

УДК 541.64:532.72

КОВАЛЕНТНО-СШИТЫЕ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ГЕЛИ НА ОСНОВЕ N-ВИНИЛКАПРОЛАКТАМА¹

© 2000 г. И. В. Бакеева*, И. И. Пашкин*, Ю. Э. Кирш**, В. А. Тверской*, В. П. Зубов*

*Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова
117571 Москва, пр. Вернадского, 86

**Государственный научный центр
“Научно-исследовательский физико-химический институт им. Л.Я. Карпова”
103064 Москва, ул. Воронцово поле, 10

Поступила в редакцию 02.11.1999 г.
Принята в печать 12.01.2000 г.

Впервые радикальной полимеризацией гидрофобного N-винилкапролактама в воде в отсутствие ПАВ получены сферические гранулы сшитого гидрофильного полимера. Размер гранул можно регулировать путем введения в состав геля различных по структуре сшивающих агентов. Факторами, влияющими на способность гранул сорбировать воду, являются строение и количество сшивающего агента, а также температура, при которой происходит набухание. Установлено изменение скорости диффузии сорбата в процессе сорбции. Эффективная скорость диффузии молекул воды в геле заметно падает при температуре 40°C; это указывает на фазовый переход с частичным удалением воды из геля. Выявлено, что химическое сшивание, изменяя конформацию полимерной цепи, регулирует степень гидратации карбонильных групп поли-N-винилкапролактама.

Поли-N-винилкапролактам (**ПВКЛ**) – синтетический водорастворимый полимер, обратимо термоосаждаемый из водных растворов при температурах выше 33°C. Благодаря сочетанию свойств термочувствительности, гидрофильности, склонности к комплексообразованию со многими органическими соединениями и биологическими объектами, ПВКЛ и материалы на его основе представляют значительный интерес для различных областей науки и техники [1–3].

С учетом способности ПВКЛ к термоосаждению был предложен способ формирования нековалентно сшитых гидрогелевых гранул путем дозированной подачи растворов полимера в растворы веществ, условно названных стабилизаторами, при 40°C [4]. Эти гранулы успешно использовали для включения клеток гибридом [5] и протеолитических ферментов [6].

В настоящей работе предложен способ получения химически сшитых гранул ПВКЛ и рассмотрены их сорбционные свойства. Обычно гидрогели получают полимеризацией в обратных эмульси-

ях вода–масло. В случае ПВКЛ, мономер которого слабо растворим в водной среде (<1% при 70°C), синтез гранул гидрогеля осуществляли гетерофазной полимеризацией в воде с использованием вещественного инициатора и без введения ПАВ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

N-винилкапролактам (**ВКЛ**), получаемый реакцией ацетилена с капролактамом [7], перегоняли при 87°C в вакууме при давлении 2 гПа, $n_D^{20} = 1.5133$.

В качестве сшивающих агентов использовали дивинилбензол (**ДВБ**), смесь *n*- и *t*-изомеров в соотношении 60 : 40 и триэтиленгликольдиметакрилат (**ТГМ**), которые очищали от стабилизаторов, пропуская через колонки с окисью алюминия.

Инициатор ДАК квалификации “ч.” очищали двукратной перекристаллизацией из этилового спирта и сушили в вакууме ($T_{пл} = 103°C$).

Полимеризацию ВКЛ проводили в водной среде при 70°C в течение 5 ч. Синтезированные полимеры очищали от непрореагировавшего ВКЛ, промывая их подкисленной водой с pH 4.0. Дальней-

¹ Работа была выполнена при финансовой поддержке фонда INTAS (грант 93-2049).

шую очистку полимера осуществляли его термоосаждением из раствора при 60°C. Надосадочную жидкость с растворенным в ней низкомолекулярным ПВКЛ деканттировали. Процедуру повторяли несколько раз и заканчивали при отсутствии ПВКЛ в растворе. Степень очистки на всех стадиях контролировали спектрофотометрически.

Количество выделившегося золя Q рассчитывали по формуле

$$Q = (1 - m_1/m_0) \times 100\%,$$

где m_0 и m_1 – массы сухого полимера до отмычки и сухого отмытого геля соответственно.

