

基于反应性两嵌段共聚物的刺激响应性有机/无机杂化囊泡的制备及性能研究

毛保卫, 贾 明, 张 丽*, 曹少魁*

(郑州大学材料科学与工程学院, 郑州 450001)

摘要:采用 ATRP 法制备了结构明确的两亲性嵌段共聚物聚[甲基丙烯酸(*N,N*-二甲氨基)乙酯-*b*-甲基丙烯酸(3-(三甲氧基硅基))丙酯], 其在甲醇/水的混合溶液中自组装形成囊泡结构, 并通过甲基丙烯酸[3-(三甲氧基硅基)]丙酯链段中三甲氧基硅基的水解交联, 形成了稳定的共聚物囊泡结构。用光散射、SEM 和 TEM 对囊泡的结构进行了表征。所得共聚物囊泡粒子具有温度和 pH 双重响应性, 通过简单调控温度或 pH 值来实现囊泡粒子的溶解与沉淀收集, 可用于蛋白质等的分离与纯化。

关键词:甲基丙烯酸[3-(三甲氧基硅基)]丙酯; 甲基丙烯酸(*N,N*-二甲氨基)乙酯; 嵌段共聚物; 刺激响应性; 有机/无机杂化囊泡

引言

两亲性嵌段共聚物可在适当溶剂中自组装形成各种不同的聚集形态, 如胶束、棒、管、囊泡等, 在纳米材料和纳米制造领域表现出极大的发展潜力^[1~4]。其中, 聚合物囊泡结构由于其亚微米或纳米尺度的装载及释放性能, 可应用于化学、生物医药等许多领域, 因而备受关注^[5~7]。然而, 这种囊泡结构通常只能存在于混合溶剂中, 随着环境条件的改变, 聚合物囊泡结构会因聚合物链段聚集体的解离而破坏。为提高囊泡结构的稳定性, 可以在嵌段共聚物一个链段的重复单元上引入反应性基团, 通过后交联来稳定所形成的囊泡结构^[8~10]。如果在共聚物链段上引入烷氧基硅烷[如—Si(OCH₃)₃], 则可通过简单的水解缩聚交联, 得到形态尺寸稳定的有机/无机杂化囊泡^[11,12]。此外, 聚[甲基丙烯酸(*N,N*-二甲氨基)乙酯] (PDMAEMA) 具有双重的温度和 pH 响应性, 通常被用作嵌段共聚物的功能性链段。同时, PDMAEMA 具有弱碱性, 在水溶液中可以作为阳离子型聚电解质来有效吸附负电性分子, 可用于基因载体及药物缓释等方面^[13,14]。本文通过 ATRP 制备了两亲性嵌段共聚物聚[甲基丙烯酸(*N,N*-二甲氨基)乙酯-*b*-甲基丙烯酸(3-(三甲氧基硅基))丙酯][poly(DMAEMA-*b*-TMS)], 其在甲醇/水的混合溶液中自组装形成囊泡结构, 并通过甲基丙烯酸[3-(三甲氧基硅基)]丙酯(TMS)链段中—Si(OCH₃)₃基团的水解交联, 使共聚物囊泡结构得以稳定化。所得囊泡粒子具有温度和 pH 双重响应性, 表现出较低的最低临界溶解温度(LCST), 可以通过简单调控温度或 pH 值来实现囊泡粒子的溶解与沉淀收集。

1 实验部分

1.1 原料和试剂

TMS(99%, Fluka)和 DMAEMA(98%, Merck)分别用氢化钙搅拌 2h 除水除氧蒸馏, 在-5℃氩气环境下储存; 2-溴异丁酸乙酯(EBrIB, 98%, Aldrich)、对-甲基苯磺酰氯(p-TsCl, 99%, Fluka)、氯化铜

10.14028/j.cnki.1003-3726.2014.12.019

收稿:2014-11-09;

基金项目:河南省教育厅科学技术研究重点项目(14A430036);

作者简介:毛保卫(1975—), 男, 河南洛阳人, 博士, 主要从事高分子材料研究;

* 通讯联系人, E-mail: caoshaokui@zzu.edu.cn; lizhang9@zzu.edu.cn.

