

线性 β -环糊精高聚物的合成及性能研究

黄 怡 范晓东 胡 晖

(西北工业大学化工系 西安 710072)

摘 要 采用季铵化反应将 6-碘代 β -环糊精(β -CD-6-I)固载到聚甲基丙烯酸- N,N -二甲氨基乙酯(PDMA)线性高分子链上,合成出新型的 β -环糊精线性高聚物。用核磁共振、红外光谱及元素分析对该聚合物的结构和组成进行了表征。聚合物的水溶性研究结果表明,环糊精含量为 30.43(wt)%时该聚合物仍具有较好的 pH、温度及离子强度敏感性。与酚酞的包合实验表明,该聚合物同时还具有一定的包合配位作用。

关键词 β -环糊精 聚甲基丙烯酸- N,N -二甲氨基乙酯 环境响应性 包合作用

Synthesis and Characterization of Thermo- and pH-Sensitive β -Cyclodextrin Containing Polymer

Huang Yi, Fan Xiaodong, Hu Hui

(Department of Chemical Engineering, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072)

Abstract A novel β -cyclodextrin (β -CD) containing linear polymer (PDMA- β -CD) which has both thermo- and pH-sensitives was synthesized by quaternization of N,N -dimethylaminoethyl methacrylate(DMA) using iodide substituted β -CD as quaternizing agent. The polymer was characterized by FT-IR, ^1H NMR and element analysis. The aqueous solubility experiments show that the polymer with 30.43(wt)% β -CD still exhibits pH-, ionic strength-and thermo-sensitivities. However, due to the introduction of hydroxyl groups in β -CD, and quaternizing tertiary amine groups, the aqueous solubility behavior of novel polymer synthesized, in response to the external stimuli, was much weaker than that of PDMA. The inclusion property of PDMA- β -CD was confirmed by the method of UV-vis spectrophotometric titration using phenolphthalein as probe.

Key words β -Cyclodextrin, N,N -Dimethylaminoethyl methacrylate, Thermo- and pH-sensitive properties, Inclusion

近年来,具有分子包合及识别能力的环糊精高聚物由于有着独特的多功能性受到人们的关注,已被广泛应用于色谱分离、医药及食品工业等许多领域^[1~3]。由于环糊精分子的结构特点,使得线性环糊精高聚物的合成变得较为困难,其数量和种类非常有限^[4],因此开发和研究具有多功能性的新型环糊精高聚物仍然是目前该领域的研究热点之一。

环境响应性高聚物具有对环境(温度、pH、离子强度等)的变化作出响应的能力,可广泛应

黄 怡 女,40 岁,副教授,从事有机合成及功能高分子材料的研究。*联系人 E-mail: xgdhy@126.com

陕西省自然科学基金资助项目(2000H11)

2003-10-26 收稿,2004-03-02 接受

用于在生物医学和药学等领域^[5-7], 如药物控制释放体系、生物传感器等。聚甲基丙烯酸-*N,N*-二甲氨基乙酯(PDMA)是一类聚阳离子电解质, 同时有着温度及 pH 敏感性, 将其与环糊精结合将赋予该类聚合物又一新的功能。本文中, 笔者合成了单取代碘代 β -环糊精^[9]和 PDMA^[10], 通过 PDMA 分子中叔胺的季铵化反应合成了含 β -环糊精结构单元的新型线性高聚物, 并初步考察了其水溶液的温度、pH 及离子强度敏感性及包含性能。

1 实验

1.1 仪器与试剂

美国 Varian 公司 INOVA-400 型核磁共振仪; 北京瑞利公司 UV-1200 型紫外可见分光光度计; 北京第二光学仪器厂 WQF-310 型傅立叶红外光谱仪, KBr 压片; 德国 Vario ELIII 元素分析仪; 日本理学 D/max-3C 自动 X 射线衍射仪; 美国 TA 公司 TGA Q50 型仪器; 飞利浦公司 HOK4/120 型紫外光灯; 上海雷磁仪器厂 PHS-3C 型精密 pH 计; 华美生物工程公司透析袋(分子量 8000~10000)。 β -环糊精(生化试剂, 汕头市光华化学厂); 甲基丙烯酸-*N,N*-二甲氨基乙酯(ACROS 产品, 在阻聚剂存在下减压蒸馏后使用); 对甲基苯磺酰氯(化学纯, 余山化工厂, 苯和石油醚混合溶剂重结晶); KI(分析纯, 西安化学试剂三厂); 安息香乙醚(工业级, 上海试剂三厂, 无水乙醇重结晶)。