Отмытый от мономера и олигомерных продуктов гель сушили в вакууме до постоянной массы. Процесс набухания сухих гранул геля в воде проводили в интервале температур 4–40°C, помещая в терmostатируемую ячейку-навеску исследуемого образца на пористом стеклянном фильтре. Регистрировали изменение массы геля во времени, проводя измерения через каждые 10 мин. Степень набухания гелей определяли по формуле

$$\alpha = (m_2 - m_1)/m_1$$

(m_1 и m_2 – массы сухого и набухшего геля).

Размер набухших гранул ПВКЛ определяли с помощью светового микроскопа марки МБС-10 при 56-кратном увеличении, усредняя результаты измерений не менее 100 гранул каждого образца. Среднечисленный d_n и средневесовой d_w диаметры частиц рассчитывали по формулам

$$d_n = \left[\sum N_i d_i^3 / \sum N_i \right]^{1/3}$$

$$d_w = \left[\sum N_i d_i^6 / \sum N_i d_i^3 \right]^{1/3},$$

где N_i – число частиц диаметра d_i .

Коэффициент полидисперсности частиц находили как отношение

$$K = d_w/d_n$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Реакция полимеризации

Водорастворимый ПВКЛ с M до 3×10^5 можно синтезировать радикальной полимеризацией ВКЛ в гомогенных средах. При этом в качестве растворителей используются спирты и другие органические

растворители, а температура составляет 60–80°C. Получение линейного ПВКЛ с $M \sim 10^6$ в водном растворе возможно лишь при радиационной полимеризации ВКЛ [3].

Вещественное инициирование полимеризации ВКЛ в водной среде приводит к образованию нерастворимого полимера. В этом случае при температуре 70°C, которая много выше температуры фазового разделения для системы ПВКЛ–вода, реакция протекает гетерофазно и образуется редко сшитый коагулюм. Мы полагаем, что образование сшитого ПВКЛ происходит в результате отрыва протона от метиленовой группы, расположенной в α -положении по отношению к карбонильной группе. Структуру и частоту сетки в данном случае трудно контролировать.

С целью получения более густо сшитых гелей с контролируемой частотой сетки и улучшенными прочностными характеристиками их синтез был проведен в присутствии ДВБ либо ТГМ. При этом концентрацию сшивателя c , определяемую как отношение числа молей сшивателя к числу молей мономера, варьировали от 0.13×10^{-2} до 0.1 моль/моль.

Диспергированный в воде ВКЛ образует неустойчивую эмульсию с размером капель более 10 мкм, которая расслаивается в течение 3 мин после прекращения перемешивания. Эмульсия, полученная перемешиванием смеси ВКЛ со сивающими агентами в воде, по характеристикам аналогична эмульсии ВКЛ в воде. Введение сивающих агентов заметно не изменяет межфазного напряжения в исходной системе. Это подтверждается тем, что времена жизни капель ВКЛ на межфазной границе для систем вода–ВКЛ (18.4 с) и вода–(ВКЛ + + ДВБ) (19.0 с) практически совпадают. Поскольку оба сивающих агента, как и ВКЛ, практически не растворимы в воде, можно считать, что при диспергировании они находятся в каплях ВКЛ и впоследствии полностью входят в структуру образующейся ковалентной сетки.

Экспериментально выявлено, что существует критическая концентрация сивающего агента c_{kp} , ниже которой в условиях полимеризации ВКЛ в воде образуется только редко сшитый коагулюм. Введение в реакционную систему сивающего агента в концентрации больше c_{kp} позволяет получать сферические гранулы гидрогеля ПВКЛ. Минимальная концентрация сивающего агента, необходимая для образования отдельных гранул,

Таблица 1. Выход сетчатого полимера как функция концентрации сшивющего агента

$c \times 10^2$, моль/моль	Выход*, %	
	ПВКЛ-ДВБ	ПВКЛ-ТГМ
1.3	56.5	—
2.0	70.3	60.9
3.3	81.0	78.0
4.7	80.1	—
6.7	—	80.0
10.0	—	97.9

* Время синтеза 3 ч.