(99.99%, Aldrich)、六甲基三乙四胺(HMTETA, 97%, Aldrich)直接使用。

1.2 嵌段共聚物 poly(DMAEMA-*b*-TMS)的合成

根据文献^[15], 以 DMAEMA 为单体, 在 p-TsCl/CuCl/HMTETA 反应体系中得到氯封端的 PDMAEMA($M_n=15,000$; $M_w/M_n=1.08$), 然后以其作为大分子引发剂, 引发第二单体 TMS 聚合。具体步骤如下: 将 1.0g(0.066mmol) PDMAEMA 和 6.5mg(0.066mmol) CuCl 加入到干燥的 25mL 烧瓶中, 抽真空置换氩气三次。在氩气保护下, 将干燥的 5.0mL 甲醇和 0.63mL(2.63mmol) TMS 加入反应体系中, 并通过冷冻-抽真空-熔融三步循环法除气干燥。最后, 氩气保护下加入 18 μ L(0.066mmol) HMTETA, 将反应体系升温至 50 $^{\circ}$ C, 搅拌反应 1.5h。反应结束后向体系中加入 10mL 新蒸 THF, 然后在 N₂ 保护下过碱性氧化铝柱。柱层析得到的组分浓缩后在 N₂ 保护下用正己烷沉淀即得到共聚物 poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆) ($M_n=31,800$; $M_w/M_n=1.17$), 产率 95%。

1.3 囊泡结构的形成与稳定化

Poly(DMAEMA-*b*-TMS)在溶液中通过自组装形成的囊泡结构可通过其中-Si(OCH₃)₃ 基团的水解缩聚得以稳定化。制备过程如下: 在连续搅拌下, 将 80mL Milli-Q 纯水缓慢加入到 40mL poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆)的甲醇溶液(2.5mg/mL)中。1h 内加完水后, 混合溶液在室温下连续搅拌 3 天。最后通过旋蒸除去水和甲醇, 45 $^{\circ}$ C 真空干燥两天, 得到固态粉末状的共聚物囊泡颗粒。制备过程如图 1 所示。

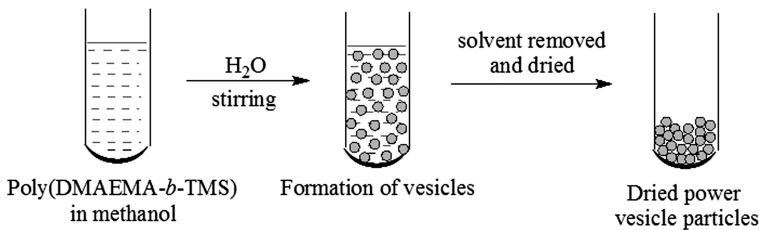


图 1 囊泡颗粒的制备与分离

Figure 1 Preparation and isolation of vesicle particles in aqueous solution

1.4 表征测试

1.4.1 凝胶渗透色谱(GPC)测试 聚合物的分子量及分子量分布采用 Agilent 1100 系列 GPC 仪测试, 该仪器配有 LC 高压恒流泵、PLgel 凝胶色谱柱以及 RI 检测器。

1.4.2 ¹H NMR 谱 采用 Bruker DRX400 核磁共振波谱仪测试。

1.4.3 光散射测试 采用配有 522 channel BI9000AT 数字相关器的 Brookhaven BI-200SM 广角激光散射仪。

1.4.4 折光指数测试 在恒温条件下采用 Atago 3T 折光仪进行测试。

1.4.5 LCST 测定 采用可控温的 Hewlett-Packard UV/vis 分光光度仪 (HP8452 A) 进行测试, LCST 值由溶液透光率对温度作图得出。

1.4.6 扫描和透射电镜表征 囊泡颗粒形貌采用场发射扫描电子显微镜 JSM-G700F 和透射电子显微镜 JEM 100(操作电压 100kV)进行观察。

2 结果与讨论

2.1 共聚物在混合溶剂中的自组装

PDMAEMA 链段具有亲水性, 而带有-Si(OCH₃)₃ 基团的 PTMS 链段是疏水的, 因而嵌段共聚物 poly(DMAEMA-*b*-TMS) 在溶液中容易发生自组装形成聚集体。图 2 是 poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆) 在 CD₃OD 和 CD₃OD/D₂O 混合溶剂中的¹H NMR 谱。CD₃OD 溶剂中的¹H NMR 谱清楚地给出了 DMAEMA 链段和 TMS 链段中所有质子的讯号峰(见图 1(i))。在 CD₃OD/D₂O (1:1 v/v) 混合溶剂中, -Si(OCH₃)₃ 基团在 3.52ppm 处的共振峰减弱, 而 1.5~2.0ppm 处的峰变宽(见图 1(ii))。继续增

