

科学研究与教学相结合进行高分子实验的改革与创新

——多学科交叉教学实验的设计

高分子科学系 俞麟

1、背景、目的与意义

教学实验是本科高分子科学教学的重要组成部分，旨在提高学生的实验技能，培养他们的研究兴趣。然而，教材上的大多数高分子实验为经典反应类型，反映学科发展的新实验虽在不断增多，但仍十分有限。高分子化学实验侧重于聚合物的合成过程，但有时忽略了所合成材料的性质和应用。此外，高分子物理实验和高分子化学实验在大多数情况下是相互独立的。项目负责人将自己所从事的科学研究与本科实验教学相结合设计了一个新颖的教学实验，将聚合物合成、聚合物表征和材料应用相结合，如图 1 所示。该实验不仅包括了开环聚合的基本概念和原理的应用，还涉及了由 PEG/聚酯嵌段共聚物制备的可注射性热致水凝胶的最新科学研究进展。我们希望这个实验可以起到抛砖引玉的作用，为高分子实验教材的改革提供一些有益的借鉴。同时，我们希望这个实验能吸引本科生的眼球，帮助他们加深对聚合物的理解，提高他们对科研的热情。

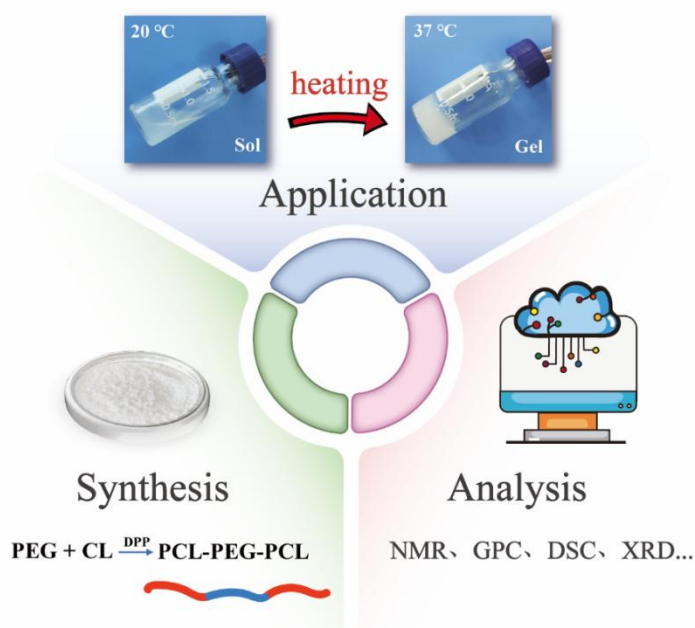


图 1 教学实验主要内容示意图。

2、具体实施方法与过程

2.1 实验背景

环状单体 σ -键断裂后开环、形成线形聚合物的反应，称作开环聚合。开环反应与缩聚反应相比无小分子生成；与烯烃加聚相比，无双键断裂，是一类独特的聚合反应，可与缩聚、加聚并列。开环聚合主要单体有环醚、环酯、环酰胺（内酰胺）以及环硅氧烷等。开环聚合的机理有多种，最常见是配位-插入机理和亲核加成机理。许多半无机和无机高分子也是通过开环聚合来合成。大部分开环聚合物属于杂链高分子，聚合物与单体的元素组成相同，聚合过程中无副产物生成。

作为材料科学一个主要分支，生物医用高分子材料已广泛应用于药物递送、组织修复、人工器官、隐形眼镜、膜材料等方面。其中，由聚乙二醇（PEG）/聚酯构成的两亲性嵌段共聚物，如本实验中合成的 PCL-PEG-PCL，由于良好的生物相容性和可调的生物可降解性，已成为一类重要的生物医用高分子材料。此类嵌段共聚物可以作为组织工程的支架、药物递送的载体及伤口修复的敷料等。此外，聚乙二醇/聚酯共聚物的生物可降解性主要来源于酯键的水解，这一特性避免了聚合物植入后在体内的积聚。