1.26-对甲基苯磺酰 β -环糊精酯(β -CD-6-OTs)的合成^[8]

β -CD 3g(2.64mmol)悬浮在 25mL 水中, NaOH 0.337g(8.2mmol)溶解在 1mL 水中, 在搅拌下加到 β -CD 溶液中, 将对甲基苯磺酰氯(*p*-TsCl)0.75g(3.96mmol)溶解在 1.5mL 乙腈中后, 在 0℃下滴加到 β -CD 的混合溶液中, 25℃下搅拌反应 2h 后, 用稀 HCl 中和至 pH=6, 过滤沉淀, 滤液在 4℃下放置过夜。收集沉淀, 将两次所得沉淀重结晶, 真空干燥, 得白色固体为 β -CD-6-OTs, 产率 28%。分解温度 179℃(文献值^[8] 179℃)。

1.36-碘代 β -环糊精(β -CD-6-I)的合成^[9]

β -CD-6-OTs 2.85g(2.21mmol)和 2.85g(17.2mmol)KI 溶于 50mL 干燥的 DMF 中, 与 90℃反应 5h, 减压去除溶剂至干, 加 20mL 水溶解后, 用丙酮沉淀产物, 重复多次以除去未反应的 KI。过滤, 真空干燥, 得产物 2.37g(产率 86%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆), δ : 5.82~5.64(m, 14H), 4.88~4.83(d, 7H), 4.58~4.48(m, 6H), 3.75~3.43(m, 28H), 3.41~3.17(m, HOD)。元素分析 C₄₂H₆₉O₃₄I·3H₂O, 实测值(计算值)/%: C 38.51(38.80); H 5.45(5.77)。

1.4 聚甲基丙烯酸-*N,N*-二甲氨基乙酯(PDMA)的合成^[10]

称取 2g 单体 DMA 溶于 4mL V(乙醇)/V(水)=1/1 的混合溶剂中, 用浓盐酸调节溶液的 pH=3, 加入光引发剂安息香乙醚, 通氮气 20min 后, 密封于玻璃容器中, 在紫外光灯下引发聚合。聚合产物用 2mol/L 氢氧化钠溶液调节至 pH 为 9~10, 产物经透析提纯后除水、真空干燥箱(50℃)中干燥至恒重。产率 50%。

1.5 聚甲基丙烯酸-*N,N*-二甲氨基乙酯固载 β -环糊精(PDMA- β -CD)的合成

将 PDMA 和 β -CD-6-OTs或 β -CD-6-I 按一定配比(表 1)溶于干燥的 DMF 中, 使反应物的浓度为 20(wt)%, 在 80℃下反应一定时间, 产物经透析提纯后除水、真空干燥箱中干燥至恒重。

表 1 聚合物 PDMA-β-CD 中β-CD 的含量及制备条件
Tab.1 Preparation conditions and β-CD content in PDMA-β-CD polymer

样品	$m(\beta\text{-CD-6-I})/m(\text{PDMA})$	反应时间/h	反应温度/℃	β-CD 的含量*/(wt)%
I a	1.50/1.00	30	80	14.50
I b	1.50/1.00	48	80	19.70
II a	1.50/1.00	30	80	20.22
II b	1.50/1.00	48	80	30.43

*由元素分析中 C 和 N 元素的含量计算所得

1.6 PDMA-β-CD(b)水溶液溶解性能测试

将样品 PDMA 和 II b 分别配成不同离子强度和不同 pH 的缓冲溶液, 其浓度均为 1.0(wt)%。用紫外可见分光光度仪在波长 500nm 下测定样品的透光率。由恒温水浴控制温度, 升温速度为 2℃/min。