加混合溶剂中水的含量,3.52ppm 处的峰进一步减弱。当 CD₃OD/D₂O 比例达到 1:2 v/v 时,3.52ppm 处的峰消失,而 1.5~2.0ppm 处的峰变得更宽(见图 1(iii)),说明在 D₂O 的存在下形成了嵌段共聚物的聚集体。TMS 链段位于聚集体的内层,从而导致了共振峰的加宽。另外,在 D₂O 的存在下,—Si(OCH₃)₃ 水解成—Si(OH)₃,并进一步缩聚交联,导致—Si(OCH₃)₃ 在 3.52ppm 处的峰减弱并逐渐消失。通过随后的电表表征发现在混合溶剂中形成的聚集体呈囊泡状,其形成过程如图 3 所示。

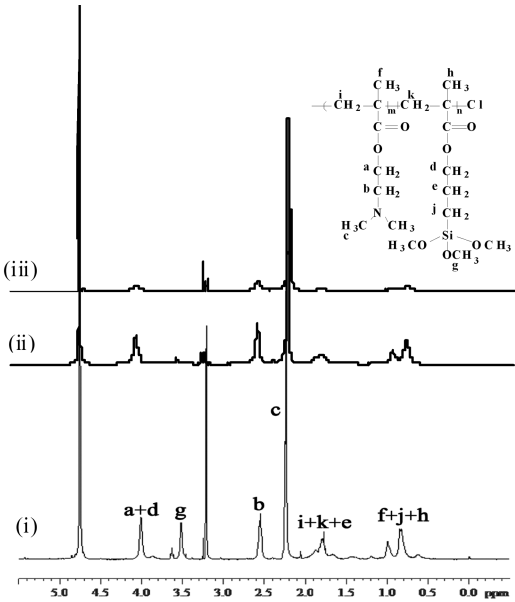


图 2 共聚物在不同溶剂中的¹H NMR 谱图

(i) CD₃OD (2.5mg/mL);(ii) 1.0mL CD₃OD 和 1.0mL D₂O 混合;(iii) 1.0mL CD₃OD 和 2.0mL D₂O 混合。

Figure 2 ¹H NMR spectra of poly(DMAEMA₁₄₆-b-TMS₁₆)

(i) in CD₃OD (2.5mg in 1.0mL CD₃OD). (ii) in 1.0mL CD₃OD and 1.0mL D₂O mixture; (iii), in 1.0mL CD₃OD and 2.0mL D₂O mixture.

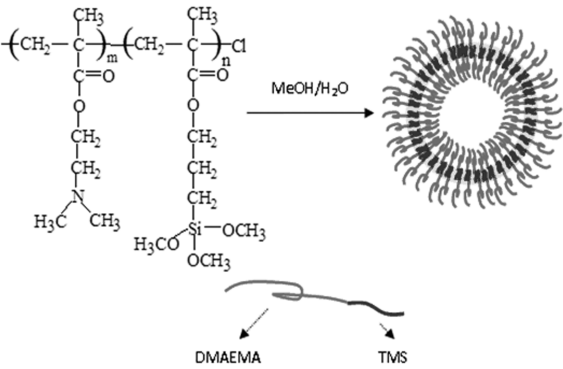


图 3 空心杂化囊泡结构的形成

Figure 3 Formation of hollow hybrid vesicles

2.2 光散射结果分析

将实验部分(1.3)制备的干燥囊泡(0.050g)放入 25mL 烧瓶中,加入 10mL Milli-Q 水。搅拌 30min 后,得到澄清的溶液,用 0.45μm 微孔滤膜过滤,得到的滤液用 Milli-Q 水稀释后配成不同浓度。对于动态光散射测试,图 4(a)给出了 poly(DMAEMA₁₄₆-b-TMS₁₆) 囊泡溶液在不同散射角下的衰减时间分布函数。在所有的散射角下,弛豫时间分布函数只表现出一种衰减模式,并随着散射角的增大移向更低的弛豫时间。而且衰减速率 Γ (弛豫时间 τ 的倒数) 与 q^2 (q 为散射波矢量) 呈线性关系(见图 4(b)),说明