Таблица 2. Состав гранул на разных стадиях полимеризации*

Система	Время реакции, ч	Содержание фракций, %		
		гель	золь	мономер
ПВКЛ-ДВБ	0.5	34.0	30.0	25.0
	1.0	50.0	22.0	19.0
	2.0	67.5	12.0	17.0
	3.0	81.0	11.0	4.0
	5.0	83.0	12.0	Следы
ПВКЛ-ТГМ	0.5	63.0	11.5	16.0
	1.0	67.0	15.0	12.0
	2.0	78.5	13.5	1.0
	3.0	78.0	13.5	Следы
	5.0	79.0	14.0	Нет

* При $c = 3.33 \times 10^{-2}$ моль/моль.

составляет 0.93×10^{-2} и 1.6×10^{-2} моль/моль для ДВБ и ТГМ соответственно.

За 5 ч, в течение которых проводится синтез, мономер расходуется полностью. Полимер, не вошедший в состав ковалентно сшитого геля, удаляется в процессе очистки (золь фракция). Выход

сшитого полимера увеличивается при повышении концентрации сшивющего агента (табл. 1). Исследования зависимости выхода полимера от времени (табл. 2) показали, что количество образующегося геля линейно возрастает в первые 2.5 ч, достигая предельного значения, а затем изменяется весьма незначительно.

Физико-химические свойства гидрогеля ПВКЛ

Исследования свойств полученных гранул геля были начаты с оценки их размера d_n , который определяли в набухшем состоянии, так как при сушке сферическая форма гранул искажается. На рис. 1 представлены гистограммы распределения по размерам набухших в воде до состояния равновесия гранул ПВКЛ-ДВБ и ПВКЛ-ТГМ. Видно, что средние диаметры гранул отличаются почти в 3 раза. Они равны 2.08 и 0.74 мм для гранул ПВКЛ-ДВБ и ПВКЛ-ТГМ соответственно. При этом коэффициенты полидисперсности имеют значения 1.02 и 1.40. Различия в размере гранул можно, по-видимому, объяснить тем, что значительно более "гибкий" по своему строению ТГМ дает возможность макромолекулам ПВКЛ образовывать более плотные надмолекулярные структуры в условиях синтеза. Отметим, что больших колебаний в величинах среднего диаметра при изменении концентрации сшивющего агента любого типа не наблюдается, и отклонения находятся в пределах 15%. Следовательно, при прочих равных условиях размер гранул геля можно изменять путем введения сшивющего агента различной природы.

Был изучен процесс набухания в воде предварительно высущенных гранул. Температуру, при которой проводили набухание, варьировали от 4 до 40°C. Типичные кинетические кривые набухания представлены на рис. 2. Сравнение этих кривых показывает, что при одинаковой температуре как скорость набухания, так и равновесное содержание воды больше для геля ПВКЛ, сшитого ТГМ. При сшивании ПВКЛ с помощью ДВБ образуются короткие "жесткие" гидрофобные сшивки, ограничивающие не только количество сорбированной воды, но и изменения конформаций макромолекул ПВКЛ, которыми сопровождается процесс гидратации. Наблюдали, что независимо от природы сшивющего агента скорость сорбции воды и ее максимальное содержание в геле уменьшаются с повышением температуры. Это обусловлено усилением гидрофобных взаимодействий в геле с ростом температуры.