1.7 PDMA-β-CD(b)包含性能测试

酚酞的浓度为 5×10^{-5} mol/L(pH=11 的碳酸缓冲溶液 0.1 mol/L), II b 的浓度分别为 0、0.64、2.28 和 19.9mg/mL, 测定各组溶液的最大吸收峰的吸光度值, 波长范围: 200~500nm。

1.8 PDMA-β-CD(b)的 X 射线粉末衍射分析

样品: β-CD-I、PDMA 和 PDMA-β-CD(II b)。测试条件: Cu 靶, Kα线, 管压 35kV, 管流 40mA, 扫描范围 5~55°。

2 结果与讨论

2.1 PDMA-β-CD 的合成与结构表征

PDMA-β-CD 的合成反应式:

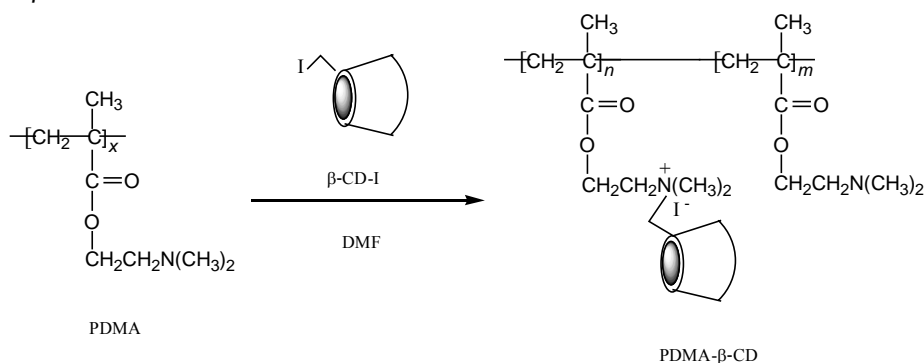


图 1 PDMA-β-CD 的合成反应式

Fig.1 Reaction scheme for the synthesis of PDMA-β-CD

两种改性的β-CD 单取代 6-对甲基苯磺酰β-环糊精酯(β-CD-6-OTs)和单取代 6-碘代β-环糊精(β-CD-6-I)分别与 PDMA 进行反应, 实验条件及结果见表 1。I a 和 I b 分别是β-CD-6-OTs 与 PDMA 在反应物配比及反应温度相同而反应时间不同所得产物。与此类似, II a 和 II b 则是β-CD-6-I 与 PDMA 在反应物配比及温度相同而时间不同所得产物。从所得聚合物中β-CD 的含量可知, 在相同的原料配比和反应条件下, 由β-CD-6-I 与 PDMA 反应所得聚合物中β-CD 的固载量均较大, 由此可见, β-CD-6-I 的反应活性大于β-CD-6-OTs。

图 2 是单体 PDMA、 β -CD-6-I 和 II b 的红外光谱。在 II b 的谱图中具有 PDMA 和 β -环糊精两种结构单元的特征吸收峰, 1730、1467、1155 cm^{-1} 分别为 PDMA 结构单元的 C=O、 $-\text{CH}_2$ -和 C—O、C—N 的振动吸收, 3442、1035 cm^{-1} 为环糊精的 O—H、C—O 的振动吸收。

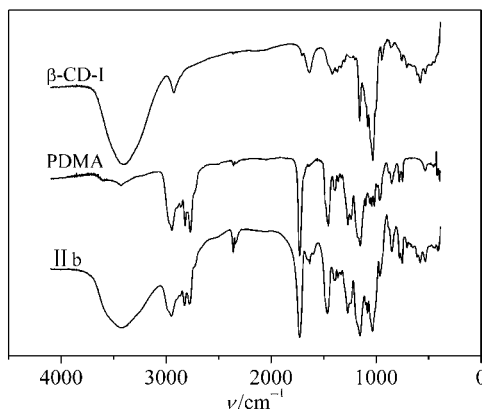


图 2 β -CD-I、PDMA 和 b 的红外光谱图

Fig.2 IR spectra of β -CD-I, PDMA and b

PDMA- β -CD(II b)的核磁共振氢谱(D_2O)见图 3, 其化学位移 δ 为: 4.99 (1-H), 4.40~4.10(9'-H, 9-H), 3.80~3.18(2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 7'-H, 8'-H), 2.78 (8-H), 2.27 (7-H), 2.14~0.87(10-H, 11-H)。由图 3 中可见, PDMA 中 7'-H、8'-H 和 9'-H 的化学位移因受季铵化氮正离子的影响向低场位移。

