



论文

基于葡萄糖和苯硼酸基元之间的可逆共价键构筑多重响应性高分子复合物胶束

王頔, 刘世勇*

中国科学院软物质化学重点实验室 合肥微尺度物质科学国家实验室 中国科学技术大学高分子科学与工程系, 合肥 230026

*通讯作者, E-mail: sliu@ustc.edu.cn

收稿日期: 2010-08-30; 接受日期: 2010-09-20

doi: 10.1360/032010-612

摘要 通过可逆加成-断裂链转移(RAFT)的聚合方法, 合成了分别含有苯硼酸基元和葡萄糖基元的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺基苯硼酸) (PNIPAM-*b*-PAPBA)和聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺葡萄糖胺) (PNIPAM-*b*-PAGA)二嵌段聚合物. 由于苯硼酸和葡萄糖基元之间在弱碱性条件下(pH 9.3)形成硼酸酯共价键, 两种二嵌段聚合物的水溶液混合后能自发形成以 PAPBA/PAGA 络合物为核, PNIPAM 为壳层的高分子复合物胶束. 由于硼酸酯共价键在 pH 值和葡萄糖浓度改变时能可逆形成和断裂, 以及胶束 PNIPAM 壳层的温敏性, 所制备的基于苯硼酸/葡萄糖可逆共价键的高分子复合物胶束对 pH、葡萄糖和温度具有多重响应性.

关键词高分子复合物胶束
葡萄糖
苯硼酸
可逆共价键
多重响应性

1 引言

近年来, 有关苯硼酸与含有 1,2- 或 1,3-二羟基的多羟基化合物, 尤其是糖类化合物之间的络合与识别作用成为一个新的研究热点^[1-6]. 以此为基础, 可以设计糖类化合物的检测体系和糖响应的智能控制释放体系^[7-9]. 含苯硼酸和葡萄糖基元的水溶性聚合物的可控合成在过去几年里有相当多的报道. Sumerlin 课题组^[4, 10]采用了可逆加成-断裂链转移(RAFT)技术分别实现了未经保护和频哪醇保护的苯硼酸单体的可控聚合, 并制备了含苯硼酸的水溶性嵌段聚合物. 葡萄糖单体经化学保护后也可通过活性离子聚合^[11, 12]、开环聚合^[13, 14]、开环易位聚合^[15]以及可控自由基聚合技术^[16, 17]制备分子量分布较窄的均聚物和嵌段聚合物. 近期, 关于未经保护的葡萄糖单体通过原子转移自由基聚合(ATRP)^[18]和 RAFT^[19]聚合制备均聚物、嵌段聚合物以及其他非线

型聚合物的报道也相继出现.

另一方面, 嵌段聚合物胶束化的驱动力一般归因于不溶嵌段的微相分离和可溶嵌段与溶剂之间亲和力的共同作用. 不溶嵌段的微相分离过程由于可溶嵌段的空间稳定作用, 只发生微相聚集^[20, 21]. 制备高分子胶束的传统途径一般是采用选择性溶剂的方法. 对于环境敏感型全亲水性嵌段聚合物, 也可通过调节温度、pH 值或离子强度实现胶束化^[22, 23]; 此外, 通过在体系中引入特殊相互作用(如聚电解质络合^[24]、氢键^[25]、立构复合^[26]、金属离子络合^[27]等), 可以选择性地改变其中一个嵌段的溶解性, 从而实现嵌段聚合物从单链向胶束的结构转变. 早在 1991 年, Ishizu 等^[28]将聚丙烯酸-*g*-聚(α -甲基苯乙烯) (PAA-*g*-PMPS)和聚(4-乙烯基吡啶)-*g*-聚(α -甲基苯乙烯) (P4VP-*g*-PMPS) 在甲苯/甲醇混合溶剂中混合, 基于 PAA 和 P4VP 骨架之间的氢键络合作用诱导形成复合物胶束. 尽管他们并没有在论文中明确提出这个

概念, 这应该是络合作用诱导胶束化的第一个实验证据. 1995年, Kataoka^[29]和 Kabanov^[30]成功地利用聚电解质络合作用制备稳定的复合物胶束. 之后, 相比于传统的嵌段聚合物胶束, 利用聚合物间的相互作用构筑复合物胶束由于其更大的潜在应用前景, 引起越来越多的关注. 例如利用 DNA 的聚阴离子和聚环氧乙烷-*b*-聚精胺的聚阳离子之间的络合作用, 可以将核酸靶向输送到特定细胞内^[30].

之前的文献报道中, 基于异种高分子链上功能基团之间的识别和络合作用生成可逆共价键, 如苯硼酸/葡萄糖, 作为驱动力实现胶束化还未见相关的报道. 本文采用 RAFT 技术, 合成了两种分别含有苯硼酸基元和葡萄糖基元的嵌段聚合物: 聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺基苯硼酸) (PNIPAM-*b*-PAPBA)和聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺葡萄糖胺) (PNIPAM-*b*-PAGA). 苯硼酸与葡萄糖上的邻二羟基或间二羟基能可逆形成硼酸酯键, 这种酯键会受外界环境 pH 值的影响(弱碱性条件下形成, 酸性条件下解离). 基于这种原理, 当这两种聚合物在碱性条件下混合时, 可自发形成以 PAPBA/PAGA 络合物为核, 以 PNIPAM 为壳层的高分子复合物胶束(图 1). 这种胶束对 pH, 葡萄糖浓度和温度具多重响应性.