通常，聚乙二醇/聚酯嵌段共聚物是以 PEG 为大分子引发剂，在适当的催化剂作用下，通过交酯（如丙交酯、乙交酯）和/或内酯（如 ϵ -己内酯（CL）、 δ -戊内酯）的开环聚合得到。辛酸亚锡是开环聚合最常用的催化剂之一，然而许多形式的锡是有毒的，且金属残留物不容易从聚合物中去除。近十年来，绿色高效的有机非金属催化剂取得了巨大的发展。通过有机催化剂，人们成功合成了无金属残留的聚合物。这一点对于聚合物作为生物医用材料非常重要。磷酸二苯酯（DPP）价格低廉，是一种有机弱酸，在小分子伯醇或大分子 PEG 引发下，能有效催化不同内酯的开环聚合。因此，在本实验中，将以 PEG 作为大分子引发剂，DPP 为催化剂，催化 CL 开环聚合制备两亲性的 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物，合成路线如下图所示。

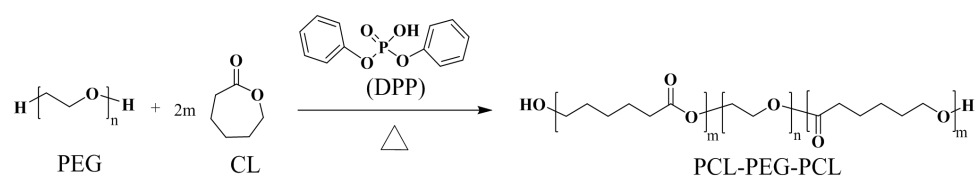


图 2 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物的合成路线

目前,有两种不同的机理可以解释该 DPP 催化的开环聚合反应过程。一种是活化单体机理,将 DPP 视为相对温和的 Brønsted 酸;另一种是由密度泛函理论推导出的双官能团活化机理。

另一方面,在过去的几十年里,水凝胶作为具有良好应用前景的生物医用材料得到了广泛的关注。其具有三维聚合物网络体系,可以容纳大量水,很类似于人体的软组织。特别是一些具有适当组成的两亲性的 PEG/聚酯嵌段共聚物能够在低温或室温时溶于水中,随着温度的升高,聚合物溶液可以自发转变为不流动的水凝胶。这样的水凝胶体系被称为热致水凝胶。此类体系低温的溶胶状态便于封装易失活的药物(如多肽和蛋白质)和活的细胞/干细胞,然后通过注射器将其注射入体内目标部位后原位形成凝胶,从而得到药物持续输送的储库或细胞生长的支架。同时,这种简单的制备过程避免了使用对蛋白质和细胞有害的有机溶剂。迄今为止,可注射性热致水凝胶已广泛应用于药物递送、组织再生、整形和美容填充、3D 细胞培养以及术后防粘连等方面。

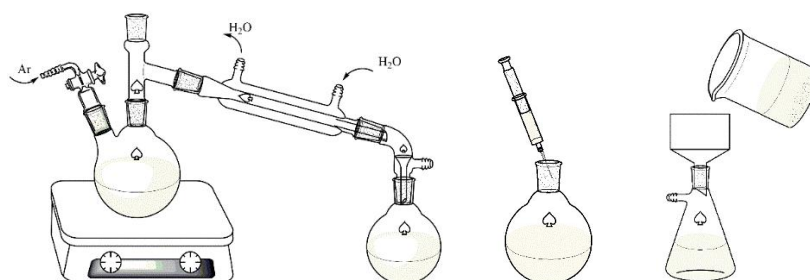


图 3 实验装置(分别为除水、聚合、后处理)

2.2 实验部分

2.2.1 仪器与试剂

仪器介绍

质子核磁共振波谱仪 (^1H NMR)

本实验中使用 400 MHz 的 ^1H NMR (AVANCE III HD, Bruker) 光谱仪来确定聚合

物分子量。以 CDCl_3 为溶剂，四甲基硅烷（TMS）为内标，聚合物以 10 mg/mL 溶解在 CDCl_3 中。所制备的 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物的平均的数均分子量 (M_n) 可由方程(1) - (2)计算得到:

$$\frac{4n-4}{I_a} = \frac{4m}{I_d} \quad (1)$$

$$M_{n(\text{PCL-PEG-PCL})} = M_{n(\text{PEG})} + 2M_{n(\text{PCL})} = 44n + 2 \times 114m \quad (2)$$