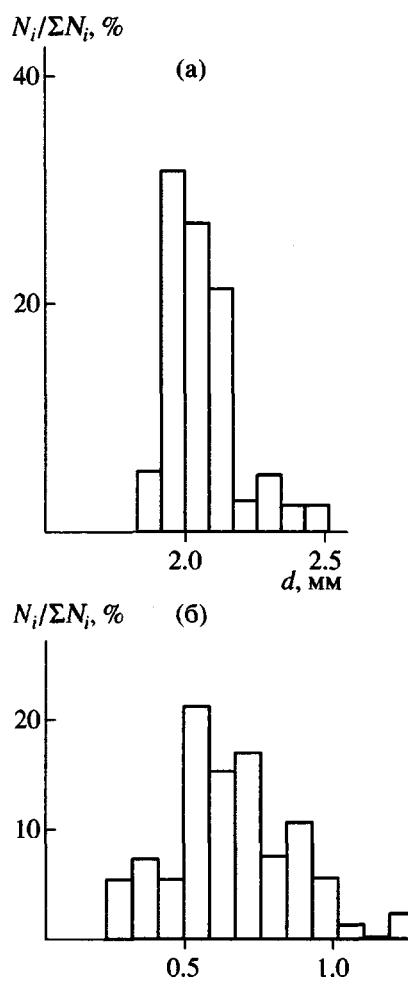


Рис. 1. Распределение по размерам для набухших гранул гидрогеля ПВКЛ-ДВБ (а) и ПВКЛ-ТГМ (б). $c = 3.33 \times 10^{-2}$ моль/моль.

Зависимость равновесной степени набухания от температуры для гелей, полученных при разных концентрациях сшивящих агентов, представлена на рис. 3. Поглощение воды гелями сопровождается образованием водородных связей между карбонильными группами капролактамовых циклов и молекулами воды и ослаблением гидрофобных взаимодействий внутри полимера. В первую очередь и с большей скоростью в гранулы проникает вода, занимающая ближнее окружение вокруг карбонильных групп ВКЛ (связанная вода). Вода, сорбированная на более поздних стадиях, не испытывает влияния карбонильных групп. Она по свойствам не отличается от воды в объеме. Это так называемая свободная вода.

Наличие нескольких конкурирующих процессов, сопровождающих диффузию воды в гель, отражается и на кинетике сорбции, что хорошо вид-

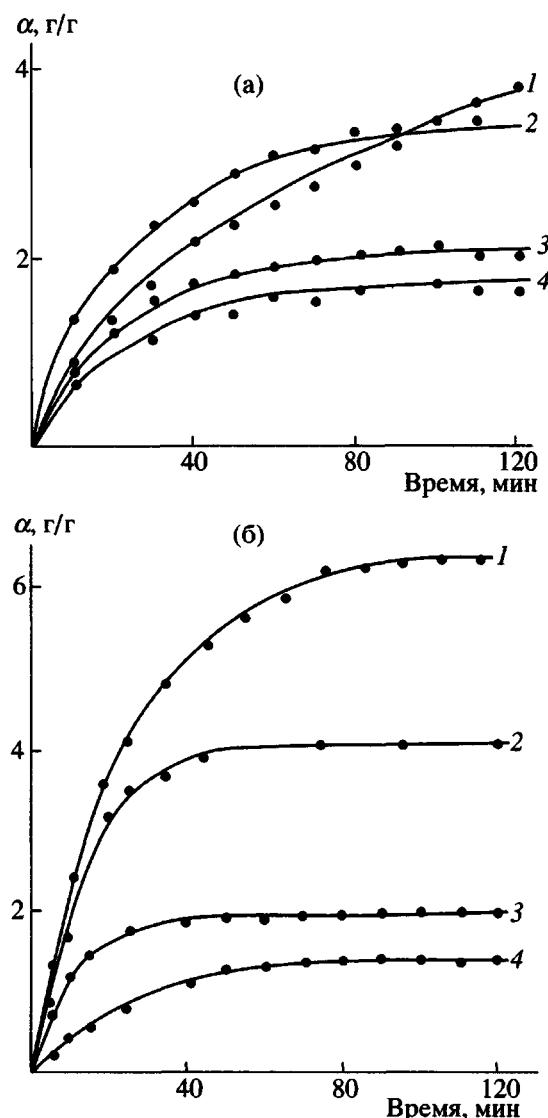


Рис. 2. Кинетические кривые сорбции воды гранулами геля ПВКЛ-ДВБ (а) и ПВКЛ-ТГМ (б) при 10°C. а: $c \times 10^2 = 1.3$ (1), 2.0 (2), 3.3 (3) и 4.7 моль/моль (4); б: $c \times 10^2 = 2.0$ (1), 3.3 (2), 6.7 (3) и 10 моль/моль (4).