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

葡萄糖胺盐酸盐、3-氨基苯硼酸、偶氮二异丁腈(AIBN)购于 Aldrich 公司. 1,4-二氧六环、*N,N*-二甲基

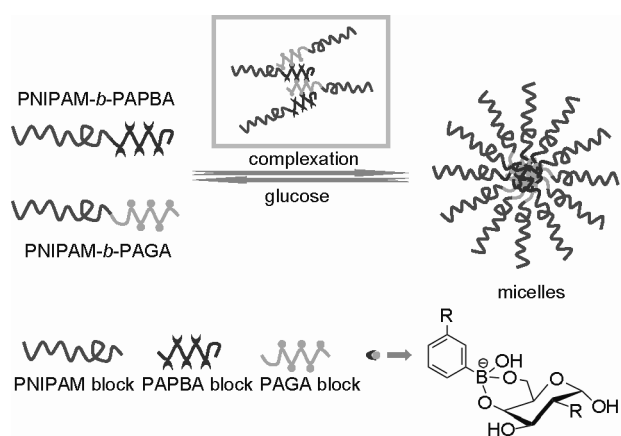


图 1 基于苯硼酸/葡萄糖基元之间的可逆共价键构筑多重响应性高分子复合物胶束示意图

甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)、甲醇、二甲亚砜、无水乙醚以及其他的化学试剂购于国药集团化学试剂有限公司, 使用前未经纯化. *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM, 97%, Tokyo Kasei Kogyo Co.)使用前用正己烷和甲苯的混合溶液(1:3, v:v)重结晶 3 次. 丙烯酰氯使用前减压蒸馏纯化. 偶氮二氰基戊酸盐(V501, Wako, LTD)在甲醇中重结晶, 使用前转化为钠盐. 聚合时使用的 RAFT 试剂 1 和 2 参考文献方法合成^[31, 32].

合成的单体及聚合物在 Bruker AV300 核磁共振谱仪上测定核磁共振谱(¹H NMR), 以 D₂O 或 DMSO-*d*₆ 作溶剂. 聚合物的分子量及分子量分布通过凝胶渗透色谱(GPC)测定. PAPBA 大分子 RAFT 引发剂和 PNIPAM-*b*-PAPBA 经频哪醇保护后的 GPC 测试采用 Waters 1515 泵和 Waters 2414 示差检测器, 洗脱剂为 DMF (0.05 M LiBr), 流速 1.0 mL/min. 激光光散射(LLS)测试实验采用德国 ALV 公司激光光散射光谱仪(ALV/DLS/SLS-5022F), 配以 ALV-5000 型数字时间相关器和 He-Ne 激光光源(波长 632 nm, 输出功率 22 mW), 实验前样品溶液均经除尘处理. TEM 表征采用 Hitachi H-800 电子显微镜, 加速电压为 200 kV. 荧光光谱的测试采用 Shimadzu RF-5301PC 荧光光谱仪, 激发波长 460 nm, 狭缝带宽 10 nm. 紫外光谱和光学透过率采用 Unico UV/vis 2802PCS 分光光度计测定, 测试波长为 600 nm.

2.2 单体的合成

丙烯酰胺基苯硼酸单体的合成^[33]: 将 8.22 g 3-氨基苯硼酸(60 mmol)溶解在 120 mL 2 M NaOH (240 mmol)水溶液中, 冰水浴的条件下, 缓慢滴加 9.6 mL 丙烯酰氯(120 mmol), 滴加完毕后剧烈搅拌 30 min. 然后向反应体系中滴加 2 M HCl, 调节体系 pH 值到 1 左右. 此时有大量白色沉淀生成. 沉淀用布氏漏斗抽滤并用冷的去离子水洗涤. 粗产物溶解在 150 mL 去离子水中重结晶(加入约 10 mL 乙醇促进溶解), 结晶产物抽滤后在真空干燥箱中干燥过夜(室温). 最终得到丙烯酰胺基苯硼酸单体为浅灰色针状晶体(5.16 g, 45%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 5.73 (1H), 6.24 (1H), 6.45 (1H), 7.3~7.9 (4H), 8.02 (2H), 10.07 (1H).

丙烯酰胺葡萄糖胺的合成^[19]: 将 8.48 g Na₂CO₃ (0.08 mol), 6.72 g NaHCO₃ (0.080 mol)和 17.4 g 葡萄糖胺盐酸盐(0.080 mol)溶解在 40 mL 去离子水中. 冰水浴条件下, 缓慢滴加 8 g 丙烯酰氯(0.088 mol), 剧

烈搅拌 2 h 后温度缓慢升至室温, 搅拌 1 天. 粗产物过硅胶柱纯化, 淋洗剂为甲醇:乙酸乙酯 = 1:4 (体积比). 收集洗出液, 旋转蒸发除去溶剂, 再在甲醇和乙酸乙酯的混合溶剂中重结晶两次(体积比 1:4), 抽滤并在真空干燥箱中干燥过夜(室温). 最终得到丙烯酰胺葡萄糖胺单体为白色结晶粉末(3.6 g, 20%). $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ (ppm) = 3.34~3.86 (5H), 4.64 (1H), 5.11 (1H), 5.67 (1H), 6.09~6.24 (2H).