其中, I_a 为 PEG 链段中乙二醇重复单元中亚甲基质子峰的积分面积, I_d 为 CL 重复单元中间的亚甲基质子峰 ($-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) 的积分面积。 n 和 m 分别表示 PEG 链段和 PCL 链段的重复单元数。利用厂商提供的 PEG 的 M_n ($n=35$), 可以计算出所合成共聚物的 M_n 。

凝胶渗透色谱仪 (GPC)

作为一种尺寸排除色谱技术, GPC 通常被用来表征聚合物的链长。简单来说, 长链聚合物的洗脱速度更快, 而短链聚合物的洗脱速度更慢。通过 GPC (1260, Agilent) 可以获得实验中所制备聚合物的 M_n 、重均分子量 (M_w) 以及聚合物的摩尔质量分散系数 ($D_w, M_w/M_n$), 其中 D_w 能够反映所合成聚合物的分子量分布情况。使用四氢呋喃作为洗脱液, 测试温度为 35 °C, 流速设置在 1.0 mL/min, 窄分布的聚苯乙烯为标样, 聚合物以 10 mg/mL 的浓度溶解在 THF 中。

差示扫描量热仪 (DSC)

DSC (Q2000, TA Instruments) 可测定所合成聚合物的热性能。DSC 通过测量热流, 可以获得聚合物的熔融温度 (T_m)、结晶温度 (T_c) 和玻璃化转变温度 (T_g)。由于聚合物的多分散性, 这些温度是一个范围而非固定数值。具体操作如下: 在样品盘中称取 10 mg 的样品; 首先以 10 °C/min 的速率将样品加热至 80 °C (低于分解温度), 并在此温度下维持 5 min, 以消除其热历史; 随后在相同速率下冷却样品至 -20 °C, 观察其结晶转变并记录冷却曲线; -20 °C 维持 5 min 后, 再次加热样品至 80 °C, 观察其熔融变化并记录加热曲线。

X 射线衍射仪 (XRD)

XRD 是分析材料结晶行为的有力工具。由于 PCL-PEG-PCL 嵌段共聚物结晶度高, 采用配备 8KeV Cu K 射线辐射源的衍射仪 (Xeuss2.0, Xenocs) 对聚合物进行

XRD 测试，分析共聚物的结晶行为，得到共聚物的衍射图谱。该测试中，样品需要研磨成细粉并涂在样品板上。在室温下以 $5^\circ/\text{min}$ 的扫描速率记录 $0 - 50^\circ$ 扫描范围内的衍射图谱。实验中电压固定为 40 kV，电流设置为 40 mA。

动态流变仪

为了观察温度诱导的溶胶-凝胶相转变过程，用配备了锥板（直径：60 毫米，锥角： 1° 、间隙：0.03 毫米）的动态应力控制流变仪（Kinexus Malvern）记录聚合物水溶液（20 wt %）弹性模量（ G' ）和粘性模量（ G'' ）随温度变化的曲线。通常情况下， G' 和 G'' 分别表示材料在循环变形时的储能模量和损耗模量。将 1.5 mL 聚合物水溶液滴在样品板上，用低粘度硅油填充样品板的边缘，防止水分蒸发。温度扫描范围为 $20 \sim 50^\circ\text{C}$ ，升温速率为 $2^\circ\text{C}/\text{min}$ ，频率固定在 1.59 Hz。

试剂和仪器

试剂

CL 单体 3.6 g（新蒸，密封保存于干燥处）；PEG-1500 1.5 g；甲苯 25 mL；乙醚 200 mL；DPP 催化剂 0.5 g

仪器

Schlenk 烧瓶、蒸馏头、冷凝管、尾接管、茄形瓶、磁力搅拌、磁子、针筒、烧杯、锥形瓶、漏斗、抽滤瓶等。

公用：真空烘箱、天平、红外灯

2.2.2 教学实验设计

本实验是为已完成有机化学和高分子化学课程的高分子材料与工程专业本科生设计的，是高分子化学实验课程的一部分。每个学生独立完成整个实验，实验时间为 6-8 小时。

整个实验分为三个部分：（1）合成两亲性 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物；（2）制备聚合物水溶液，并观察其温度诱导的 sol-gel 相转变；（3）在助教的帮助下，通过 ^1H NMR、GPC、DSC 和 XRD 分析所合成聚合物的物理化学性质。