10.14028/j.cnki.1003-3726.2014.12.019

这种衰减模式是由于溶液中的颗粒作平移扩散造成的,同时也说明溶液中只存在一种形式的粒子。图 5 是不同浓度囊泡溶液的弛豫时间分布函数。可以看出,弛豫时间分布或平移扩散与浓度无关,说明聚集体是按照闭合模式相关机理形成的。

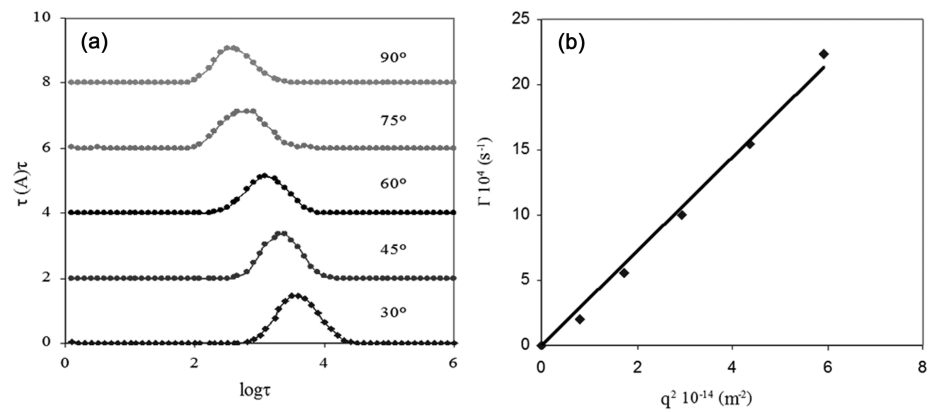


图 4 (a) 聚合物囊泡溶液在不同散射角下的衰减时间分布函数(25℃, 浓度 0.164wt%); (b) 衰减速率 Γ 与 q^2 的关系
Figure 4 (a) Relaxation time distribution functions of the vesicles in aqueous solution at 25℃. 0.164wt% polymer solution at different measurement angles; (b) Plot of Γ versus q^2

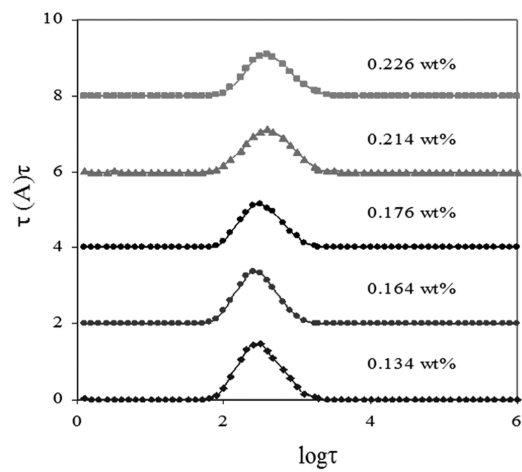


图 5 90° 散射角下不同浓度囊泡溶液的弛豫时间分布函数

Figure 5 Relaxation time distribution functions of the vesicles in aqueous solution with different concentrations at a scattering angle of 90°

进一步对囊泡溶液进行了静态光散射测试。图 6 是 0.025%(wt)的囊泡溶液在 90° 散射角下的散射光强与平均流体动力学直径(D_h)的关系,得到囊泡的平均流体动力学直径为 176nm,粒径分散度为 0.190。图 7 给出了 poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆) 囊泡溶液的 Zimm 图(浓度变化从 0.03 到 0.1wt%),从而可以得到囊泡溶液的 dn/dc 值为 0.065,回转半径 R_g 和重均分子量 M_w 分别确定为 87 nm 和 $4.3 \times 10^6 \text{ g/mL}$,胶束聚集数(N_{agg})为 159。从分析结果中可以看出,得到的 R_g 与 R_h 基本相等,说明形成的聚集体应是囊泡形貌。