2.3 PNIPAM-*b*-PAPBA 嵌段聚合物合成(图 2(a))^[4]

首先采用 RAFT 技术合成 PAPBA 大分子引发剂. 将 3 g 丙烯酰胺苯硼酸单体(15.7 mmol), 74.7 mg RAFT 试剂 **1** (0.314 mmol)和 10.3 mg AIBN (0.0628 mmol)按照摩尔比 250:5:1 的比例加入到玻璃封管中, 加入 5.7 mL DMF 和 0.3 mL 去离子水作溶剂. 经过 3 次冷冻-脱气-解冻步骤, 真空条件下将玻璃封管封上, 置于油浴中 70 °C 反应 4 h, 然后将封管放入液氮中淬冷终止反应, 加入少量 DMF 稀释后, 聚合物在大量的无水乙醚中沉淀, 以上沉淀/溶解步骤重复 3 次. 抽滤后将产物放入真空干燥箱中干燥过夜(室温), 获得最终产物 1.5 g 并用于下一步引发. GPC 测试前, PAPBA 大分子引发剂经频哪醇保护^[4]. DMF GPC: $M_n = 9300$, $M_w/M_n = 1.25$. 由 GPC 测试结果估算出 PAPBA 的聚合度为 34.

将 PAPBA 大分子引发剂 0.5 g (0.1 mmol), *N*-异丙基丙烯酰胺单体 1.358 g (12 mmol)和 AIBN 3.28 mg (0.02 mmol)按照摩尔百分比 5:600:1 的比例加入到玻璃封管中, 加入 2.85 mL DMF 和 0.15 mL 去离子水作溶剂. 经过 3 次冷冻-脱气-解冻的循环步骤后, 真空条件下将玻璃封管封上, 置于油浴中 70 °C 反应 12 h, 然后将封管放入液氮中淬冷终止反应, 加入少量 DMF 稀释后, 聚合物在大量的无水乙醚中沉淀, 以上沉淀/溶解步骤重复 3 次. 抽滤后将产物放入真空干燥箱中干燥过夜(室温), 获得目标产物 PNIPAM-*b*-PAPBA 1.2 g. DMF GPC (频哪醇保护样品): $M_n = 19,500$, $M_w/M_n = 1.27$. 由核磁测试结果计算出 PNIPAM 嵌段的聚合度为 100. 因此所制备的二嵌段聚合物标记为 PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄.

2.4 PNIPAM-*b*-PAGA 嵌段聚合物合成(图 2(b))^[19]

首先采用 RAFT 技术合成 PAGA 的大分子引发剂. 将 0.5 g 丙烯酰胺葡萄糖胺单体(2.14 mmol), 11.16 mg RAFT 试剂 **2** (0.0428 mmol)和 1.8 mg V501 (0.0086 mmol, 加等摩尔的 NaOH 转化成钠盐)按照摩尔比 250:5:1 的比例加入到玻璃封管中, 加入 5 mL 去离子水和 1 mL 甲醇作溶剂. 经过 3 次冷冻-脱气-解冻的循环步骤, 真空条件下将玻璃封管封上, 置于油浴中 60 °C 反应. 12 h 后将封管放入液氮中淬冷终