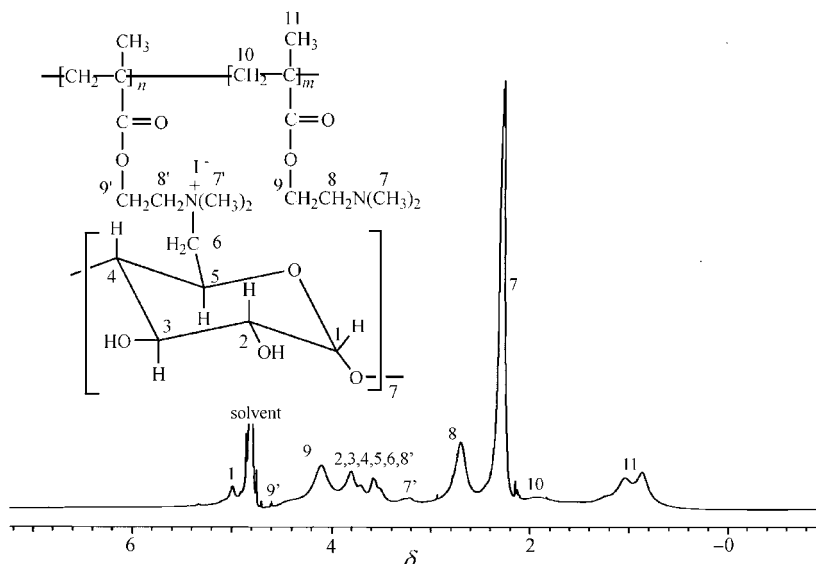


图 3 b 的 ^1H NMR 谱图

Fig.3 ^1H NMR spectrum of b in D_2O

2.2 PDMA- β -CD(II b)的热失重分析

图 4 是原料 β -CD-6-I 和 PDMA 以及产物 II b 的热重(a)和导数热重(b)曲线, 从图 4(a)得知, 三者的初始热失重温度分别为 198、308 和 229 $^{\circ}\text{C}$, 可见 II b 的热稳定性介于两个原料之间。由图

4(b)可以看出 II b 的 DTG 曲线中, 因环糊精环的分解引起的导数热重温度由 206℃ 提高到 265℃。

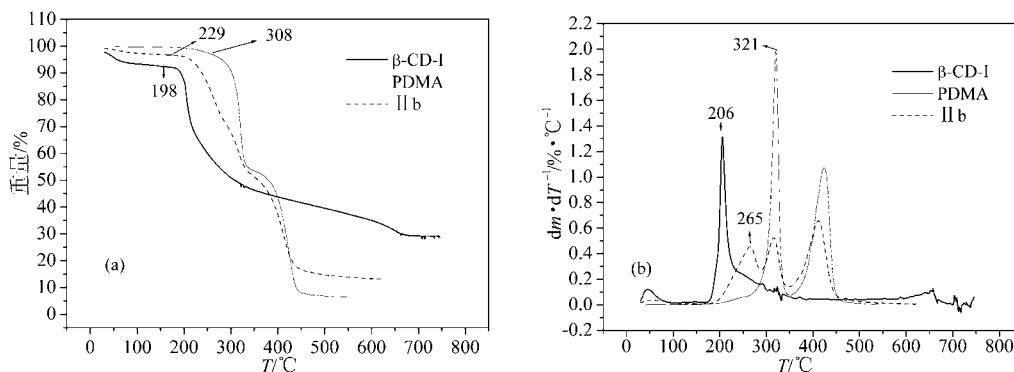


图 4 β -CD-I、PDMA 和 II b 的热重(a)和导数热重(b)图谱
Fig.4 TGA(a) and DTG(b) thermograms of β -CD-I, PDMA and II b