но из кривых сорбции воды, представленных на рис. 4 в координатах $W_t/W_\infty - t^{0.5}$, где W_t и W_∞ – количество сорбированной воды к моменту времени t и в равновесном состоянии соответственно. Тангенс угла наклона графиков, построенных в этих координатах, пропорционален коэффициенту диффузии и в отсутствие специфического взаимодействия сорбата с полимером не изменяется в процессе сорбции [8]. Как видно из рис. 4, в рассматриваемом случае тангенс угла наклона кривых $W_t/W_\infty - t^{0.5}$ изменяется в процессе сорбции воды и зависит как от концентрации сшивющего

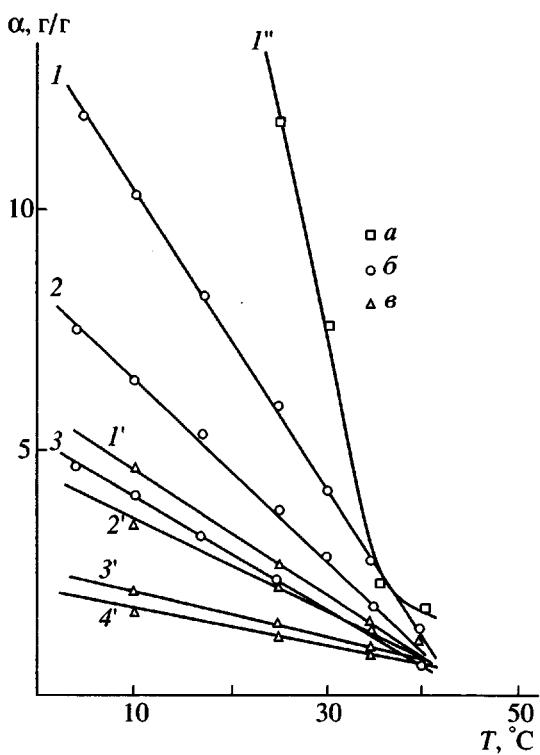


Рис. 3. Температурная зависимость равновесной степени набухания гелей ПВКЛ (а), ПВКЛ-ТГМ (б), ПВКЛ-ДВБ (в). $c \times 10^2 = 0 (I''), 1.3 (I, I'), 2.0 (2, 2'), 3.3 (3, 3'), 4.7$ моль/моль (4').

агента, так и от температуры. Хотя абсолютные скорости поглощения воды сшитыми ПВКЛ гелями закономерно снижаются с повышением концентрации сивающего агента, при этом уменьшается равновесное содержание воды в набухших гелях (рис. 2) и относительные скорости W_t/W_∞ (рис. 4) увеличиваются.

Для начальной стадии сорбции воды характерны наиболее низкие величины коэффициента диффузии, что связано с необходимостью преодоления меж- и внутрицепных гидрофобных взаимодействий в геле. Уменьшение коэффициента диффузии на поздних стадиях сорбции связано, как отмечалось выше, с различием в скорости диффузий слабосвязанной и свободной воды. Из рис. 4а, 4б видно, что увеличение концентрации любого сивающего агента приводит к росту коэффициента диффузии (тангенс углов наклона графика). По-видимому, уменьшение количества сорбированной воды при увеличении степени сшивания (рис. 3) происходит в первую очередь за счет уменьшения доли свободной воды, имеющей более низкий коэффициент диффузии. При этом возрастает относительный вклад коэффициента

диффузии связанный воды. В результате наблюдается рост суммарного коэффициента диффузии при увеличении степени сшивания.

Повышение температуры, как известно, способствует увеличению скорости диффузии молекул воды. В нашем случае угол наклона кривой $W_t/W_\infty - t^{0.5}$ растет в интервале 10–35°C (рис. 4в, 4г). При 40°C эффективная скорость диффузии молекул воды в геле заметно падает. Это указывает на фазовый переход с частичным удалением воды из геля, который сопровождается конформационным превращением участков цепей ПВКЛ [3]. В результате такого превращения изменяется расположение карбонильных групп, являющихся "мостиками" для перемещения молекул воды и соответственно становится иной структура транспортных каналов для воды.