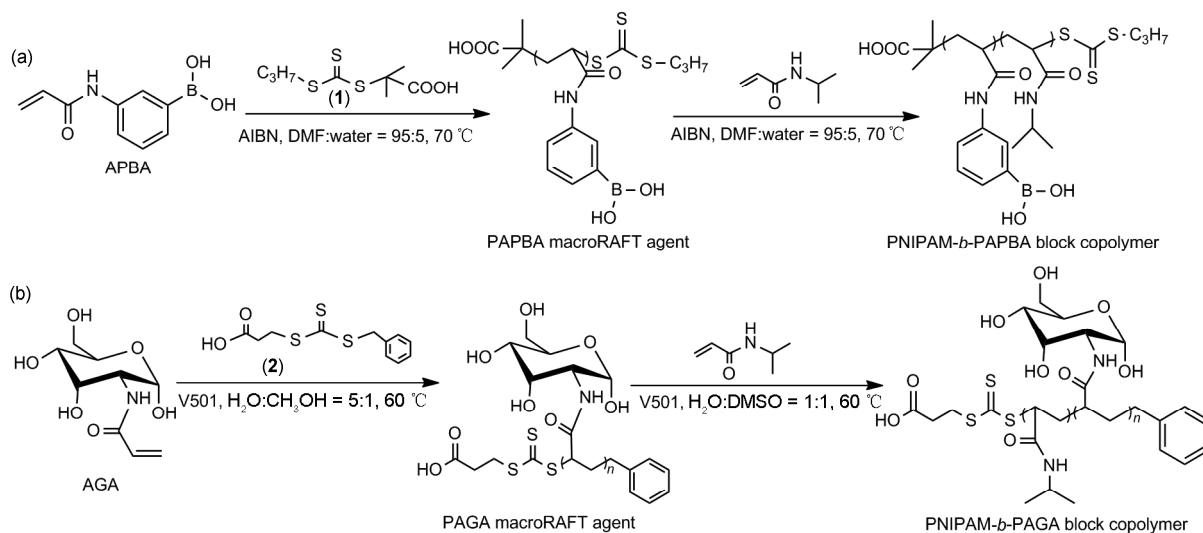


图 2 (a)聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺基苯硼酸) (PNIPAM-*b*-PAPBA)和(b)聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺葡萄糖胺) (PNIPAM-*b*-PAGA)二嵌段聚合物的合成示意图

止反应, 加入少量的去离子水稀释, 然后将聚合物沉淀到大量的甲醇中, 以上沉淀/溶解步骤重复3次. 聚合物沉淀抽滤后放入真空干燥箱中干燥过夜(室温), 获得最终产物 0.3 g. 水相 GPC: $M_n = 7,500$, $M_w/M_n = 1.21$. 由核磁测试结果计算出 PAGA 大分子 RAFT 引发剂的聚合度为 35.

将 PAGA 大分子引发剂 0.3 g (0.033 mmol), *N*-异丙基丙烯酰胺单体 0.448 g (3.96 mmol) 和 V501 1.8 mg (0.0066 mmol, 加等摩尔的 NaOH 转化成钠盐) 按照摩尔百分比 5:600:1 的比例加入到玻璃封管中, 加入 3 mL 去离子水和 3 mL DMSO 作溶剂. 经过三次冷冻-脱气-解冻的循环步骤, 真空条件下将封管封上. 油浴中 60 °C 反应 14 h 后, 将封管放入液氮中淬冷终止反应, 聚合物使用 7000 分子量的透析膜在去离子水中透析 3 天, 冷冻干燥后得到目标产物 PNIPAM-*b*-PAGA 0.65 g. DMF GPC: $M_n = 17800$, $M_w/M_n = 1.24$. 由核磁测试结果计算出 PNIPAM 嵌段的聚合度为 97. 因此所制备的二嵌段聚合物标记为 PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅.

3 结果与讨论

3.1 多重响应性高分子复合物胶束的构筑

图 3(a) 给出了 PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄ 和 PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅ 的混合溶液的散射光强对混合比例 $[AGA]/([AGA]+[APBA])$ 的依赖性. 我们发现, 混合体系的散射光强显著高于单一组份聚合物, 而且在 $[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5$ 的情况下, 散射光强达到最大值. 这一结果表明, 两种嵌段聚合物间存在

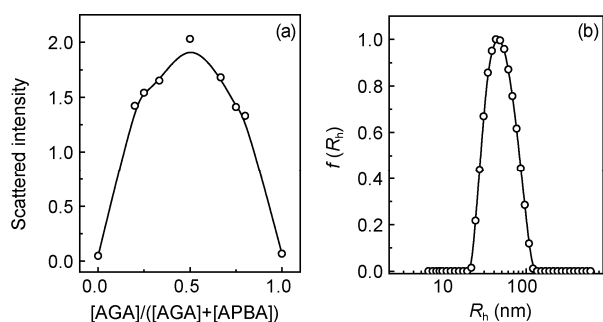


图 3 (a) PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄ 和 PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅ 混合溶液 (pH 9.3, 20 °C) 的散射光强对混合比例 $[AGA]/([AGA]+[APBA])$ 的依赖性; (b) $[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5$ 的情况下混合体系形成复合物胶束的流体力学半径分布

络合与识别作用, 并生成了较大的聚集体. 由于混合体系没有出现宏观相分离, 我们认为生成了复合物胶束, 其内核由 PAPBA/PAGA 络合物组成, 可溶解的 PNIPAM 嵌段为壳层(图 1). 图 3(b)显示的是在 $[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5$ 时混合体系形成复合物胶束的流体力学半径分布, 强度平均流体力学半径 $\langle R_h \rangle$ 大约为 42 nm. TEM 的测试结果(图 4(a))表明形成的纳米聚集体在干态下的尺寸约为 30~50 nm, 这基本上与光散射结果相符合.

苯硼酸及其衍生物可以和邻羟基或间羟基的化合物, 如葡萄糖, 在弱碱性条件下形成可逆的硼酸酯共价键. 为了证实所研究的聚合物体系中苯硼酸和葡萄糖的这种作用, 采用了一个三元体系, 包括茜素红(ARS), PNIPAM-*b*-PAPBA 和 PNIPAM-*b*-PAGA 嵌段聚合物. ARS 本身不具有荧光, 但是当在弱碱性条件下与苯硼酸作用后会产生很强的荧光. 在含有 ARS/PNIPAM-*b*-PAPBA 的体系中加入 PNIPAM-*b*-PAGA 嵌段聚合物, 葡萄糖的竞争络合作用就会使 ARS 从苯硼酸上脱离下来, 导致荧光猝灭. 同时, ARS 的紫外吸收在与苯硼酸作用前后也会发生变化, 因此可以利用紫外-可见吸收光谱和荧光光谱来证实 PNIPAM-*b*-PAPBA 和 PNIPAM-*b*-PAGA 之间通过苯硼酸/葡萄糖间的可逆共价键形成复合物胶束.