2.3 PDMA- β -CD(II b)的 X 射线粉末衍射分析

图 5 是 β -CD-6-I、PDMA 和 II b 的 X 射线粉末衍射图, 由图谱可见, β -CD-6-I 为晶相结构, 其特征衍射峰的 2θ 分别为: 7.14° , 12.00° , 14.60° , 15.76° , 17.60° , 18.72° , 20.04° , 20.70° , 21.52° 和 25.86° ; PDMA 为无定形结构。两者的反应产物 II b 也为无定形结构。但从两者的衍射峰图谱可以看出, 由于结构不同, 它们在形态上也存在一定的差异。

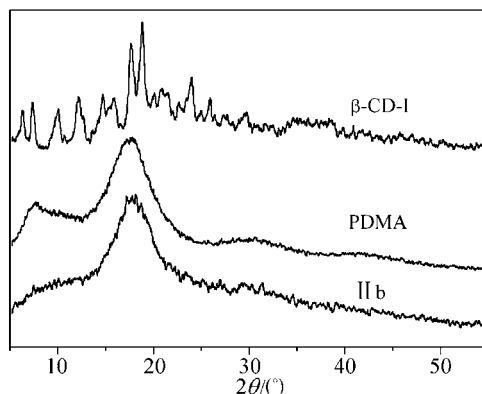


图 5 β -CD-I、PDMA 和 II b 的 X 射线粉末衍射
Fig.5 X-ray diffraction of β -CD-I, PDMA and II b

2.4 PDMA- β -CD(II b)的环境响应性能研究

2.4.1 PDMA- β -CD(II b)水溶液的 pH 敏感性 聚甲基丙烯酸- N,N -二甲氨基乙酯(PDMA)是一聚阳离子电解质, 分子中的(N,N -二甲氨基)乙基疏水基团可与水形成氢键也可离子化为季铵离子而溶于水, 可见其水溶性与离子解离程度有关, DMA 的离子解离程度在 pH7.44~10.44 范围内出现一突跃变化。PDMA 结构单元的(N,N -二甲氨基)乙基是一疏水基团, 离子化后可转变为亲水性基团, 因此该基团在此 pH 范围内的离子解离程度的突跃变化将导致 PDMA 水溶性的突跃变化。图 6 是 PDMA 和 PDMA- β -CD(II b)在 40°C 时的浊度滴定曲线, 若以突跃变化的中点为该电解质的 $\text{p}K_a^{[11]}$, 则 PDMA 的 $\text{p}K_a=8.8$, 而 II b 的 $\text{p}K_a=9.5$, 这是由于环糊精的键入, 向高聚物中