Из данных рис. 3 следует, что гели ПВКЛ-ТГМ сорбируют в среднем в 1.5–2.5 раза больше воды, чем гели ПВКЛ-ДВБ при одинаковом содержании сивающего агента. На примере гранул с ДВБ видно, что при достижении определенной степени сшивания (прямые 3' и 4') гели уже мало отличаются друг от друга по способности к сорбции воды. Практически все кривые на рис. 3 пересекаются в области 40°C, в которой исчезают различия в абсолютных значениях равновесной степени набухания для всех изученных гелей. В указанной области в гелях содержится ~8 молей воды на одно мономерное звено ПВКЛ.

Для сравнения на рис. 3 приведены данные для слабо сшитого геля ПВКЛ, который образуется в тех же условиях, что и рассмотренные гели, но без сивающего агента. Для этого геля наблюдается наиболее сильная зависимость равновесной степени набухания от температуры, а минимальная величина α достигается при более высокой температуре. Известно, что при термоусаждении линейного высокомолекулярного ПВКЛ при температуре выше 60°C в нем остается ~15–16 молей воды на звено ПВКЛ [3]. Это в 2 раза больше, чем минимальное содержание воды в сшитых гранулах гидрогеля. Отсюда следует, что химическая сшивка, изменяя конформацию полимерной цепи, регулирует степень гидратации карбонильных групп ПВКЛ.

Таким образом, впервые радикальной полимеризацией гидрофобного мономера в воде в отсутствие ПАВ получены сферические гранулы слабо сшитого гидрофильного полимера. Размер его частиц можно регулировать путем введения в состав геля различных по структуре сивающих агентов. По-