先配制 ARS/PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄ 的溶液, 使用甘氨酸缓冲液(0.1 M, pH 9.3)作为溶剂, 其中 ARS 的量为苯硼酸基元的 10% (物质的量比), 浓度固定为 0.05 mM. 然后在 ARS/PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄ 的溶液中加入不同当量的 PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅ (ARS 和苯硼酸基元浓度固定). 图 5 给出了混合体系在不同比

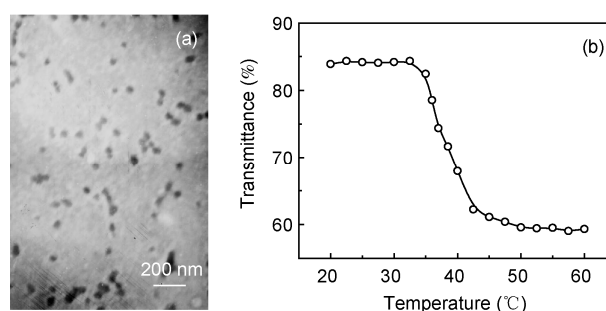


图 4 PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄ 和 PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅ 混合溶液 (pH 9.3) 在 $[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5$ 的情况下形成复合物胶束体系的 (a) 典型 TEM 照片; (b) 透过率对温度的依赖性

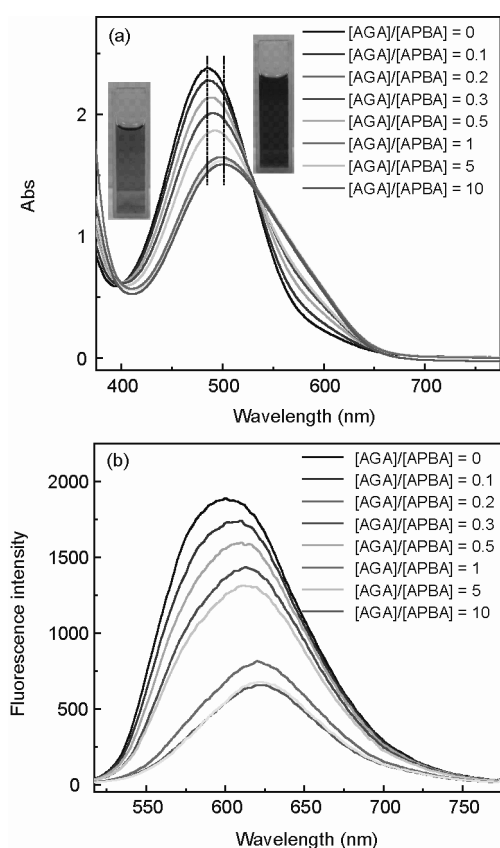


图5 PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅混合溶液(pH 9.3, 20 °C)在不同混合比例[AGA]/([AGA]+[APBA])下的紫外-可见吸收光谱(a)和荧光发射光谱(b)

例[AGA]/([AGA]+[APBA])下的紫外-可见吸收光谱和荧光发射光谱。从紫外-可见吸收光谱中(图5(a))我们可以看出,加入PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅嵌段聚合物之前,ARS/PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄的紫外吸收峰在485 nm,随着PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅的逐渐加入,体系的紫外吸收峰发生红移,当[AGA]/([AGA]+[APBA])达到0.9的时候,体系的紫外吸收峰移到501 nm(即为ARS本身在此条件下的吸收峰位置),同时表观颜色由橘红色转变为酒红色。此外,从荧光发射光谱中(图5(b))可以看到,随着PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅的加入,体系的荧光逐渐减弱。这些紫外和荧光光谱上的变化,是PNIPAM-*b*-PAPBA和PNIPAM-*b*-PAGA之间复合物胶束形成的有力证据。

3.2 高分子复合物胶束的多重响应性

在水溶液中,水分子与PNIPAM链段的氢键作

用随着温度的升高而减弱,当温度升高到PNIPAM的最低临界溶解温度(LCST)以上,链段之间的氢键作用逐渐占据主导地位而引起分子链构型由无规线团向塌缩的小球转变^[34]。因此,由PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅混合体系形成的复合物胶束具有温度敏感性。图4(b)显示的是PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅混合溶液(pH 9.3, [AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5)的透过率(测试波长: 600 nm)对温度的依赖性。在20~32.5 °C的范围内,透过率几乎没有发生变化;当温度升高到32.5 °C以上,复合物胶束的PNIPAM壳层塌缩,导致透过率由84%快速下降到59%并达到一个平台;45 °C以上时透过率随着温度的升高基本保持不变。复合物胶束壳层的PNIPAM嵌段使其具有温度响应性。

