

脂肪酶催化开环聚合的研究进展

汪 冬¹, 肖 艳^{1*}, 徐 衡², 郎美东¹

(1. 华东理工大学材料科学与工程学院, 超细材料制备与应用教育部重点实验室, 上海 200237;

2. 石油化工新材料协同创新中心, 安庆 246011)

摘要:酶是一种绿色、安全、高效、专一的生物催化剂, 在反应中具有能耗小、可循环利用和选择性高等优点, 更重要的是酶催化聚合能够制备传统的化学催化无法(或难以)实现的聚合物, 具有一定的工业化前景。本文简述了酶催化发展历程、机理以及其制备特殊结构和功能聚合物材料的特点, 特别是脂肪酶催化下的开环聚合相对于缩聚反应来说, 具有反应条件温和、分子量和结构可控性好等优势, 因此重点描述脂肪酶催化开环聚合在合成不同拓扑结构(线型、支化、交联)聚合物中的研究进展。

关键词:酶; 脂肪酶催化; 开环聚合; 拓扑结构

引言

酶是自然界中无处不在的新陈代谢过程催化剂, 人类首次发现酶的历史可追溯到 19 世纪 30 年代, 但将酶应用于工业生产的想法始终仅存在理论上的可能, 直到 20 世纪 60 年代^[1], 人们实现了酶在大规模的生产过程中的应用, 如食品加工业中生产谷物、土豆和其它淀粉的过程。以酶为催化剂的有机合成主要有以下优点: 首先, 从温度、压力和 pH 等实验条件出发, 酶催化反应条件温和, 能大幅度节约能耗; 其次, 酶催化的高度对映体选择、化学选择、位置选择和立体选择推动了功能性化合物新型反应的发展, 为制备特殊结构的药物和农药提供了途径; 最后, 酶作为自然界中无毒的催化剂, 符合绿色可持续发展的商业和生态需求。

在高分子材料合成中, 继酸、碱、自由基等第一代催化剂和过渡金属、稀有金属等第二代催化剂蓬勃发展以后, 以酶为代表的第三代生物催化剂在过去的几十年里受到越来越广泛的关注^[2]。实验证明, 酶催化聚合比传统催化剂更有利于精确控制高分子结构, 这和酶的高度对映体选择、化学选择、位置选择和立体选择有关。此外, 酶催化剂天然无毒, 催化反应条件温和, 将大大减少能源消耗; 酶属于生物可再生资源, 符合可持续发展要求, 因此, 高分子材料的酶催化聚合是环境友好的绿色制备典型代表^[3~5]。在现有的 6 大类酶中, 氧化还原酶、转移酶和水解酶均已被报道能成功在生物体外制备高聚物, 而脂肪酶(属于水解酶大类)催化的内酯及其衍生物开环聚合具有良好的工业化前景, 因为此类酶可催化的底物结构十分多样, 并且所得到的可降解性高分子具有潜在的生物医用价值^[6,7]。其中, 南极假丝酵母脂肪酶 B (Candida Antarctic Lipase B, CALB) 在开环聚合内酯方向得到了极大关注, 而商业化的 Novozym 435 则是将该酶物理吸附于多孔交联的聚甲基丙烯酸甲酯上, 从而得到在多种有机溶剂中保持热稳定性和催化活性的固定化酶。这种被称作 Novozym 435 的固定化酶在很大程度上为酶催化开环聚合带来了突破性进展^[8]。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2016.08.001

收稿: 2015-11-18; 修回: 2016-01-26;

基金项目:上海市“科技创新行动计划”国际合作项目(项目号 14520720600)、教育部留学回国人员科研启动基金(第 43 批)、中央高校基本科研业务费专项资金(项目号 WD1414007)和国家自然科学基金(基金号 51103041)资助;

作者简介:汪冬(1990—), 男, 华东理工大学材料科学与工程学院, 硕士研究生, 从事于生物医用材料研究;

* 通讯联系人: 肖艳(1981—), 女, 硕士生导师, 从事生物医用材料研究。E-mail: yxiao@ecust.edu.cn.

1993 年, Kobayashi 和 Gutman 课题组在各自独立的研究中首次利用脂肪酶催化成功制备了聚酯^[9,10]。之后的研究表明, 脂肪酶除了可以用于催化开环聚合以外, 还可以催化缩聚反应, 主要用于制备聚酯和聚碳酸酯, 甚至可合成聚硫酯和聚酰胺^[11~15]。人们通过研究脂肪酶催化机理发现(如图 1 所示), 此类酶的催化活性中心是由天冬氨酸(或谷氨酸)、组氨酸和亲核的丝氨酸组成三元体系, 以 CALB 为例, 整个聚合过程可简单归结为酰化和去酰化过程, 酰基供体包括酸、内酯、(环)碳酸酯, 内酰胺, (环)硫酯和环状磷酸酯, 去酰化中所用到的亲核试剂除了常用的水和醇类以外, 还包括专一性较低的巯基和氨基。因此, 通过缩聚或者开环聚合环状单体的方式将酰基供体和亲核试剂结合起来, 为制备上述多种聚合物提供了可能^[16]。

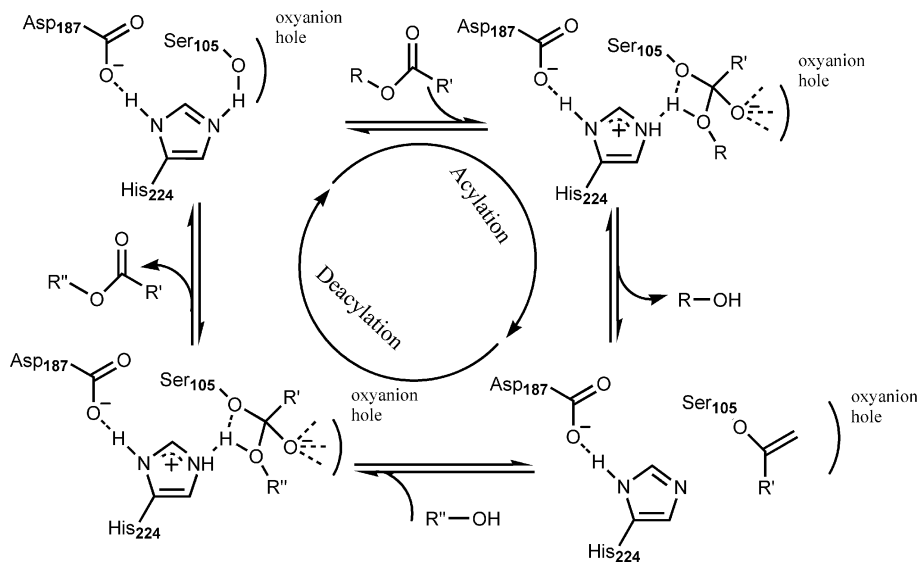


图 1 脂肪酶 N435 的酰化与去酰化的机理过程^[16]