2.3 囊泡形貌表征

共聚物形成的囊泡形貌可以直观地通过扫描和透射电镜来观察。从扫描电镜照片(见图 8)中可以看出,形成的聚合物聚集体是尺寸均匀的球形粒子。从高倍电镜照片中可以清楚地看到空心囊泡结构,囊泡的直径大概为 210nm。EDX 能谱分析表明囊泡粒子中存在有 Si、C 和 O 元素。图 9 是囊泡在铜网微栅上的透射电镜照片,同样可以观察到空心球状结构,囊泡的直径约为 205nm。应该注意的是通过电

10.14028/j.cnki.1003-3726.2014.12.019

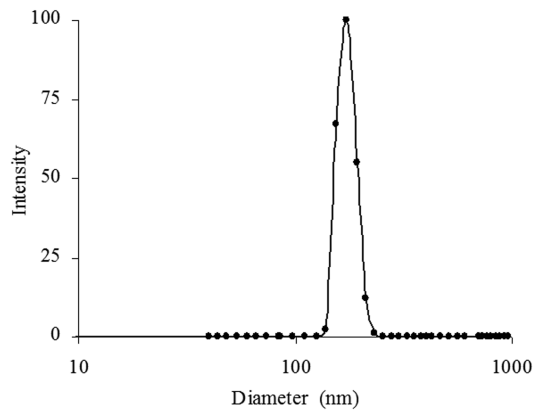


图 6 囊泡溶液在 90° 散射角下的散射光强与平均流体动力学直径的关系(浓度 0.025wt%)

Figure 6 Distribution curve for the scattering intensity as a function of diameter at 90° of 0.025wt% vesicles in aqueous solution

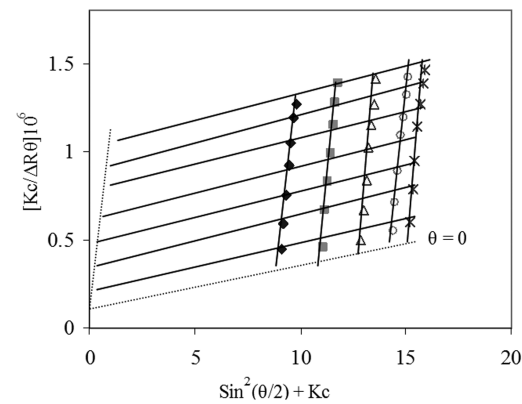


图 7 囊泡溶液的 Zimm 图(浓度变化从 0.03 到 0.1wt%)

Figure 7 Zimm plot of aggregations formed from poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆) in aqueous solution at room temperature, with concentrations ranging from 0.03 to 0.1wt%

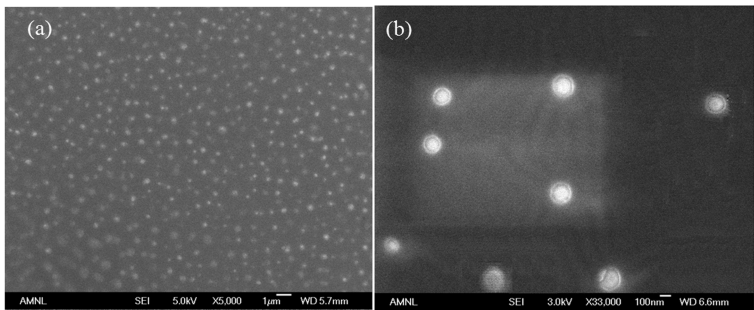


图 8 共聚物溶液(0.1mg/mL)中形成的囊泡的 SEM 图

(a)放大 5000 倍;(b)放大 33000 倍

Figure 8 SEM images of poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆) vesicles in aqueous solution (0.1mg/mL) on the surface of a platinum-coated steel plate

(a) ×5,000 and (b) ×33,000

镜观察到的粒子尺寸略大于通过光散射测试得到的结果(176nm)。

2.4 影响囊泡尺寸的因素

研究发现分离干燥得到的囊泡尺寸与囊泡形成的初始温度有关。在不同温度下的共聚物溶液中缓慢加水,保持水加入到甲醇溶液中的时间为 1h,再使混合溶液(水与甲醇比例为 1:2v/v) 在室温下搅拌 3