由于嵌段聚合物PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅之间的识别与络合可通过外界pH值和葡萄糖浓度的变化而可逆形成,因此由这两种聚合物得到的复合物胶束也预计对pH和葡萄糖浓度具有响应性。苯硼酸及其衍生物在水溶液中有带电荷和不带电荷两种形式,只有带电荷的形式可以与邻羟基或者间羟基的化合物形成可逆的硼酸酯共价键,硼酸酯键的形成会导致苯硼酸 pK_a (~9)下降^[6]。图6(a)显示的是PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅混合溶液在混合比例[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5时的散射光强和流体力学半径对溶液pH值的依赖性。当pH值在9.3到10之间,混合体系的流体力学半径为45 nm左右,对应为嵌段聚合物PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅形成复合物胶束;pH值在6~8之间,混合体系的散射光强和流体力学半径都随着pH值的降低而减小,这是由于当pH值降到苯硼酸的 pK_a (~9)之下,苯硼酸与葡萄糖的络合平衡会向解离的方向移动,同时,体系中葡萄糖基元的存在又可以保持苯硼酸嵌段的溶解性;当溶液的pH值继续下降到6以下(小于与葡萄糖作用后的苯硼酸 pK_a),PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄嵌段聚合物中PAPBA嵌段变得疏水,形成以PAPBA为核,PNIPAM为壳层的胶束结构,导致混合体系的散射光强和流体力学半径随着pH值的降低而升高。

图6(b)显示的是PNIPAM₁₀₀-*b*-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-*b*-PAGA₃₅混合溶液(pH 9.3)在混合比例

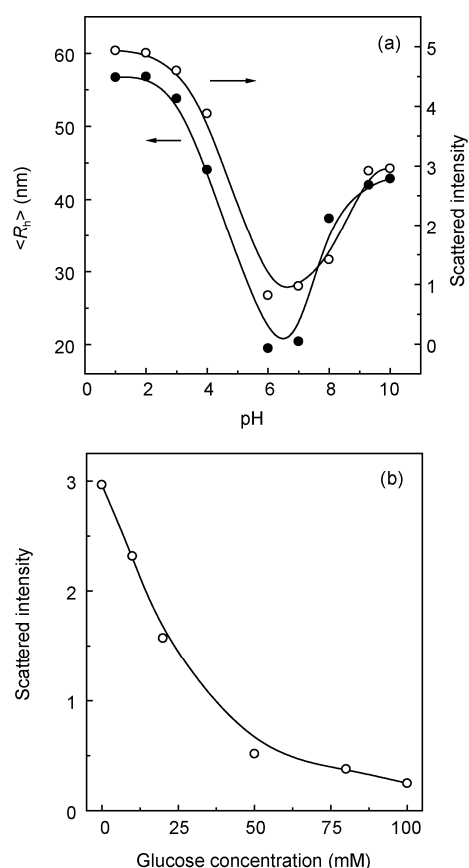


图6 (a) PNIPAM₁₀₀-b-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-b-PAGA₃₅混合溶液在 $[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5$ 的情况下形成复合物胶束体系的散射光强和流体学半径对pH的依赖性; (b) PNIPAM₁₀₀-b-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-b-PAGA₃₅混合溶液(pH 9.3)在 $[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5$ 的情况下形成复合物胶束体系的散射光强对外加葡萄糖浓度的依赖性

$[AGA]/([AGA]+[APBA]) = 0.5$ 时的散射光强对外加葡萄糖浓度的依赖性。由散射光强的变化可以看出,随着葡萄糖浓度的增加,体系的散射光强逐渐降低。

这是由于在pH 9.3的条件下, PNIPAM₁₀₀-b-PAPBA₃₄和PNIPAM₉₇-b-PAGA₃₅混合溶液形成了复合物胶束,外加的葡萄糖小分子会与PNIPAM₉₇-b-PAGA₃₅上的葡萄糖基元竞争,当葡萄糖浓度比较高的时候,葡萄糖小分子替代PNIPAM₉₇-b-PAGA₃₅嵌段聚合物链上AGA基元与PNIPAM₁₀₀-b-PAPBA₃₄嵌段聚合物链的APBA基元络合,造成两种聚合物链间的共价键断裂,从而引起整个胶束解离,此时混合体系由PNIPAM₉₇-b-PAGA₃₅嵌段聚合物和络合了葡萄糖的PNIPAM₁₀₀-b-PAPBA₃₄嵌段聚合物组成。在水溶液中, PAGA嵌段可溶, PNIPAM嵌段在温度低于LCST以下时可溶, PAPBA嵌段在pH值高于 pK_a 时可溶,所以在实验条件(20 °C, pH 9.3)下,体系中的两个组分都以单链溶解的状态存在于水溶液中,因此混合体系的散射光强相对于复合物胶束状态下降。