引入了大量的羟基和季铵盐正离子,这两种基团增大了聚合物的亲水性,从而使该聚合物的 pK_a 增大,即浊度突变点移向较高 pH。

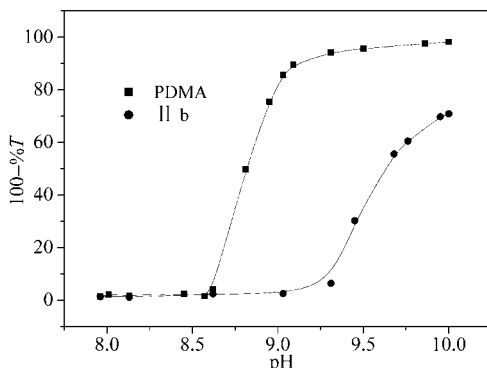


图 6 PDMA 和 b 在 40 °C 时的浊点滴定曲线

Fig.6 Turbidity titration curves of PDMA and b at 40 °C

2.4.2 PDMA- β -CD(II b)水溶液的温敏性 聚甲基丙烯酸- N,N -二甲氨基乙酯(PDMA)的温敏性是由高分子侧链上(N,N -二甲氨基)乙基与水形成氢键后,因温度的升降造成氢键的形成与解离,从而引起高聚物随环境温度的变化而溶解与沉析。当(N,N -二甲氨基)乙基离子化为季铵盐后,因不能与水形成氢键,而失去温敏性。因此不同 pH 具有不同的低临界溶液温度(LCST)。另外以往的研究表明,离子强度的增加有利于高分子间疏水相互作用,即 LCST 降低。图 7 是 PDMA 和 PDMA- β -CD(II b)在 pH=9 和 pH=11 时,不同离子强度下溶液的 LCST。可以看出, pH 和离子强度对 PDMA- β -CD(II b)LCST 的影响规律与 PDMA 基本相同,只是在 PDMA- β -CD(II b)中由于环糊精的键入,向高聚物中引入了大量的羟基和季铵盐正离子,这两种基团增大了聚合物的亲水性,从而使该聚合物具有相对较高的 LCST。

图 8 是 PDMA 和 PDMA- β -CD(II b)pH=7 时的浊度曲线,由于在该 pH 条件下, (N,N -二甲氨基)乙基具有较高的离子化程度,PDMA 的 LCST 高于 pH=9 和 pH=11 时同一离子强度的 LCST。而对于 PDMA- β -CD(II b)在该条件下,所测样品的 LCST 均已消失。

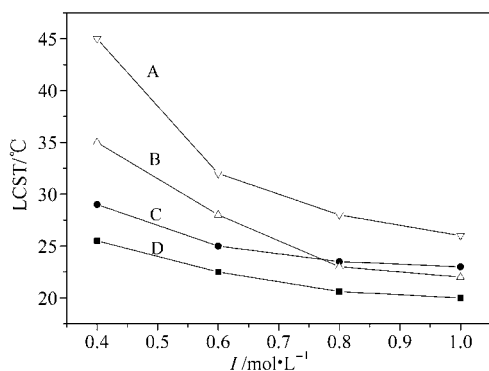


图 7 离子强度对 PDMA 和 b 的 LCST 的影响

Fig.7 Influence of ionic strength on LCST of PDMA and b

(A) b, pH=9; (B) b, pH=11; (C) PDMA, pH=9;
(D) PDMA, pH=11

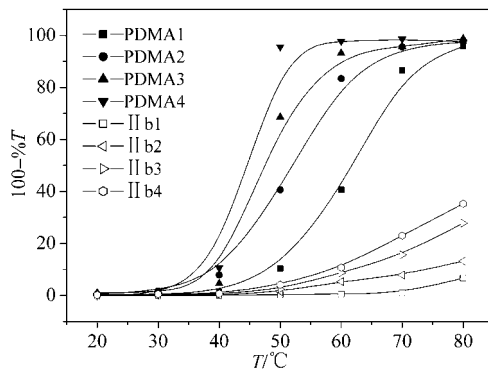


图 8 在 pH=7 时 PDMA 和 b 的浊点滴定曲线。

Fig.8 Turbidity curves at pH=7

PDMA 1~4 and II b 1~4 表示样品所在介质的离子强度分别为: 0.4、0.6、0.8、1.0mol/L

实验中观察到离子强度对 PDMA- β -CD(II b) 的 LCST 的影响程度大于 PDMA, 从图 9 中可以看出, 当溶液中 NaCl 的浓度为 0 时, PDMA- β -CD(II b) 的 LCST 与 PDMA 的 LCST 相差 40 多度, 随着 NaCl 的增加, 两者的 LCST 基本接近。