Figure 1 Acylation and deacylation mechanism process of CALB enzyme^[16]

此外, 酶催化的化学、位置和立体选择性可用于制备很多传统化学催化无法(或难以)实现的聚合物, 特别是酶催化的对映体选择为制备新型手性聚合物提供了条件^[17]。日本的 S. Kobayashi^[4,5,10]、美国的 R. A. Gross^[12,14,18]、欧洲的 A. Heise^[19~21]、Anja Palmans^[16,17,22] 和 Steven Howdle^[23~27]、中国的 Quanshun Li^[28] 和 Renxi Zhuo^[29~33] 等在酶催化聚合上作了很多有代表性的研究和总结, 近年来人们对脂肪酶开环聚合的机理和反应条件、末端官能化、各种内酯均聚开环反应、手性聚合物制备等方面作了深入的探讨, 由于催化剂的专一性, 多步反应需要用到不同的催化剂, 因此, 将化学和酶催化结合起来可用于制备线性、支化和交联等具有多种结构和功能的聚合物(如图 2 所示), 本文将着重讨论脂肪酶开环聚合在制备不同拓扑结构聚合物方面的研究进展。

1 线型聚合物

1.1 无规共聚

改变聚酯材料性质最直接的方法是不同内酯的共聚, 由不同种单体的反应速率和酯交换程度决定产物的最终序列结构。在酶催化的开环聚合中, Albertsson 曾总结过不同环内酯、丙交酯和碳酸酯的均聚和共聚的研究进展^[15], 近年来的研究主要集中在官能化酯类共聚物的制备或生物医用材料的应用探索上, 如 Liu 等制备了一系列聚- ω -十五内酯-co-p-二氧环己酮共聚物, 并研究其生物降解性、生物相容性以及作为药物载体释药行为^[18]; Vaida 等报道了聚- ω -十五内酯和官能化的己内酯共聚以及和主链带有双键、环氧或者氨基的内酯共聚(如图 3 所示), 得到的产物结晶性明显降低, 以加快聚- ω -十五内酯基材料的降解^[34]。

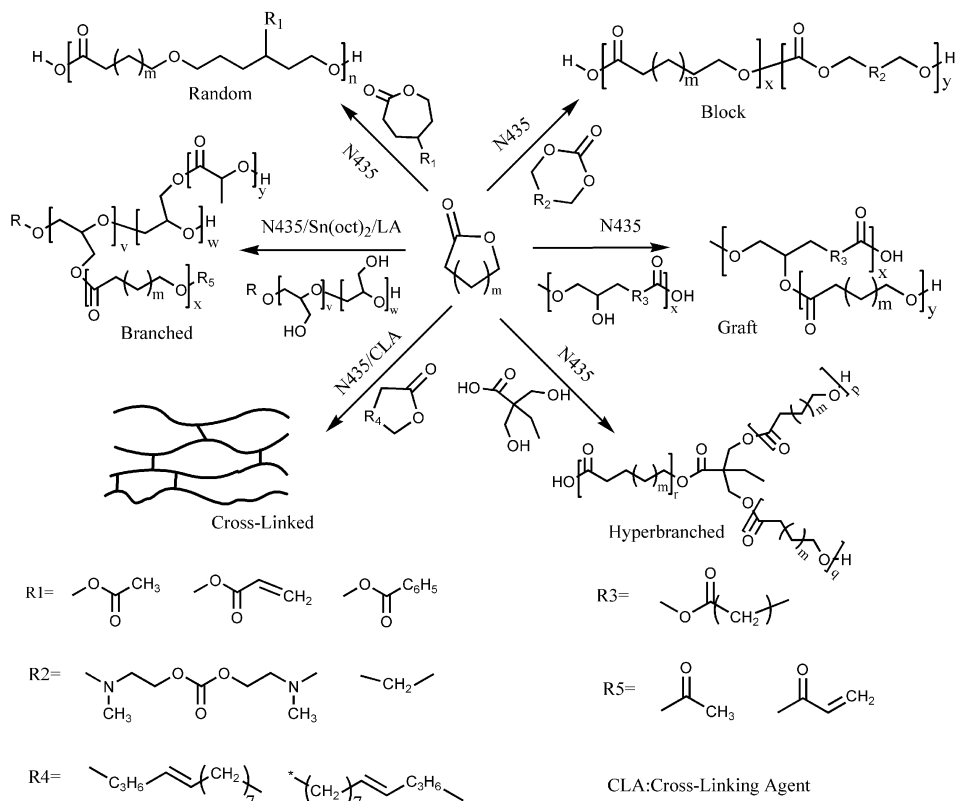
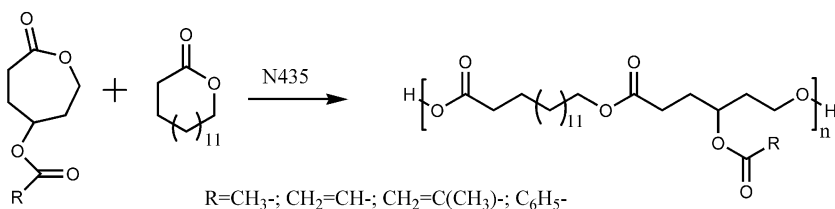


图 2 酶催化开环聚合制备不同拓扑结构聚合物的过程

Figure 2 Polymers with different topological structures prepared by enzyme catalyzed ring-opening polymerization

图 3 ω -十五内酯与功能性 ϵ -己内酯单体的共聚过程^[34]Figure 3 Copolymerization of ω -cyclopentadecanolid with functional ϵ -caprolactone monomers^[34]

最近,我国研究人员利用酶催化合成了主链阳离子型的碳酸酯共聚物,并研究其作为布洛芬药物载体的 pH 响应性释药行为^[29],他们又利用酶催化一步法合成了同时带有阴、阳离子的碳酸酯共聚物,并探索其组装行为和细胞毒性^[30]。Wu 等则研究出一种新颖的具有酸降解的 β -硫代丙酸酯官能团的聚合物,其在 CALB 酶催化缩聚作用下合成甲基-((2-羟乙基)硫)丙酸酯(MHETP)均聚物(PTE)以及与己内酯(CL)的共聚物[P(TE-co-CL)],并且该共聚物组成具有优良可控性和低分散性以及 pH 响应性降解行为,这使其有很大的生物材料应用潜能^[35]。我们课题组也曾研究对比了 CL 和 4-甲基- ϵ -己内酯(MeCL)分别在异辛酸亚锡和 Novozymes 435 催化下的反应动力学,结果表明,两种单体在酶催化条件下竞聚率相差较大,因此形成非理想的无规共聚,而在异辛酸亚锡催化时,两者竞聚率相当,属于理想的共聚,得到完全无规的聚合物^[36]。