4 结论

通过可逆加成-断裂链转移(RAFT)的聚合方法,合成了分别含有苯硼酸基元和葡萄糖基元的聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺基苯硼酸)(PNIPAM-*b*-PAPBA)和聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚(丙烯酰胺葡萄糖胺)(PNIPAM-*b*-PAGA)二嵌段聚合物。利用两种聚合物嵌段上苯硼酸和葡萄糖基元在弱碱性条件下(pH 9.3)形成的可逆共价键,成功地构筑了以PAPBA/PAGA络合物为核、以PNIPAM为壳层的高分子复合物胶束。在胶束的结构中, PAPBA/PAGA络合物核具有pH和葡萄糖的响应性, PNIPAM壳层具有温度敏感性,因此基于苯硼酸/葡萄糖可逆共价键合成的高分子复合物胶束对pH、葡萄糖和温度具有多重响应性,这种“智能型”刺激响应复合胶束在检测及控制释放领域有很大的应用前景。

参考文献

- 1 Liu Y, Zhang YJ, Guan Y. New polymerized crystalline colloidal array for glucose sensing. *Chem Commun*, 2009, 14: 1867-1869
- 2 Pasparakis G, Cockayne A, Alexander C. Control of bacterial aggregation by thermoresponsive glycopolymers. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(36): 11014-11015
- 3 Roberts MC, Hanson MC, Massey AP, Karren EA, Kiser PF. Dynamically restructuring hydrogel networks formed with reversible covalent crosslinks. *Adv Mater*, 2007, 19(18): 2503-2507
- 4 Roy D, Cambre JN, Sumerlin BS. Sugar-responsive block copolymers by direct RAFT polymerization of unprotected boronic acid monomers. *Chem Commun*, 2008, 21: 2477-2479
- 5 Zhang YJ, Guan Y, Zhou SQ. Permeability control of glucose-sensitive nanoshells. *Biomacromolecules*, 2007, 8(12): 3842-3847

- 6 Roy D, Cambre JN, Sumerlin BS. Triply-responsive boronic acid block copolymers: Solution self-assembly induced by changes in temperature, pH, or sugar concentration. *Chem Commun*, 2009, 16: 2106–2108
- 7 Wang BL, Ma RJ, Liu G, Li Y, Liu XJ, An YL, Shi LQ. Glucose-responsive micelles from self-assembly of poly(ethylene glycol)-*b*-poly(acrylic acid-*co*-acrylamidophenylboronic acid) and the controlled release of insulin. *Langmuir*, 2009, 25(21): 12522–12528
- 8 Jin XJ, Zhang XG, Wu ZM, Teng DY, Zhang XJ, Wang YX, Wang Z, Li CX. Amphiphilic random glycopolymer based on phenylboronic acid: Synthesis, characterization, and potential as glucose-sensitive matrix. *Biomacromolecules*, 2009, 10(6): 1337–1345
- 9 Roy D, Cambre JN, Sumerlin BS. Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials. *Prog Polym Sci*, 2010, 35(1-2): 278–301
- 10 Cambre JN, Roy D, Gondi SR, Sumerlin BS. Facile strategy to well-defined water-soluble boronic acid (co)polymers. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(34): 10348–10349
- 11 Loykulant S, Hirao A. Protection and polymerization of functional monomers. 30. Anionic living polymerization of 4-alkylstyrenes containing acetal-protected monosaccharide residues. *Macromolecules*, 2000, 33(13): 4757–4764
- 12 Loykulant S, Hirao A. Synthesis and characterization of well-defined chain-end- and in-chain-functionalized polystyrenes with a definite number of D-glucose and/or D-galactose. *Macromolecules*, 2001, 34(24): 8434–8445
- 13 Aoi K, Tsutsumiuchi K, Aoki E, Okada M. First synthesis of glycopeptide macromonomers and graft-type sugar-containing polymers with glycopeptide side chains. *Macromolecules*, 1996, 29(12): 4456–4458
- 14 Tsutsumiuchi K, Aoi K, Okada M. Synthesis of polyoxazoline-(glyco)peptide block copolymers by ring-opening polymerization of (sugar-substituted) alpha-amino acid *N*-carboxyanhydrides with polyoxazoline macroinitiators. *Macromolecules*, 1997, 30(14): 4013–4017
- 15 Mortell KH, Weatherman RV, Kiessling LL. Recognition specificity of neoglycopolymers prepared by ring-opening metathesis polymerization. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(9): 2297–2298
- 16 Matyjaszewski K, Xia JH. Atom transfer radical polymerization. *Chem Rev*, 2001, 101(9): 2921–2990
- 17 Jiang XZ, Housni A, Gody G, Boullanger P, Charreyre MT, Delair T, Narain R. Synthesis of biotinylated alpha-D-mannoside or *N*-acetyl beta-D-glucosaminoside decorated gold nanoparticles: Study of their biomolecular recognition with Con A and WGA lectins. *Bioconjugate Chem*, 2010, 21(3): 521–530
- 18 Narain R, Armes SP. Synthesis of low polydispersity, controlled-structure sugar methacrylate polymers under mild conditions without protecting group chemistry. *Chem Commun*, 2002, 23: 2776–2777
- 19 Bernard J, Hao XJ, Davis TP, Barner-Kowollik C, Stenzel MH. Synthesis of various glycopolymer architectures via RAFT polymerization: From block copolymers to stars. *Biomacromolecules*, 2006, 7(1): 232–238
- 20 Stuart MAC, Besseling NAM, Fokkink RG. Formation of micelles with complex coacervate cores. *Langmuir*, 1998, 14(24): 6846–6849
- 21 van der Burgh S, de Keizer A, Stuart MAC. Complex coacervation core micelles. Colloidal stability and aggregation mechanism. *Langmuir*, 2004, 20(4): 1073–1084
- 22 Butun V, Billingham NC, Armes SP. Unusual aggregation behavior of a novel tertiary amine methacrylate-based diblock copolymer: Formation of micelles and reverse micelles in aqueous solution. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(45): 11818–11819
- 23 Liu SY, Armes SP. Polymeric surfactants for the new millennium: A pH-responsive, zwitterionic, schizophrenic diblock copolymer. *Angew Chem Int Edit*, 2002, 41(8): 1413–1416
- 24 Zhang JY, Zhou YM, Zhu ZY, Ge ZS, Liu SY. Polyion complex micelles possessing thermoresponsive coronas and their covalent core stabilization via "click" chemistry. *Macromolecules*, 2008, 41(4): 1444–1454
- 25 Luo SZ, Liu SY, Xu J, Liu H, Zhu ZY, Jiang M, Wu C. A stopped-flow kinetic study of the assembly of interpolymer complexes via hydrogen-bonding interactions. *Macromolecules*, 2006, 39(13): 4517–4525
- 26 Kang N, Perron ME, Prud'homme RE, Zhang YB, Gaucher G, Leroux JC. Stereocomplex block copolymer micelles: Core-shell nanostructures with enhanced stability. *Nano Lett*, 2005, 5(2): 315–319
- 27 Wang F, Zhang JQ, Ding X, Dong SY, Liu M, Zheng B, Li SJ, Wu L, Yu YH, Gibson HW, Huang FH. Metal coordination mediated reversible conversion between linear and cross-linked supramolecular polymers. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49(6): 1090–1094
- 28 Ishizu K, Minematsu S, Fukutomi T. Synthesis and blend morphology of Ba/Bc-type binary graft-copolymers composed of polyelectrolyte trunks. *J Appl Polym Sci*, 1991, 43(11): 2107–2114
- 29 Harada A, Kataoka K. Formation of polyion complex micelles in an aqueous milieu from a pair of oppositely-charged block-copolymers with poly(ethylene glycol) segments. *Macromolecules*, 1995, 28(15): 5294–5299
- 30 Kabanov AV, Vinogradov SV, Suzdaltseva YG, Alakhov VY. Water-soluble block polycations as carriers for oligonucleotide delivery. *Bioconjugate Chem*, 1995, 6(6): 639–643

