 所示。他们利用平均场理论对这个现象作了解释。他们的工作利用了计算凝胶渗透压的 Flory-Huggins 公式，并且引入了“消除温度”的概念。通过计算表明，随 DMSO 的变化，“消除温度”不是单调变化的。PNIPAM 在 100% 的 DMSO 和水中都溶胀，这说明溶剂分子和高分子的作用超过了高分子间的作用，而在 DMSO/H₂O 体系中，两种溶剂的作用使高分子间相互作用的能力增加，高分子

间的作用增强导致了高分子凝胶网络的收缩。

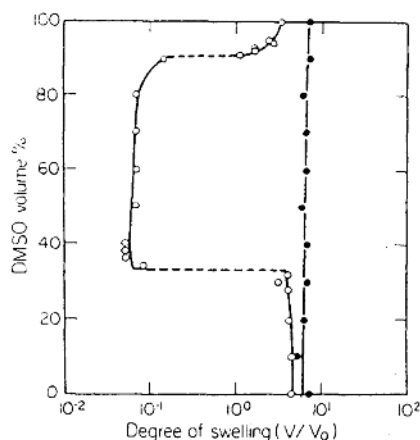


图 1-4 PNIPAM 凝胶在 DMSO/H₂O 中的溶胀行为
空心是 PNIPAM 凝胶，实心是 PAAm 凝胶

3.2.4 盐的作用

加入盐同样可改变体系的 LCST。Schild, Tirrell^[21]研究了聚异丙基丙烯酰胺的 LCST 随水分子排列有序和无序变化的影响 (Hofmeister 系列^[37]的效应)。他们的研究表明:

加入 kosmotropic 类盐 (如 Na₂SO₄, NaBr, NaCl 等) 是体系水结构的生成者^[37], 可以使高分子周围结合的有序水分子增多, 导致更多的氢键形成, 同时提高了体系内部的疏水相互作用。使得 LCST 升高。

加入 Chaotropic 类盐 (如 NaSCN, 脲素^[38]等) 则是体系水结构的破坏者, 它们的存在由于能和水分子很好的结合, 因而导致高分子周围结合的有序水分子的减少, 使氢键减少。与此同时也降低了体系内部的疏水相互作用。使 LCST 降低。

3.2.5 在分子链上接入亲水，疏水或带有荷电基团时对聚异丙基丙烯酸酰胺相转变温度的影响：

Herman et al.^[39]用示差扫描量热法(DSC)测定了引入亲水基团和带电荷基团的聚异丙基丙烯酸酰胺分子的热效应。结果表明，在聚异丙基丙烯酸酰胺链上引入亲水基团和带电荷基团后，将引起相转变时的热效应减小同时升高LCST。

一般说来，共聚单体的引入对改变聚异丙基丙烯酸酰胺水溶液 LCST 值的影响，有如下关系。

亲水单体的引入可提高聚异丙基丙烯酸酰胺水溶液的 LCST 值，而亲水单体中离子型单体有着比非离子型亲水单体更强的提高体系 LCST 值的能力，其序列如下：阴离子单体>阳离子单体>亲水单体。而疏水单体的加入则可使体系的 LCST 值降低。如图 1-5 所示：

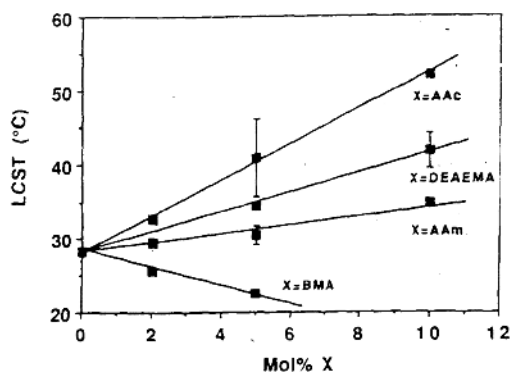


图 1-5 P(NIPAM-co-BMA-co-X)在 pH=7.4 的磷酸盐缓冲液中的 LCST, X: BMA-甲基丙烯酸丁基酯, AAm-丙烯酰胺, DEAEMA-甲基丙烯酸 N,N-二乙基氨基乙酯, AAC-丙烯酸

疏水单体的加入降低了聚电解质共聚物环境的介电常数从而导致聚电解质离解能力的降低^[40-45]。此外,随体系温度的升高而产生的去水合作用也可使聚电解质高分子链的解离能力降低,引起高分子疏水能力的增大。值得注意的是在引入到高分子链上能发生解离基团的数目必须保持在一确定的临界值(4mol%)以下,才可能观察到体系 LCST 的发生,因为随着离解基团百分含量的增大可使体系的水合程度大大增高,并使它的 LCST 值超过了水溶液的沸点,所以在加热测定的过程中就不能观察到相转变现象的出现。

实验表明,当体系中引入丙烯酰胺(AAm), 丙烯酸(AAc)或 N,N-二乙氨基乙基甲基丙烯酸酯(DEAEMA)进行共聚时,随共聚物水溶液的 LCST 值上升,相转变时的 ΔH 值减小,两者呈线性关系^[39],如图 1-6。这是因为在温度升高

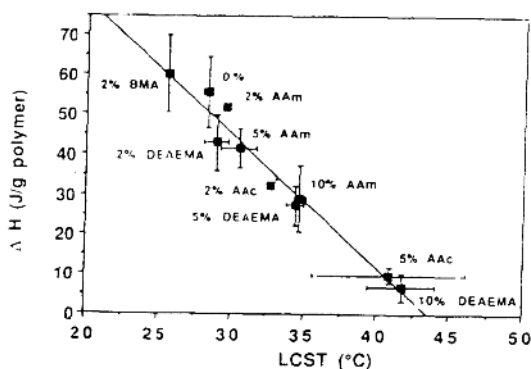


图 1-6 P(NIPAM-co-BMA-co-X)在 pH=7.4 的磷酸盐缓冲液中的 LCST 和 ΔH , X: BMA-甲基丙烯酸丁基酯, AAC-丙烯酸 DEAEMA-甲基丙烯酸 N,N-二乙氨基乙酯, AAm-丙烯酰胺

时使得高分子疏水基团附近的水分子不断排出,减少了相分离发生时所需的驱动力(水的排出减少了相变过程的熵增),同时也就减少了转变过程中的吸热