1.2 嵌段共聚

化学/酶法制备嵌段共聚物最早是以化学法合成的端羟基高聚物作为大分子引发剂实现酶催化开环聚合。Kumar 等首次报道了单端羟基的聚丁二烯为大分子引发剂在酶催化条件下分别引发己内酯和十

五内酯的开环聚合,成功制备了聚丁二烯-聚己内酯和聚丁二烯-聚十五内酯嵌段共聚物^[37]。之后的不少报道集中在以 PEG 为大分子引发剂制备两亲性嵌段共聚物上, Panova 和 Kaplan 通过详细研究以单端羟基 PEG 为引发剂制备 PEG-PCL 的酶催化开环聚合后发现,该体系是一个动力学体系,反应条件影响了复杂反应动力学、反应速率、端基结构和分子量。基于这些机理的研究表明,可通过反应条件调控产物的性质^[38]。He 等成功利用单羟基或双羟基末端的 PEG 和 CL 在酶催化条件下共聚得到两嵌段/三嵌段共聚物,并研究产物的降解行为^[31],还首次报道了以固定化的猪胰脂肪酶为催化剂制备三嵌段聚二氧六环酮-聚-5-苄氧基-三亚甲基碳酸酯-聚乙二醇共聚物。最近,他们报道了以 PEG 为引发剂酶催化制备官能化的碳酸酯共聚物,并用于制备 pH 响应的阿霉素药物载体^[32]。酶催化的选择性引发聚合制备 PEG-PCL 嵌段共聚物是由 Oishi 等发现的,当用一端为羧基一端为羟基的 PEG 在酶催化条件下引发 CL 开环聚合时,末端羧基的保留使得产物自组装形成胶束^[39]。Zorn 等研究了大分子引发剂 BAMM 上伯羟基和叔羟基引发 CL 开环聚合,结果表明叔羟基的引发效率极低,所得聚合物为嵌段共聚物^[40]。除大分子引发剂外,酶催化制备嵌段共聚物的另一种方法是与自由基聚合技术相结合,包括可控原子转移自由基聚合(ATRP)、氮氧自由基聚合(NMRP)、可逆加成-断裂链转移聚合(RAFT)等方法。Meyer 等首先制备了一种双官能团引发剂,该引发剂上的羟基先引发己内酯的酶催化开环聚合,产物提纯后再加入乙烯基类单体和一价铜配合物,以溴官能团引发的 ATRP 法聚合,从而成功制备了 PCL-*b*-PS 嵌段共聚物^[22]。Peeters 等进一步研究了手性嵌段共聚物的制备(如图 4 所示),首先以伯羟基引发外消旋的 4-甲基-己内酯开环聚合,由于酶催化的手性选择性,聚合物中对映体过量率接近 90%,然后加入 Ni(PPh₃)₂Br₂ 催化剂,一方面抑制酶的活性,另一方面实现 MMA 单体的 ATRP,在没有中间纯化过程的情况下—锅法制备手性嵌段共聚物^[41]。

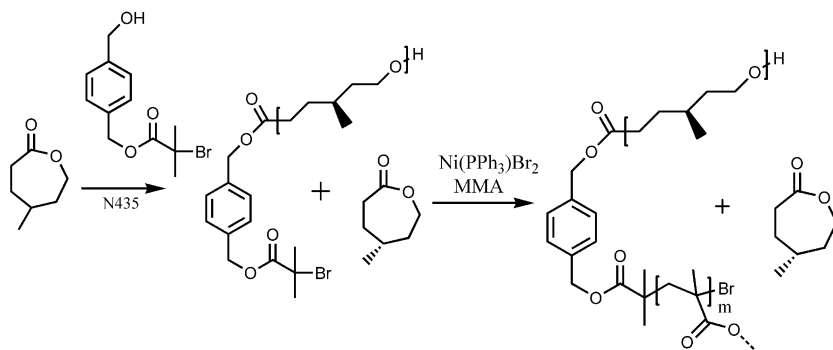


图 4 一锅法制备手性嵌段共聚物的过程^[41]

Figure 4 Synthesis process of chiral block copolymer by a pot method^[41]

同时, van As 等结合酶催化开环聚合(eROP)和氮氧活性自由基聚合,在不含金属条件下以“一锅法”连续两步制备嵌段共聚物,该方法省略了中间转化和提纯工作,以双官能团化合物为引发剂成功合成了手性聚 4-甲基-己内酯-*b*-聚苯乙烯^[42]。De Geus 等就 eROP 和 ATRP 结合制备嵌段共聚物作了更为深入的研究,如详细考察了 eROP 产物的端基结构,优化实验条件以降低均聚物的生成,提高嵌段共聚物在产物中的含量^[43];又研究对比了 eROP 和 ATRP 在级联反应、串联反应和同时反应时制备嵌段共聚物的区别^[19]。此后,Howdle 课题组以超临界二氧化碳为介质探讨了酶催化开环聚合和 ATRP^[23~25]、或 RAFT^[26]等化学法催化结合制备嵌段共聚物的优越性^[27]。Sha 等利用 eROP 先制备 PCL 片段,再将端羟基转变为活化溴,用 ATRP 法引发 GMA 聚合得到两亲性嵌段共聚物^[44];之后利用类似的方法得到了 CBABC 型嵌段共聚物,并研究其自组装行为^[45]。

尽管将酶催化开环聚合与自由基聚合结合制备嵌段聚合物取得了良好的进展,但丙烯酸酯类的引入导致其聚合物无法完全可降解,而生物医用材料的发展需要材料的良好生物可降解性,并在制备过程中不引入重金属催化剂等杂质,因此 Heise 等首次利用酶催化 and 卡宾催化的特点,在无金属催化剂条件下

用一锅法成功制备了 PCL 和 PLA 的嵌段共聚物^[46]。2011 年, Dai 等报道了末端带羟基聚酯引发的酶催化三亚甲基碳酸酯(TMC)开环聚合, 成功制得 PHB-*b*-PTMC 两嵌段共聚物和 PTMC-*b*-PCL-*b*-PTMC 三嵌段共聚物(如图 5 所示), 并利用这两种聚合物分别作为软段合成聚氨酯生物弹性体材料^[47]。