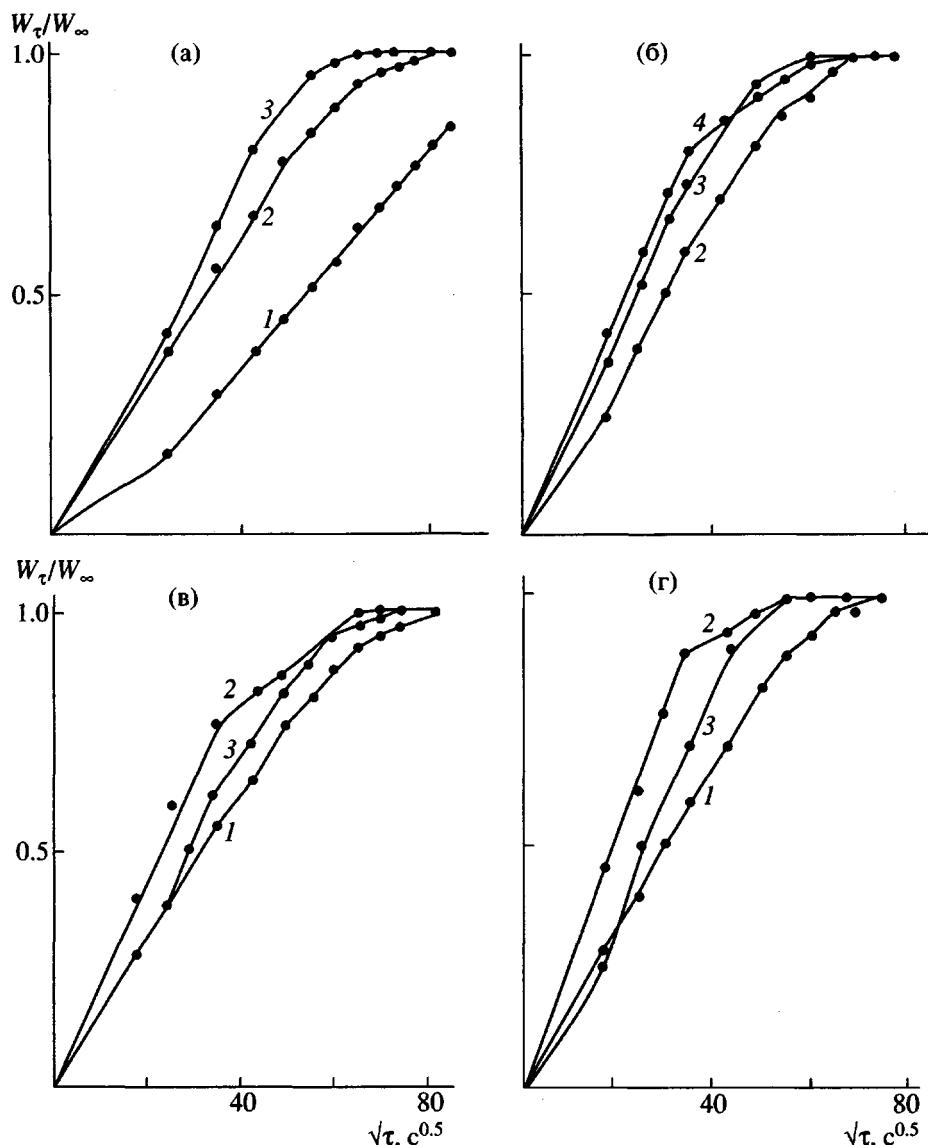


Рис. 4. Кинетические кривые сорбции воды гранулами геля ПВКЛ-ДВБ (а, в) и ПВКЛ-ТГМ (б, г). а, б: $T = 10^\circ\text{C}$, $c \times 10^2 = 1.3$ (1), 2.0 (2), 3.3 (3), 10 моль/моль (4); в, г: $c \times 10^2 = 2.0$ моль/моль, $T = 10$ (1), 35 (2) и 40°C (3).

казано, что факторами, влияющими на способность гранул сорбировать воду, являются строение и количество сшивающего агента, а также температура, при которой осуществляется набухание.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Galaev I. Yu., Bo Mattiasson // Enzyme Microb. Technol. 1993. V. 15. P. 354.
2. Кириш Ю.Э., Галаев И.Ю., Карапутадзе Т.М., Марголин А.Л., Сведас В.К. // Биотехнология. 1987. № 2. С. 184.
3. Кириш Ю.Э. Поли-N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды. М.: Наука, 1998.
4. Кузькина И.Ф., Пацкин И.И., Марквичева Е.А., Кириш Ю.Э., Бакеева И.В., Зубов В.П. // Хим.-фармацевт. журн. 1996. № 1. С. 39.
5. Markvicheva E.A., Kuzkina I.F., Pashkin I.I., Plechko T.N., Kirsh Yu.E., Zubov V.P. // Biotechnol. Techniq. 1991. V. 5. № 3. С. 223.
6. Марквичева Е.А., Бронин А.С., Кудрявцева Н.Е., Кузькина И.Ф., Пацкин И.И., Кириш Ю.Э., Румш Л.Д., Зубов В.П. // Биоорган. химия. 1994. Т. 20. № 3. С. 257.
7. Кононов Н.Ф., Островский С.А., Устинюк Л.Л. Новые технологии некоторых синтезов на основе ацетилена. М.: Наука, 1977.
8. Николаев Н.И. Диффузия в мембранных. М.: Химия, 1980.

Thermoresponsive Covalently-Cross-Linked N-Vinylcaprolactam Gels

I. V. Bakeeva*, I. I. Pashkin*, Yu. E. Kirsh**, V. A. Tverskoi*, and V. P. Zubov*

*State Academy of Fine Chemical Technology,
pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

**Karpov Institute of Physical Chemistry, State Scientific Center of the Russian Federation,
ul. Vorontsovo pole 10, Moscow, 103064 Russia

Abstract—Spherical granules of a cross-linked hydrophilic poly(N-vinylcaprolactam) gel were obtained for the first time by the radical polymerization of hydrophobic N-vinylcaprolactam in water in the absence of surfactants. The size of granules can be controlled by introducing various cross-linking agents into the gel composition. Factors affecting the sorption ability of granules include the structure and amount of a cross-linking agent and the temperature of swelling. It was established that the rate of sorbate diffusion varies in the course of sorption. The effective diffusion rate of water molecules in the gel markedly decreases at a temperature of 40°C, which is indicative of a phase transition with a partial loss of water from the gel. The chemical cross-links modify the chain conformation, thus controlling the degree of hydration of the carbonyl groups in poly(N-vinylcaprolactam).