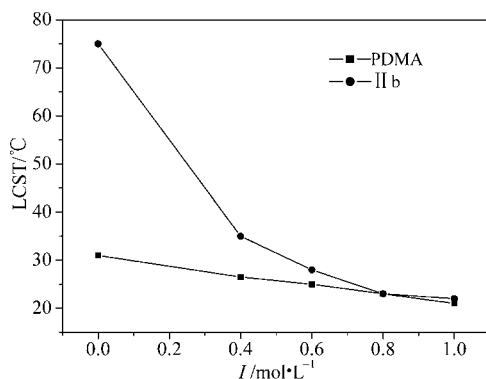


图 9 pH=11 时离子强度对 PDMA 和 II b 的 LCST 的影响

Fig.9 Influence of ionic strength on LCST of PDMA and II b at pH=11

2.5 PDMA- β -CD(II b) 的分子包含性能

酚酞(PP)曾用作研究不含发色团的客体与环糊精的包结机理的探针^[12]。笔者以酚酞为探针用波谱滴定法研究了 PDMA- β -CD(II b) 的包合作用。酚酞在碱性溶液中以紫红色双负离子形式存在, 与环糊精包结配位后, 其构型转变为无色的内酯结构。图 10 给出了酚酞与 PDMA- β -CD(II b) 包含的紫外-可见光谱变化, 可以发现随着 PDMA- β -CD(II b) 浓度的增加, 酚酞在 550nm 处的吸光度规律性的降低。并且图谱在 270nm 处有一个等吸收点, 表明 PDMA- β -CD(II b) 与酚酞发生了包合配位作用, 且形成一种包含比为 1/1 的包合物^[13]。

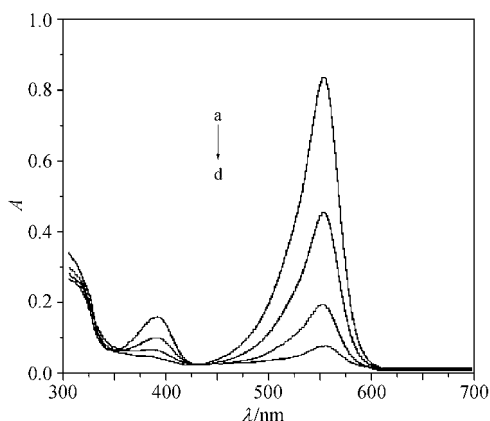


图 10 在不同浓度 II b, pH=11, 离子强度为 0.1 mol/L 的缓冲介质中, 酚酞(5.0×10^{-5} mol/L) 的紫外可见吸收光谱

Fig.10 UV-vis spectra of PP (5.0×10^{-5} mol/L) in the presence of II b in $I=0.1$ mol/L buffer at pH=11

从 a~d 依次为 0, 0.64, 2.28, 19.9 mg/mL

3 结论

在有机溶剂 DMF 中含叔胺基团的 PDMA 与单取代 6-碘代 β -环糊精(β -CD-6-I)或磺酰化 β -环糊精(β -CD-6-OTs)进行季铵化反应, 可以合成 β -环糊精线性高分子, 但由于 β -CD 分子的空间效应, 反应活性较低。实验表明, 碘代 β -环糊精反应活性大于磺酰化 β -环糊精。当 β -环糊精的含

量为 30.43(wt)%时, 该聚合物仍具有 pH、温度及离子强度敏感性, 但由于 β -环糊精的亲水性, 使聚合物的 pH、温度敏感性降低, 且 pK_a 及 LCST 均高于 PDMA。离子强度对 LCST 的影响程度显著大于 PDMA。所得聚合物是一种同时具有环境敏感性和分子包合功能的高聚物。

参考文献

- [1] R Breslow, S D Dong. Chem. Rev., 1998, 98: 1997~2011.
- [2] T Irie, K Uekama. Advanced Drug Delivery Reviews, 1999, 36: 101~123.
- [3] D C Bibby, N M Davies, I G Tucker. International Journal of Pharmaceutics, 2000, 197: 1~11.
- [4] 刘 琼, 范晓东. 高分子通报, 2002, (5): 41~48.
- [5] Y Qiu, K Park. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 53: 321~339.
- [6] M H Sheridan, L D Shea, M C Peters et al. J. Controlled Release, 2000, 64: 91~102.
- [7] J Zhang, N A Peppas. Macromolecules, 2000, 33: 102~108.
- [8] R C Petter, J S Salek, C T Sikorski et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112: 3860~3868.
- [9] R P Bonomo, Y Cucinotta. Inorg. Chem., 1991, 30: 2708~2713.
- [10] 胡 晖, 范晓东. 西北工业大学学报, 2003, 21 (5): 636~640.
- [11] A R Khate, N A Peppas. Biomaterials, 1995, 16: 559~563.
- [12] 尤长城, 赵彦利, 刘 育. 高等学校化学学报, 2001, 22 (2): 218~222.
- [13] 董林荟, 刘 育. 有机化学, 1990, 10 (5): 432~435.