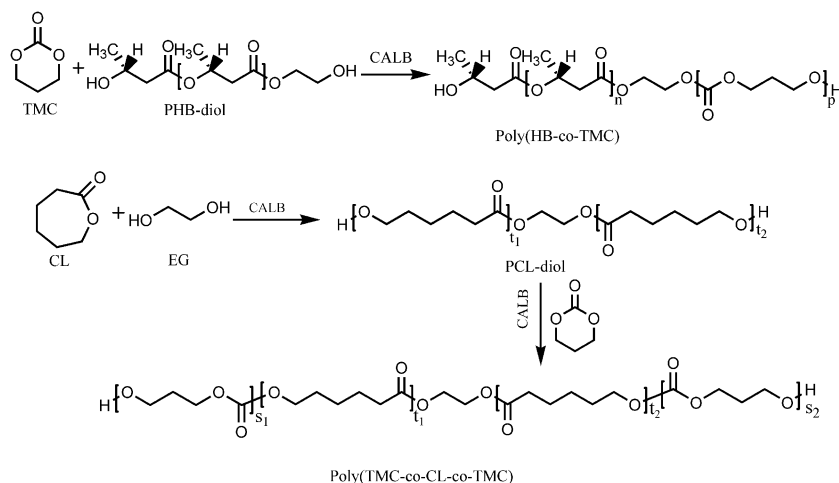


图 5 PHB-*b*-PTMC 二嵌段共聚物与 PTMC-*b*-PCL-*b*-PTMC 三嵌段共聚物的聚合过程^[47]

Figure 5 Polymerization process of PHB-*b*-PTMC two block copolymer and PTMC-*b*-PCL-*b*-PTMC three block copolymer^[47]

Wang 等用两步酶催化开环聚合得到了两亲性 PCL-PADMC-PCL 三嵌段聚合物, 该聚合物可自组装成 pH 敏感胶束用于药物控制释放^[48]。

1.3 其它

除了上述两类制备嵌段共聚物方法外, 最近的研究热点转移到利用酶催化修饰带有酯基的乙烯基类单体, 然后再将修饰后的单体进行自由基聚合。如 Popescu 等在此方面做了大量的工作^[49], 首先将丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯作为底物与带有不同官能团的醇在酶催化条件下进行酯交换反应, 从而制备官能化的丙烯酸酯类单体, 如亲疏水片段和离子基团的引入可将所得聚合物用于表面涂层^[50], 他们又将丙烯酸甲酯和不同的二元醇或三元醇在酶催化下进行原位酯交换反应制备多羟基官能化的丙烯酸酯类单体, 之后分别通过自由基聚合和氮氧自由基聚合制备带有侧羟基的聚合物, 由于单体中少量双乙烯基的存在, 可能得到交联聚合物^[51]。最近, Hrsic 等以酶催化酯交换制备了巯基保护的丙烯酸酯类单体, 在“一锅法”条件下可完成巯基脱保护、自由基聚合和巯基双键的迈克尔加成, 该方法无需中间提纯步骤^[52]。国内 Wei Yen 教授课题组利用酶催化酯交换和 ATRP 实现了一锅法串联共聚 2,2,2-三氟乙醇甲基丙烯酸酯(TFEMA)单体, 在伯羟基的存在下 TFEMA 可以转变为带有不同官能团的丙烯酸酯类聚合物^[53]。他们进一步将点击反应, 酶催化酯交换和 ATRP 三种方法结合的多元聚合体系一锅法制备分子量、组成和功能可控的聚合物^[54](如图 6 所示)。

除了无规共聚物外, Fu 等利用酶催化单体酯交换和 RAFT 结合制备了梯度共聚物^[55]。而利用酶催化动力拆分带有仲羟基外消旋物的功能, 可以结合 ATRP 一步法制备旋光性聚合物^[56]。Yeniad 等首先利用 RAFT 法制备了光学活性的均聚/共聚物并研究了酶催化的酯交换反应在分子侧基上的选择性, 研究表明, 选择性不变, 但反应效率最高达 50%, 这可能是高分子链的空间位阻效应造成的^[20]。此后, 他们又利用酶催化的对映体选择性, 制备了手性嵌段共聚物^[21]。

2 (超)支化聚合物

2.1 支化聚合物

结合酶催化手段制备支化聚合物首先从“先侧链后主链”法开始。2004 年, Gross 和 Scandola 课题

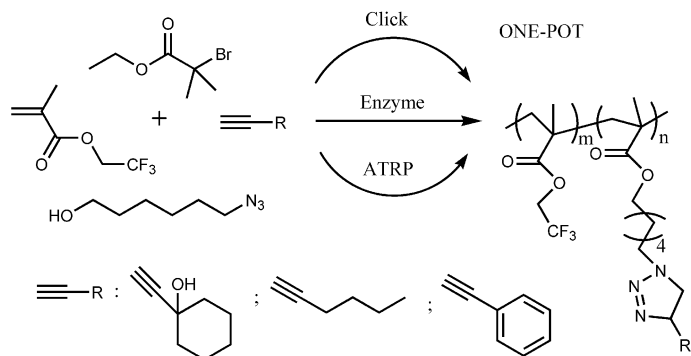


图 6 点击反应、酶催化酯交换和 ATRP 三种方法的开环聚合过程^[54]

Figure 6 Ring-opening polymerization process by three method about click on the reactions, enzyme catalytic transesterification and ATRP^[54]

组合作报道了刷状聚合物的化学-酶法制备,首先用甲基丙烯酸羟乙酯 (HEMA)或聚乙二醇甲基丙烯酸酯(PEGMA)作为引发剂酶催化开环聚合 PDL 制备一端双键化的寡聚物,然后将其在 AIBN 引发下进行自由基聚合得到刷状聚合物,并研究了最终产物的结晶和热学性质^[57]。Srivastava 等用类似的方法首先在酶催化下以 HEMA 引发了 CL 的均聚和 CL-DXO 的共聚,然后将这些大分子单体用自由基聚合制备梳状聚合物,结果表明亲油性的 PCL 和两亲性的 PCL-PDXO 均能作为侧基成功引入到聚丙烯酸酯体系中^[58]。然而,以此类方法制备刷状聚合物必须实现对端基的良好可控,Heise 等曾系统研究了 HEMA 或 HEA 作为引发剂酶催化开环聚合 CL 和 PDL 的产物结构,发现除了预期的一端带双键的聚酯产物外,还存在各种不同端基的产物,如两端羟基或两端双键的聚酯(如图 7 所示),这主要是由于引发剂中的酯键参与酯交换反应生成的^[59,60]。