10.14028/j.cnki.1003-3726.2014.12.019

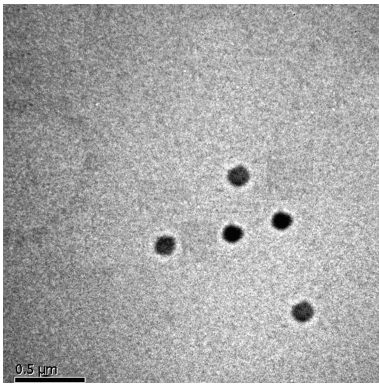


图 9 共聚物囊泡的 TEM 图像

Figure 9 TEM image of poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆) vesicles

天,得到的囊泡尺寸分别为 132nm(0℃)、118nm(24℃)和 87nm(50℃)。可以看出,较高的温度下容易形成较小的囊泡,可能是由于最初形成的小囊泡在加水的过程中—Si(OCH₃)₃ 基团的水解交联而得到稳定化。此外,囊泡颗粒的 zeta 电位随颗粒尺寸的增大而增大,进一步说明 DMAEMA 链段位于囊泡颗粒的壳层。

2.5 囊泡水溶液的 LCST 测试

PDMAEMA 具有温度和 pH 双重响应性,其 LCST 因分子量不同而不同。在本体系中,Poly(DMAEMA)₁₄₆ 在水溶液中的 LCST 是 43.9℃(图 10,曲线 A)。嵌段共聚物 poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆)形成的囊泡水溶液(1.0wt%)也呈现出明显的 LCST,升温过程的转变温度为 31.8℃(图 10,曲线 B),降温过程的转变温度为 29.7℃(图 10,曲线 C),说明壳层的 DMAEMA 链段随温度经历了伸展(亲水性)与收缩(疏水性)的变化。

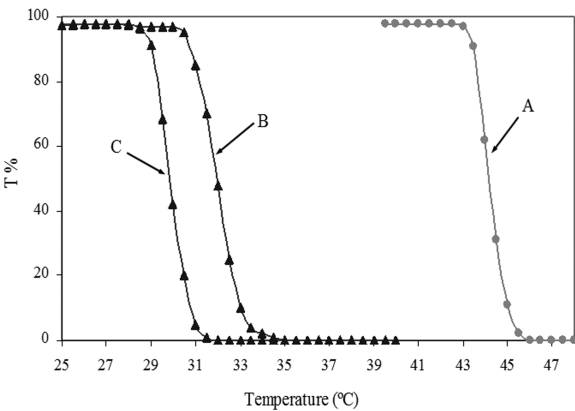


图 10 聚合物水溶液的透光率(λ=488nm)随温度的变化

(A) poly(DMAEMA)₁₄₆; (B) poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆)升温过程; (C) poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆)降温过程
Figure 10 Plots of transmittance versus temperature for aqueous solution of poly(DMAEMA)₁₄₆ (A), and vesicles of poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆) on heating (B) and on cooling (C) measured at λ=488nm

2.6 囊泡颗粒在水溶液中的可逆溶解与析出

干燥的共聚物囊泡颗粒可以在水中再溶解形成澄清溶液,同时由于囊泡颗粒对温度和 pH 敏感,可以通过简单的温度或 pH 值调控来实现对囊泡颗粒的再收集。如图 11 所示,升高囊泡溶液温度到 32℃(LCST)以上,囊泡就会因为 DMAEMA 链段的收缩而沉淀下来。同样,增大 pH 值到 8 以上,使 DMAEMA 链段中的氨基发生去质子化,从而链段收缩也会造成囊泡的沉淀。而且上述这种溶解与沉淀过程是完全可逆的。

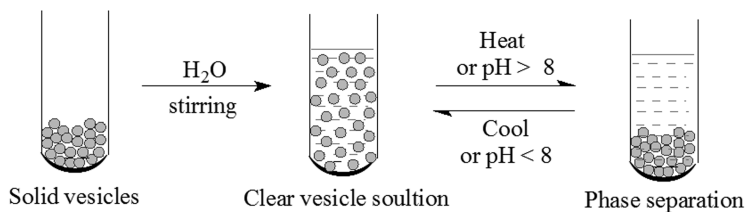


图 11 囊泡颗粒在水溶液中的可逆溶解与析出

Figure 11 Reversible dissolution and precipitation of vesicles particles in aqueous solution.