在第一部分中，以 PEG-1500 为大分子引发剂，在 DPP 的催化下引发 CL 开环聚合得到 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物。具体方法如下：将 1.50 g PEG-1500、0.50 g DPP 和 25 mL 无水甲苯依次加入到 50 mL 干燥的 Schlenk 烧瓶（带支口的圆底烧瓶）中，通过共沸蒸馏除去聚合物中的痕量水分。当体系剩余约 5 ~ 10 mL 甲苯时，停止蒸馏，在氩气气氛下将烧瓶冷却至室温。用注射器加入 3.6 g 无水 CL 后，反应体系在氩气气氛下于 50 °C 搅拌 3 小时。随后，将反应溶液滴加到含有 150 mL 冷乙醚的锥形瓶中，将该体系在冰水浴中搅拌 1 小时。过滤后，用乙醚反复多次洗涤沉淀物。收集产物，将其自然干燥至恒重后计算产量。

在第二部分中，制备聚合物水溶液，并观察溶液在升温过程中的 sol-gel 相转变。将 0.5 g 干燥的聚合物和 2 mL 去离子水加入 10 mL 玻璃瓶中。通过将装有样品的玻璃瓶在 55 °C 水浴中磁力搅拌 0.5 ~ 1.5 min，然后在冰水中淬火 0.5 ~ 1.5 min，快速获得半透明的聚合物溶液。取 0.5 mL 聚合物溶液至 2 mL 小瓶中，先后在 20 和 37 °C 的水浴中平衡 10 分钟，然后倒置 180°，观察聚合物/水体系在不同温度下的状态，了解 sol-gel 相转变。

在第三部分，助教将使用 ¹H NMR、GPC、DSC 和 XRD 对学生合成的聚合物进行表征，学生们需要掌握仪器原理并能够分析表征结果。

危险性说明：

所有实验均应在通风良好的通风橱中进行。CL 对呼吸系统、皮肤和眼睛有刺激性。DPP 对皮肤和眼睛有刺激性。甲苯是一种易燃、有害的溶剂。乙醚是高度易燃的溶剂，长期储存可产生具有爆炸性的过氧化物。所有溶剂应远离明火使用。聚合物产品一般无毒，但不可食用。整个实验过程中，学生必须全程佩戴护目镜、实验服和手套。

2.3 本科生实践结果

我们邀请了 10 名大三或大四的高分子科学系本科生志愿者前来进行该实验。学生们按照实验讲义和教师授课内容完成该实验并撰写实验报告，在报告中详细分析该实验，通过查阅文献资料回答课后问题并提出实验改进意见。我们根据学

生实验情况和报告撰写情况对他们进行评分，同时反思并改进实验设计。

全体学生均成功合成了 PCL-PEG-PCL 两亲性三嵌段共聚物，产率一般达到 80%。所得聚合物均通过核磁共振氢谱和凝胶渗透色谱分析进行表征。学生合成的 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物的分子信息列于表 1。

表 1 学生合成的聚合物样品的表征数据

样品	产率 (%)	M_n , NMR ^a (g/mol)	D_M ^b	Sol-gel 相转变	状态
1	80	1870-1500-1870	1.28	√	不透明
2	91	1790-1500-1790	1.27	√	不透明
3	86	1900-1500-1900	1.19	×	沉淀
4	93	1830-1500-1830	1.24	√	半透明
5	86	1710-1500-1710	1.45	×	透明的溶胶
6	92	1750-1500-1750	1.46	×	透明的溶胶
7	87	1790-1500-1790	1.29	√	半透明
8	91	1830-1500-1830	1.31	√	半透明
9	87	1630-1500-1630	1.39	×	透明的溶胶
10	95	1830-1500-1830	1.38	√	半透明

a: 用 ¹H NMR 结果计算得到嵌段共聚物的分子量

b: 用 GPC 确定的嵌段共聚物的分子量分布

如表 1 所列，学生得到的聚合物分子量基本在 1800-1500-1800 附近，分子量分布从 1.15 到 1.50 不等。由于成功控制了反应系统中的水含量，包括从引发剂 PEG 1500 中去除微量水分、快速进料和在聚合过程中保持良好的密封，大多数