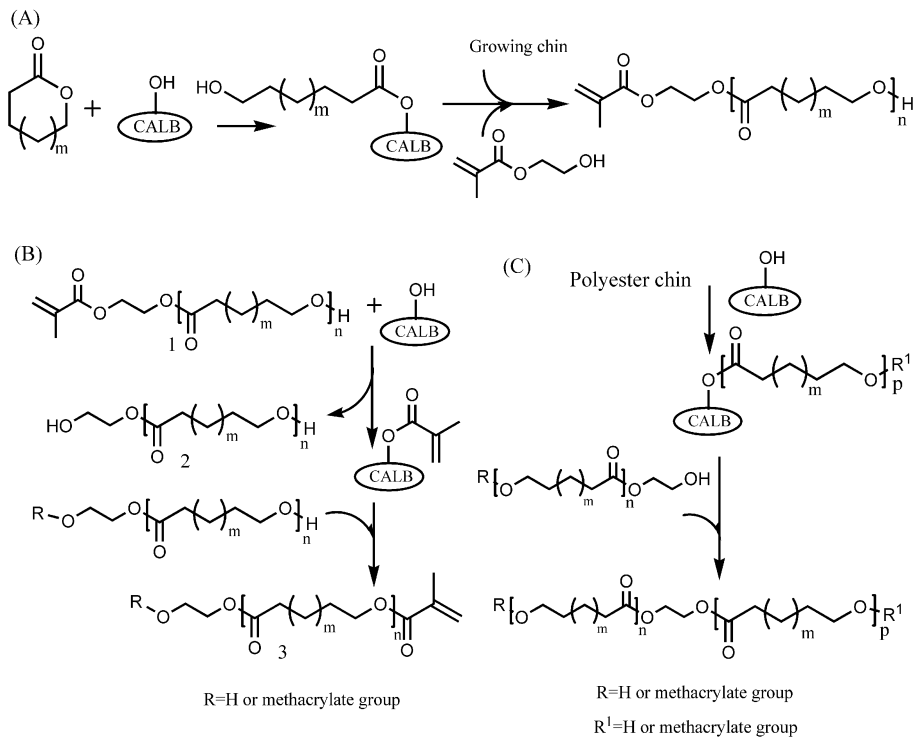


图 7 (A)PDL 和 CL 的开环聚合过程;(B)丙烯酸甲酯的转移;(C)聚酯的转移^[59]

Figure 7 (A) Ring-opening polymerization of PDL and CL; (B) The transfer of methyl acrylate; (C) The transfer of polyester^[59]

支化聚合物的合成也可以用侧链接枝的方法,即 graft from 或者 graft to 的方法,酶催化反应是以 graft from 法为主。Villarroya 等以超临界二氧化碳为溶剂实现了 P(MMA-co-HEMA) 为主链 PCL 为侧链的接枝聚合物制备,他们在“一锅法”条件下利用先 ATRP 再酶催化开环接枝聚合,或两者同时进行的一步反应,均得到了最高接枝率为 40% 的聚合物,详细研究了接枝效率与空间位阻的关系^[61]。他们的后续研究表明,P(MMA-co-HEMA) 主链的无规程度越大,接枝率越高(最高可达 80%),此外,若 HEMA 上羟基远离主链,即以 PEGMA 替换 HEMA 合成 P(MMA-co-PEGMA) 共聚物主链,则 PCL 的接枝率可达到 100%^[62]。Duxbury 等利用酶催化的手性选择制备了一种酶响应材料,首先是获得高纯度的对映体并合成不同对映体比例的聚合物,然后利用酶催化的对映体选择接枝,准确地“读出”所合成聚合物的手性信息,同时导致聚合物热学性质的改变^[63]。Zhou 等报道了环氧丙醇引发 CL 的酶催化开环聚合制得环氧端基化的 PCL,并将该聚合物与二氧化碳共聚得到新型支化聚合物^[64]。Hans 等以聚环氧丙醇为主链,首先用酶催化开环聚合接枝了 45% 左右的 PCL 侧链,然后利用酶催化的选择性酯交换分别以醋酸乙烯酯或丙烯酸乙酯对 PCL 侧链进行封端,再利用主链上游离的羟基引发 LA 聚合,最终成功制备了杂臂接枝的梳状聚合物^[65]。

上述支化聚合物的制备以主链自由基合成、侧链开环聚合为主要手段,近年来,结合酶催合成支化聚合物出现了新的思路,如 Ates 等利用酶催化开环聚合得到的 polyglobalide 上双键与带有巯基的化合物发生反应,从而在侧链上引入不同官能团,为聚酯的物理、化学和生物学的改性提供了简单易行的方法^[66]。Yhaya 等用 RAFT 方法制备了聚甲基丙烯酸乙酯,发现传统催化剂无法实现侧乙基酯与巯基的反应,而利用 CALB 作催化剂在 50℃ 时可以使乙基酯和不同巯基之间的反应顺利进行,但是巯基化合物的分子大小会影响反应活性,如 β -环糊精的存在影响了酶与其上巯基的结合,从而导致酶催化反应活性下降^[67]。Park 等利用酶催化开环聚合成功将 PPDO 接枝到 PHEA 主链上,所得聚合物带有亲水的氨基和亲油的侧链,呈现独特的热力学转变和溶解性^[68]。

2.2 超支化聚合物

酶催化制备超支化聚合物的研究相对较少,Skaria 等在 2002 年报道了 Novozym 435 催化下以温和的实验条件进行 CL 和 2,2-二羟甲基丁酸的共聚,得到超支化脂肪族聚酯(如图 8 所示)。这是首次结合 AB 单体的开环和 AB₂ 单体的缩聚制备超支化聚合物,酶催化的共聚使得原先需要多步制备引发剂型单体的程序得到了简化,同时避免了重金属催化剂有利于产物在生物医药领域的应用^[69]。

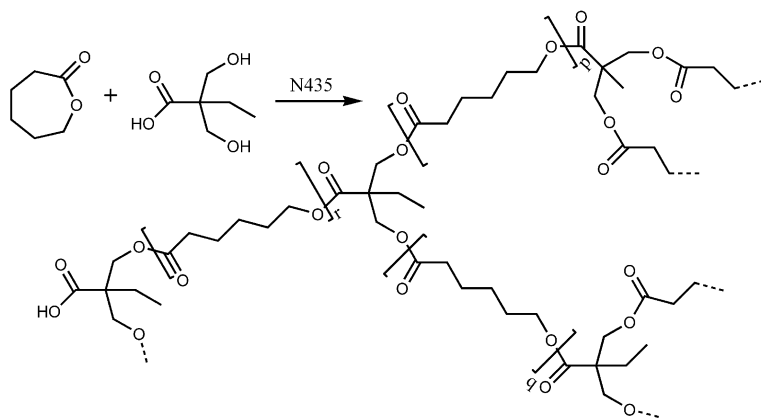


图 8 超支化聚酯的合成路线^[69]