3 结论

采用 ATRP 法制备了两亲性嵌段共聚物 poly(DMAEMA₁₄₆-*b*-TMS₁₆)。该共聚物在甲醇/水的混合溶液中自组装形成囊泡结构,通过 TMS 链段中—Si(OCH₃)₃ 基团的水解交联,进一步形成共聚物囊泡的稳定结构。用光散射、SEM 和 TEM 对囊泡的进行了表征。所得共聚物囊泡粒子具有温度和 pH 双重响应性,可以通过简单调控温度或 pH 值来实现囊泡粒子的溶解与沉淀,而且过程完全可逆。

参考文献:

- [1] Doncom KEB, Willcock H, Oreilly RK. J Polym Sci, Part A-Polym Chem, 2014, 52: 3026~3031.
- [2] Ito T. Chem-Asian J, 2014, 9: 2708~2718.
- [3] Avci P, Erdem SS, Hamblin MR. J Biomed Nanotechnol, 2014, 10: 1937~1952.
- [4] Sheng YP, Yan N, Zhu YT, An J. Prog Chem, 2014, 26: 358~365.
- [5] Nguyen VTA, Gauthier M, Sandre O. Nanomaterials, 2014, 4: 628~685.
- [6] Hong LZ, Zhang ZH, Zhang Y, Zhang WA. J Polym Sci Part A-Polym Chem, 2014, 52: 2669~2683.
- [7] Savoji MT, Strandman S, Zhu XX. Soft Matter, 2014, 10: 5886~5893.
- [8] Vriezema DM, Hoogboom J, Velonia K, Takazawa K, Christianen PCM, Maan JC, Rowan AE, Nolte RJM. Angew Chem Int Ed, 2003, 42: 772~776.
- [9] Maskos M, Harris JR. Macromol Rapid Commun, 2001, 22: 271~273.
- [10] Nardin C, Hirt T, Leukel J, Meier W. Langmuir, 2000, 16: 1035~1041.
- [11] Yuan SJ, Pehkonen SO, Ting YP, Neoh KG, Kang ET. Langmuir, 2010, 26: 6728~6736.
- [12] Dong H, Ye P, Zhong M, Pietrasik J, Drumright R, Matyjaszewski K. Langmuir, 2010, 26: 15567~15573.
- [13] Yin QY, Han X, Ponsinet V, Liu HL. J Colloid Interf Sci, 2014, 431: 97~104.
- [14] Guo WJ, Wang TS, Tang XD, Zhang Q, Yu FQ, Pei MS. J Polym Sci, Part A-Polym Chem, 2014, 52: 2131~2138.
- [15] Mao B, Gan L, Gan Y, Li X, Rani P, Tam KC. J Polym Sci, Part A-Polym Chem, 2004, 42: 5156~5169.

Stimuli-Responsive Organic/Inorganic Hybrid Vesicles Based on Reactive Diblock Copolymers of 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate and 3-(Trimethoxysilyl)propyl Methacrylate

MAO Bao-wei, JIA Ming, ZHANG Li*, CAO Shao-kui*

(College of Materials Science and Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: A well-defined block copolymer of poly(DMAEMA-*b*-TMS) was synthesized via ATRP. The obtained poly(DMAEMA-*b*-TMS) could be self-assembled into vesicles in methanol/water mixture. In addition, the structure of the vesicles was fixed through the crosslinking via polycondensation through the hydrolysis of —Si(OCH₃)₃ groups. The vesicles were characterized by laser light scattering studies and by SEM and TEM analysis. The vesicles are thermo- and pH-sensitive. The solid vesicle particles can easily be redissolved and reprecipitated by manipulating the temperature or pH of the solution and the process is fully reversible.

Key words: 3-(Trimethoxysilyl)propyl methacrylate; 2-(Dimethylamino)ethyl Methacrylate; Block copolymer; Stimuli-responsive; Organic/inorganic hybrid vesicle