样品具有相对低的分子量分布 (<1.40)。当体系中水含量不小心增加时,例如聚合过程中的密封性较差,产物则呈现出较低的分子量和较宽的分子量分布。这些发现为学生提供了反馈:需要对引发剂进行除水,以及反应中需要对体系进行氩气保护。

三名学生发现,他们的样品(5、6和9)在 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下仅保持溶胶状态,无法在升温时发生凝胶化转变。这种失败就是由于他们的合成聚合物分子量相对较低,而分子量分布较宽,导致聚合物分子的总疏水性较弱。相反,另一个样品(3)无法在水中溶解,在两个检测温度下均形成沉淀,这是由于其具有过高的分子量以及过窄的分子量分布,聚合物分子整体呈现了非常强的疏水性所致。其余学生制备的聚合物溶液都成功观察到了热诱导的溶胶-凝胶转变。

总的来说,所有学生都独立完成了该实验,并成功获得了高产率的聚合物,其中一半以上的学生使用他们制备的聚合物水溶液观察到了热诱导溶胶-凝胶转变。课程助教对学生们在实验中展现的操作技能,以及实验后的报告进行评分,用于评估学生的能力提升和反思实验设计的情况。在实验报告中,学生仔细记录了实验过程和实验现象。通过回答课后作业中的问题,他们分析了影响实验的因素,包括温度和湿度,以及他们在实验中犯的错误。通过参考文献,他们尝试得出聚合反应的机理,从而加深了对本实验的理解。此外,他们还学习了几种仪器的原理,然后掌握了如何分析所得的实验数据。学生们对该实验也提出了建设性的意见,主要反馈是建议合成具有不同长度PCL嵌段的PCL-PEG-PCL嵌段共聚物,然后观察PCL的嵌段长度对体系热致凝胶化温度的影响,而不是简单地演示在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 形成的水凝胶。在未来实验的改进中,可以参考学生意见,将该实验设计成一个探究性的实验,来探究合适的成胶分子量。此外,该实验使得相当多的学生对生物医用材料产生了浓厚的兴趣。按照附录中的实验报告的模板和学生成绩的评分标准对学生成绩进行评分,学生的平均分达到8.2。因此,我们可以有把握地说,我们所设计的教学实验的主要目标已经成功实现。

附录

实验报告格式及课后问题

实验报告模板如表 2 所示。

表 2 实验报告表模板

标题 姓名： 日期：
摘要
引言
实验部分
结果与讨论
结论
参考文献

课后问题：

- (1) 计算产率并总结实验，包括本实验的影响因素和优缺点。
- (2) 查阅文献画出该反应的机理，如有多种解释，选择其中你认为更合理的，并给出相应原因。
- (3) 尝试分析样品的核磁谱图并计算聚合物的分子量。
- (4) PCL-PEG-PCL 可通过酯键水解降解。它在酸性条件下水解的机理是什么？碱性条件下的水解机理是什么？
- (5) 对于一类具有固定分子量分布、同时其水溶液能够展现热致凝胶化转变的 PCL-PEG-PCL 共聚物，描述其中 PCL 长度会如何影响它的凝胶化转变温度？

评分标准

最高得分:10 分（操作技能占 40%，实验报告占 60%）

学生的操作技能分为四个等级：优秀（4'）、良好（3'）、及格（2'）、不及格（1 或 0'）。

优秀：学生可以独立完成实验，获得具有良好性能的产品，包括高收率和预期的分子量和分子量分布。可以制备出半透明状态的聚合物水溶液，并在加热时显示溶胶-凝胶相转变。

良好：学生可以在老师的少量帮助下完成实验，并获得具有良好性能的产品，包括高收率和合适的分子量和分子量分布。聚合物水溶液是不透明的，但在加热时仍保持溶胶-凝胶转变。

及格：学生可以在老师的帮助下完成实验并得到产品。合成聚合物在加热时在水中不显示溶胶-凝胶转变。

不及格：学生不能完成实验，也得不到产品。

学生的实验报告分为四个等级：优秀（6'）、良好（4.5'）、及格（3'）和不及格（1.5 或 0'）。

优秀：学生能够如实记录实验，并对结果进行详细的分析，包括实验中的错误和一些影响因素。学生可以查阅相关文献，正确、创造性地回答课后问题，并提供积极的反馈和建议。报告条理清晰，字迹工整。