Figure 8 The synthetic route employed for the preparation of the hyperbranched copolyesters^[69]

Peeters 等则研究了将酶催化聚合和 ATRP 结合合成超支化(嵌段)共聚物,首先以 2-羟乙基- α -溴丁酯为双官能团引发剂在酶催化条件下一锅法合成不同官能团封端的引发剂型聚己内酯大分子单体,然后加入丙烯酸乙酯进行原位酶催化丙烯酸酯交换反应得到可聚合的双键末端,最后用 ATRP 法自缩合

乙烯基聚合得到超支化聚合物^[70]。Zhou 等将上述环氧端基化的 PCL 与丁二酸酐共聚也成功制备了超支化聚合物^[64]。最近, Mena 等在 $[C_4MIM][PF_6]$ 离子液体介质中以双羟甲基丁酸 AB_2 型核酶催化开环聚合 L-LA 得到超支化聚合物, 其支化度可通过反应条件调控最高可达 0.21, 该超支化结构的制备主要归因于底物和产物在离子液体中的高溶解能力和脂肪酶活性的维持^[71]。在后续的研究中, Mena 等又以同质媒介的 $[C_4MIM][PF_6]$ 离子液体与 1,1,1,2-四氟乙烷相结合组成的介质, 在混合物的临界点上通过酶催化开环聚合分别成功合成了线型与超支化型聚丙交酯聚合物, 而且其分子量比以往报道其它方法合成的都高且高达 28000g/mol 和 11200g/mol。聚合物的制备主要归因于该临界混相系统中的反应介质的特性, 并且还能够避免一些酶副反应的发生^[72]。

3 交联聚合物

Takwa 等首次用酶催化“一锅法”制备了含有巯基和丙烯酸酯基的双官能化聚酯, 这类大分子单体可用于制备聚合物交联网络^[73]。他们进一步发展了无需溶剂条件下“一步法”得到 α 和 ω 位分别为巯基-巯基、巯基-丙烯酸酯基的 PPDL, 值得一提的是, 双丙烯酸酯化(或双甲基丙烯酸酯化)的 PPDL 可以通过将 CALB、PDL 和二酯(如乙二醇二丙烯酸酯或乙二醇二甲基丙烯酸酯)混合制得, 这一简单易行的方法充分说明了 CALB 是一个同时对开环聚合和转酰基反应高效的催化剂^[74], 这种两端双键化的预聚物为合成聚合物交联网络提供了重要原料。Simpson 等在合理选择引发剂和封端剂的情况下利用酶催化制备了巯基官能化的 PPDL 半结晶/无定形聚合物, 然后和含有双键的单体熔融混合在紫外光辐射下制备聚合物薄膜^[75]。Heise 等曾利用酶催化的对映体选择制备了两端双键官能化的手性 PMCL, 然后用“水包油”乳液挥发法在原位紫外光交联条件下得到直径为 40 μm 的手性微球, 初步的降解实验结果表明聚合物的降解速率可通过其手性来调控^[76]。van der Meulen 等用酶催化开环聚合合成了一系列无规不饱和和共聚酯(如图 9 所示), 如大环不饱和内酯 globalide、ambrettolide 和 DXO 或 4-甲基-己内酯(MeCL)共聚, DXO 与 MeCL 的加入使得聚合物熔点相对大环内脂均聚物降低, 并且可以利用大环上的不饱和和双键进行热交联生成完全无定形的聚合物网络, 交联后的聚合物可以酶解, 结果表明亲水性单体如 DXO 的引入能加速交联网络的降解^[77]。

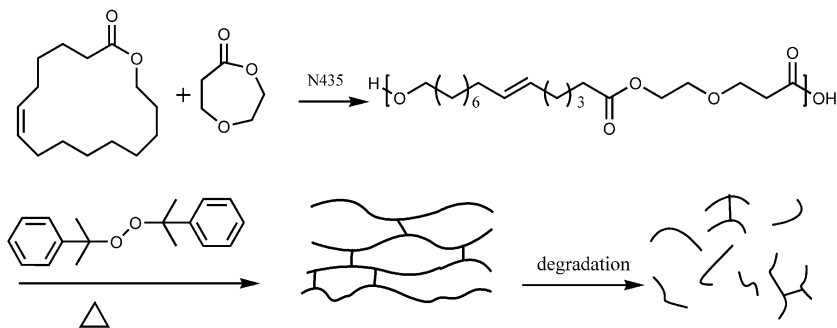


图 9 不饱和和内酯的共聚物合成、热交联以及降解过程^[77]

Figure 9 Copolymer from unsaturated macrolactone, their thermal cross-link and degradation^[77]

此外, 研究发现脂肪酶对酰基供体和亲核试剂均有对映体选择效应, 荷兰的 Palmans 等巧妙结合化学和酶催化, 利用连续迭代催化法聚合得到手性聚 6-甲基己内酯^[78]。Andreas 等利用酶对亲核试剂的对映体选择性成功调控手性聚合物的性质^[63]。近几年来, 对酶催化聚合反应手段的研究也进一步深入, 例如, Albertsson 等利用细乳液聚合成功制备了聚大环内脂^[79], Gross 等甚至在连续相的微反应器中实现了更快的酶催化己内酯聚合, 产物具有更高的分子量^[80]。

综上所述, 欧美和日本等发达国家对酶催化聚合已有相当深入的认识, 而我们国内的相关研究起步较晚, 比较有影响力的是武汉大学卓仁禧院士课题组有关酶催化聚合碳酸酯和磷酸酯的工作^[29,33,81], 还

有吉林大学的李全顺等以生物酶制剂为侧重点研究和总结了脂肪酶的催化聚合^[28,82]。因此,我们有必要从其它角度(如研究新颖内酯类单体、构筑独特结构和功能的聚合物等)出发,深入理解酶催化聚合机理和应用,为实现聚酯类材料的绿色制备提供理论和实践依据。

目前,随着蛋白质工程、基因工程以及酶工程等生物医学工程技术的快速发展,为酶催化发展研究提供了很大的发展空间与机遇,同时使酶催化聚合机理更加明朗化。而其中采用酶催化开环聚合技术制备的特殊结构和性能的高分子材料已经成功应用于工业领域和生物医用领域。因此,我们相信,随着酶催化研究的不断深入,它发挥的作用将无可估量。

参考文献:

- [1] Leicester H M. Soil Science, 1957, 83(5): 413.
- [2] Kadokawa J i, Kobayashi S. Curr Opin Chem Biol, 2010, 14(2): 145~153.
- [3] Gross R A, Kumar A, Kalra B. Chem Rev, 2001, 101(7): 2097~2124.
- [4] Kobayashi S, Uyama H, Kimura S. Chem Rev, 2001, 101(12): 3793~3818.
- [5] Kobayashi S, Makino A. Chem Rev, 2009, 109(11): 5288~5353.
- [6] Varma I K, Albertsson A C, Rajkhowa R, Srivastava R K. Prog Polym Sci, 2005, 30(10): 949~981.
- [7] Matsumura, S. Adv Polym Sci, 2006, 194, 95~132.
- [8] Kirk O, Christensen M W. Org Process Res Dev, 2002, 6(4): 446~451.
- [9] Knani D, Gutman A L, Kohn D H. J Polym Sci Pol Chem, 1993, 31(5): 1221~1232.
- [10] Uyama H, Kobayashi S. Chem Lett, 1993, 1993(7): 1149~1150.
- [11] Matsumura S, Tsukada K, Toshima K. Macromolecules, 1997, 30(10): 3122~3124.
- [12] Hu J, Gao W, Kulshrestha A, Gross R A. Macromolecules, 2006, 39(20): 6789~6792.
- [13] Kato M, Toshima K, Matsumura S. Macromol Rapid Comm, 2006, 27(8): 605~610.
- [14] Sharma B, Azim A, Azim H, Gross R A, Zini E, Focarete M L, Scandola M. Macromolecules, 2007, 40(22): 7919~7927.
- [15] Albertsson A C, Srivastava R K. Adv Drug Deliver Rev, 2008, 60(9): 1077~1093.
- [16] Veld M A J, Palmans A R A. Enzymatic Polymerisation, 2010, 237: 55~78.
- [17] Heise A, Palmans A R A. Enzymatic Polymerisation, 2010, 237: 79~113.
- [18] Liu J, Jiang Z Z, Zhang S M, Liu C, Gross R A, Kyriakides T R, Saltzman W M. Biomaterials, 2011, 32(27): 6646~6654.
- [19] De Geus M, Schormans L, Palmans A R, Koning C E, Heise A. J Polym Sci Pol Chem, 2006, 44(14): 4290~4297.
- [20] Yeniad B, Köklükaya N O, Naik H, Fijten M, Koning C E, Heise A. J Polym Sci Pol Chem, 2013, 51(1): 84~93.
- [21] Yeniad B, Naik H, Koning C E, Heise A. Macromol Chem Phys, 2013, 214(5): 556~562.
- [22] Meyer U, Palmans A R, Loontjens T, Heise A. Macromolecules, 2002, 35(8): 2873~2875.
- [23] Duxbury C J, Wang W, de Geus M, Heise A, Howdle S M. J Am Chem Soc, 2005, 127(8): 2384~2385.
- [24] Villarroya S, Zhou J, Duxbury C J, Heise A, Howdle S M. Macromolecules, 2006, 39(2): 633~640.
- [25] Zhou J, Villarroya S, Wang W, Wyatt M F, Duxbury C J, Thurecht K J, Howdle S M. Macromolecules, 2006, 39(16): 5352~5358.
- [26] Thurecht K J, Gregory A M, Villarroya S, Zhou J, Heise A, Howdle S M. Chem Commun, 2006, 3(42): 4383~4385.
- [27] Villarroya S, Thurecht K J, Heise A, Howdle S M. Chem Commun, 2007, (37): 3805~3813.
- [28] Yang Y, Yu Y, Zhang Y X, Liu C B, Shi W, Li Q S. Process Biochem, 2011, 46(10): 1900~1908.
- [29] Su W, Wang H F, Feng J, Luo X H, Zhang X Z, Zhuo R X. J Mater Chem, 2011, 21(17): 6327~6336.
- [30] Wang H F, Jia H Z, Zhu J Y, Chu Y F, Feng J, Zhang X Z, Zhuo R X. Macromol Biosci, 2012, 12(12): 1689~1696.
- [31] Jiang T, Li Y M, Lv Y, Cheng Y J, He F, Zhuo R X. Colloids Surf B Biointerfaces, 2013, 111(2): 542~548.
- [32] Jiang T, Li Y M, Lv Y, Cheng Y J, He F, Zhuo R X. J Mater Sci Mater M, 2014, 25(1): 131~139.
- [33] Zhang X J, Cai M M, Zhong L, Zhuo R X. Macromol Rapid Comm, 2012, 33(8): 693~697.
- [34] Vaida C, Keul H, Moeller M. Green Chem, 2011, 13(4): 889~899.
- [35] Wu W X, Qu L, Liu B Y, Zhang W W, Wang N, Yu X Q. Polymer, 2015: 187~193.
- [36] Wang C, Xiao Y, Heise A, Lang M D. J Polym Sci Pol Chem, 2011, 49(24): 5293~5300.
- [37] Kumar A, Gross R A, Wang Y, Hillmyer M A. Macromolecules, 2002, 35(20): 7606~7611.
- [38] Panova A A, Kaplan D L. Biotechnol Bioeng, 2003, 84(1): 103~113.