- 31 Lai JT, Filla D, Shea R. Functional polymers from novel carboxyl-terminated trithiocarbonates as highly efficient RAFT agents. *Macromolecules*, 2002, 35(18): 6754–6756
- 32 Stenzel MH, Davis TP, Fane AG. Honeycomb structured porous films prepared from carbohydrate based polymers synthesized via the RAFT process. *J Mater Chem*, 2003, 13(9): 2090–2097
- 33 Shiomori K, Ivanov AE, Galaev IY, Kawano Y, Mattiasson B. Thermoresponsive properties of sugar sensitive copolymer of N-isopropylacrylamide and 3-(acrylamido)phenylboronic acid. *Macromol Chem Phys*, 2004, 205(1): 27–34
- 34 Wu C, Zhou S Q. Thermodynamically stable globule state of a single poly(N-isopropylacrylamide) chain in water. *Macromolecules*, 1995, 28(15): 5388–5390

Fabrication of multi-responsive interpolymer complex micelles via reversible covalent bond formation between phenylboronic acid and glucose moieties

WANG Di & LIU ShiYong

CAS Key Laboratory of Soft Matter Chemistry, Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, Department of Polymer Science and Engineering, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

Abstract: Two types of diblock copolymers containing phenylboronic acid and glucose moieties, respectively, poly(*N*-isopropylacrylamide)-*b*-poly(*N*-acryloyl-3-aminophenylboronic acid) (PNIPAM-*b*-PAPBA) and poly(*N*-isopropylacrylamide)-*b*-poly(acryloyl glucosamine) (PNIPAM-*b*-PAGA) were synthesized via reversible addition-fragmentation chain transfer (RAFT) polymerization. Due to the formation of borate ester functionalities between phenylboronic acid and glucose moieties under slightly alkaline conditions (pH 9.3), mixed solution of PNIPAM-*b*-PAPBA and PNIPAM-*b*-PAGA diblock copolymers can spontaneously form interpolymer complex micelles consisting of PAPBA/PAGA complex cores and PNIPAM coronas. Since the formation/cleavage of borate ester linkages is highly reversible upon the variation of solution pH and glucose concentrations, interpolymer complex micelles fabricated via reversible covalent bond formation between PAPBA and PAGA blocks exhibit multi-responsiveness to pH, glucose and temperature.

Keywords: interpolymer complex micelles, glucose, phenylboronic acid, reversible covalent bond, multi-responsiveness