良好：学生可以如实记录实验，并对结果进行适当的分析。学生可以参考相

关文献，正确回答课后问题。

及格：学生可以如实记录实验，并对结果进行分析。学生可以查阅相关文献并完成实验后问题。

不及格：报告杂乱无章，错误百出。

学生报告

如图 4 所示，展示了学生报告。

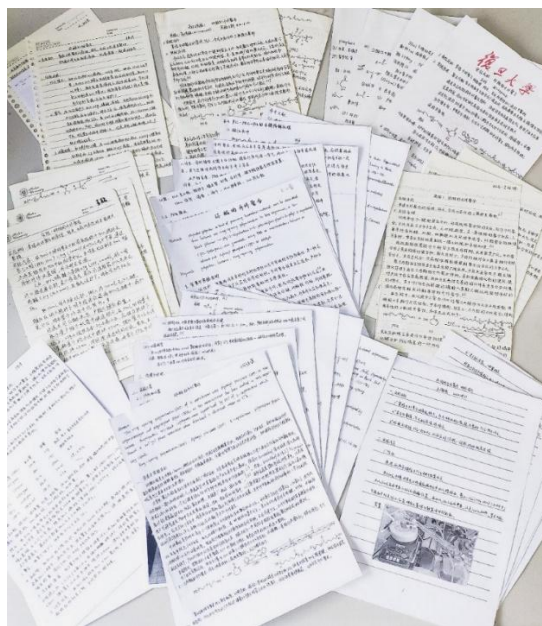


图 4 学生实验报告。

4 总结和成果

我们成功设计了一个教学实验：通过开环聚合制备两亲性 PEG/聚酯嵌段共聚物。整个学生实验分为三个部分：(1) 合成两亲性 PCL-PEG-PCL 三嵌段共聚物；(2) 制备聚合物水溶液，并观察其温度诱导的 sol-gel 相转变；(3) 在助教的帮助下，通过 $^1\text{H NMR}$ 、GPC、DSC 和 XRD 分析所合成聚合物的物理化学性质。

我们招募了学生志愿者前来进行实验，得到了较为成功的结果。所有学生都独立完成了该实验，并成功获得了高产率的聚合物，其中一半以上的学生使用他们制备的聚合物水溶液观察到了热致凝胶化的相转变。学生们学习并掌握了聚合物分子量的计算方法，能够从 GPC 谱图中分析得到聚合物的分子量分布，能够分

析 DSC 和 XRD 的结果，了解所合成聚合物材料的热性能和结晶性能。在实验报告中，学生仔细记录了实验过程和实验现象，分析了实验的影响因素并提出有益的改进意见。学生们不仅学习了开环聚合的原理，还了解了所合成的嵌段共聚物作为可注射性热致水凝胶的应用。此外，该实验吸引了学生的注意力，提高了他们的参与热情。总之，该实验为高年级本科生提供了一个极好的综合实践机会，使他们能够巩固并运用了教材中的基本概念和原理。

该教学实验成果以硕士研究生吴凯婷为第一作者，俞麟教授为通讯作者，丁建东教授为共同作者发表于美国化学会（ACS）的教学旗舰期刊 *Journal of Chemical Education*，并被杂志选为补充封面，同时也是复旦大学高分子科学系在该杂志上发表的第一篇教学论文。详见：Wu, Kaiting; Yu, Lin*; Ding, Jiandong. Synthesis of PCL-PEG-PCL Triblock Copolymer via Organocatalytic Ring-Opening Polymerization and Its Application as an Injectable Hydrogel — an Interdisciplinary Learning Trial. *J. Chem. Educ.* 2020, 97, 4158 – 4165 （文章链接：<https://dx.doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00325>）。目前，该实验已经作为综合实验入选高分子科学系编撰中的《高分子实验》教材，后续将应用于本科生的实验教学。此外，我们希望这个实验可以起到抛砖引玉的作用，为高分子实验教材的改进提供一些有益的借鉴。