- [39] Oishi M, Ikeo S, Nagasaki Y. *Polym J*, 2007, 39(3): 239~244.
- [40] Zorn A M, Barner - Kowollik C. *J Polym Sci Pol Chem*, 2012, 50(12): 2366~2377.
- [41] Peeters J, Palmans A R, Veld M, Scheijen F, Heise A, Meijer E. *Biomacromolecules*, 2004, 5(5): 1862~1868.
- [42] Van As B A, Thomassen P, Kalra B, Gross R A, Meijer E, Palmans A R, Heise A. *Macromolecules*, 2004, 37(24): 8973~8977.
- [43] De Geus M, Peeters J, Wolffs M, Hermans T, Palmans A R, Koning C E, Heise A. *Macromolecules*, 2005, 38(10): 4220~4225.
- [44] Sha K, Li D S, Li Y P, Liu X T, Wang S W, Guan J P, Wang J Y. *J Polym Sci Pol Chem*, 2007, 45(22): 5037~5049.
- [45] Sha K, Li D S, Li Y P, Zhang B, Wang J Y. *Macromolecules*, 2008, 41(2): 361~371.
- [46] Xiao Y, Coulebier O, Koning C E, Heise A, Dubois P. *Chem Commun*, 2009, 2009(18): 2472~2474.
- [47] Dai S Y, Xue L, Li Z. *ACS Catal*, 2011, 1(10): 1421~1429.
- [48] Wang H F, Luo X H, Liu C W, Feng J, Zhang X Z, Zhuo R X. *Acta Biomater*, 2012, 8(2): 589~598.
- [49] Popescu D, Keul H, Moeller M. *Macromol Rapid Comm*, 2011, 32(7): 559~572.
- [50] Popescu D, Keul H, Moeller M. *Macromol Chem Phys*, 2009, 210(2): 123~139.
- [51] Popescu D, Hoogenboom R, Keul H, Möller M. *J Polym Sci Pol Chem*, 2010, 48(12): 2610~2621.
- [52] Hrsic E, Keul H, Möller M. *Eur Polym J*, 2012, 48(4): 761~768.
- [53] Fu C K, Tao L, Zhang Y, Li S X, Wei Y. *Chem Commun*, 2012, 48(72): 9062~9064.
- [54] Zhang Y, Fu C K, Zhu C Y, Wang S Q, Tao L, Wei Y. *Polym Chem*, 2013, 4(3): 466~469.
- [55] Fu C K, Yang B, Zhu C Y, Wang S Q, Zhang Y, Wei Y, Tao L. *Polym Chem*, 2013, 4(24): 5720~5725.
- [56] Fu C K, Zhu C Y, Wang S Q, Liu H L, Zhang Y, Guo H C, Tao L, Wei Y. *Polym Chem*, 2013, 4(2): 264~267.
- [57] Kalra B, Kumar A, Gross R A, Baiardo M, Scandola M. *Macromolecules*, 2004, 37(4): 1243~1250.
- [58] Srivastava R K, Kumar K, Varma I, Albertsson A C. *Eur Polym J*, 2007, 43(3): 808~817.
- [59] Takwa M, Xiao Y, Simpson N, Malmstr E, Hult K, Koning C E, Heise A, Martinelle M. *Biomacromolecules*, 2008, 9(2): 704~710.
- [60] Xiao Y, Takwa M, Hult K, Koning C E, Heise A, Martinelle M. *Macromol Biosci*, 2009, 9(7): 713~720.
- [61] Villarroya S, Zhou J X, Thurecht K J, Howdle S M. *Macromolecules*, 2006, 39(26): 9080~9086.
- [62] Villarroya S, Dudek K, Zhou J X, Irvine D J, Howdle S M. *J Mater Chem*, 2008, 18(9): 989~997.
- [63] Duxbury C J, Hilker I, de Wildeman S, Heise A. *Angew Chem*, 2007, 119(44): 8604~8606.
- [64] Zhou J X, Wang W X, Villarroya S, Thurecht K J, Howdle S M. *Chem Commun*, 2008, (44): 5806~5808.
- [65] Hans M, Xiao Y, Keul H, Heise A, Moeller M. *Macromol Chem Phys*, 2009, 210(9): 736~746.
- [66] Ates Z, Thornton P D, Heise A. *Polym Chem*, 2011, 2(2): 309~312.
- [67] Yhaya F, Sutinah A, Gregory A M, Liang M, Stenzel M H. *J Polym Sci Pol Chem*, 2012, 50(19): 4085~4093.
- [68] Park H J, Ramaraj B, Yoon K R. *Des Monomers Polym*, 2013, 16(5): 407~416.
- [69] Skaria S, Smet M, Frey H. *Macromol Rapid Comm*, 2002, 23(4): 292~296.
- [70] Peeters J W, Palmans A R, Meijer E, Koning C E, Heise A. *Macromol Rapid Comm*, 2005, 26(9): 684~689.
- [71] Mena M, López Luna A, Shirai K, Tecante A, Gimeno M, Bárzana E. *Bioproc Biosyst Eng*, 2013, 36(3): 383~387.
- [72] Mena M, Shirai K, Tecante A, Bárzana E, Gimeno M. *J Supercrit Fluid*, 2015, 103(3): 77~82.
- [73] Takwa M, Simpson N, Malmström E, Hult K, Martinelle M. *Macromol Rapid Comm*, 2006, 27(22): 1932~1936.
- [74] Takwa M, Hult K, Martinelle M. *Macromolecules*, 2008, 41(14): 5230~5236.
- [75] Simpson N, Takwa M, Hult K, Johansson M, Martinelle M, Malmström E. *Macromolecules*, 2008, 41(10): 3613~3619.
- [76] Xiao Y, Cummins D, Palmans A R, Koning C E, Heise A. *Soft Matter*, 2008, 4(3): 593~599.
- [77] Van der Meulen I, Li Y, Deumens R, Joosten E A, Koning C E, Heise A. *Biomacromolecules*, 2011, 12(3): 837~843.
- [78] Van As B A, van Buijtenen J, Heise A, Broxterman Q B, Verzijl G K, Palmans A R, Meijer E. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(28): 9964~9965.
- [79] Målberg S, Finne-Wistrand A, Albertsson A C. *Polymer*, 2010, 51(23): 5318~5322.
- [80] Kundu S, Bhangale A S, Wallace W E, Flynn K M, Guttman C M, Gross R A, Beers K L. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(15): 6006~6011.
- [81] He F, Zhuo R X, Liu L J, Jin D B, Feng J, Wang X L. *React Funct Polym*, 2001, 47(2): 153~158.
- [82] Zhang J X, Shi H, Wu D, Xing Z, Zhang A J, Yang Y, Li Q S. *Process Biochemistry*, 2014, 49(5): 797~806.

Recent Advances in Lipase Catalyzed Ring-opening Polymerization

WANG Dong¹, XIAO Yan^{1*}, XU Heng², LANG Mei-dong¹

(1. *Key Laboratory for Ultrafine Materials of Ministry of Education, School of Materials Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;*

2. *Collaborative Innovation Center for Petrochemical New Materials, Anqing 246011, China*)

Abstract: Enzyme is a green, safe, efficient and specific biocatalyst with advantages of low energy consumption, recyclability and high selectivity. It is more important that enzyme-catalyzed polymerization may lead to polymers which cannot be (easily) prepared by conventional chemical catalysis. Therefore, enzymatic polymerization possesses definite potential for industrialization. This review describes the development of enzyme catalyst, its catalytic mechanism as well as its character of preparation for polymeric materials with special structure and functionality. The lipase-catalyzed ring-opening polymerization is especially advantageous to condensation polymerization with the aspects of mild reaction condition and good control over molecular weight and structure. Therefore, lipase-catalyzed ring-opening polymerization to synthesize polymers of different topologies (linear, branched, crosslinked) is emphasized.

Key words: Enzyme; Lipase-catalyzed; Ring-opening polymerization; Topologies