

甲壳素/壳聚糖的化学修饰

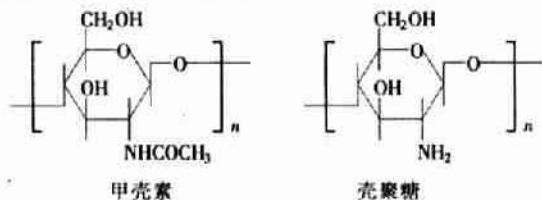
余艺华* 何炳林

(南开大学高分子化学研究所, 吸附分离功能高分子材料国家重点实验室, 天津, 300071)

摘要 详述了甲壳素/壳聚糖的主要化学反应及所得衍生物的一些性质和应用。**关键词** 甲壳素, 壳聚糖, 脱乙酰化, 羟乙基化, 羧甲基化, 硫酸酯化, 氰乙基化

1 前言

壳聚糖[Chitosan, (1,4)-2-氨基-2-脱氧- β -D-葡聚糖]是由甲壳素[Chitin, (1,4)-2-乙酰胺基-2-脱氧- β -D-葡聚糖]经脱乙酰化反应后而得到的一种生物高分子^[1,2], 是生物界中大量存在的唯一的一种碱性多糖。其分子链中通常含有 2-乙酰胺基葡聚糖和 2-氨基葡聚糖两种结构单元, 两者的比例随脱乙酰化程度的不同而不同。甲壳素及壳聚糖的结构式如下:



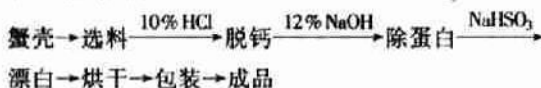
在生物界中甲壳素的年生物合成量估计有数十亿吨之多, 远远超过其他氨基多糖, 是一种取之不尽、用之不竭的再生资源。近十多年来, 国际上十分重视这一资源的开发和利用, 从 1977 年起, 已先后召开了 4 次开发利用甲壳素的国际会议, 发表的论文涉及到纺织、印染、医疗及水处理等许多部门和领域^[3,4]。我国已在 50 年代对甲壳素的制备和应用进行过研究^[5], 但此后一直未见报道。虽然从 80 年代初甲壳素的开发利用引起了专家学者的重视, 并且近些年来, 关于甲壳素和壳聚糖的各种应用已有不少报道^[6-10], 但迄今为止, 我国在这方面的研究仍是十分落后的。本文将从结构出发, 着

重介绍甲壳素/壳聚糖的化学修饰, 以期应用开发这一资源提供依据。

2 甲壳素/壳聚糖的制备

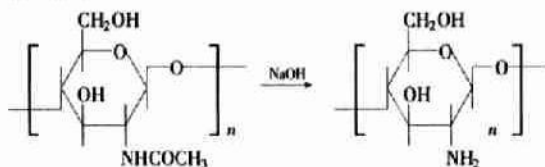
2.1 甲壳素的制备^[11-13]

甲壳素的制备一般是从蟹、虾壳中通过如下工艺而得:



2.2 壳聚糖的制备

甲壳素经脱乙酰化反应得到壳聚糖, 其反应式如下:



脱乙酰化反应一般在 40% NaOH 溶液中于 100~180℃ 加热非均相进行, 得到可溶于稀酸、脱乙酰度一般为 80% 左右的壳聚糖。与一般的胺类物质不同, 壳聚糖中的氨基在碱液中十分稳定, 即使在 50% 的 NaOH 中加热到 160℃ 也不分解^[1]。提高反应温度、碱液浓度及延长反



余艺华 男, 1969 年 3 月出生。1991 年毕业于成都科技大学应用化学系, 同年考入南开大学高分子化学研究所, 从事生物降解材料的研究, 1994 年毕业, 获硕士学位, 导师张邦华教授。现为本所博士研究生, 师从何炳林教授, 从事血液净化用高分子材料方面的研究, 已发表论文数篇。

* 联系人。

应时间可提高脱乙酰度,但在碱液中壳聚糖的主链降解也变得严重,其表现为随着脱乙酰度的提高,通常伴随粘度及分子量的下降^[14](表1)。为了避免大分子链被破坏,可采用加入1%NaBH₄^[15]或通入惰性气体的办法。最近有报道通过降低脱乙酰反应的温度、缩短反应时间、增加反应次数并进行中间产物的溶解-沉淀处理,可得脱乙酰度达99%的高分子量(M_w 59万)的壳聚糖^[16]。用特殊方法还可得100%脱乙酰度的壳聚糖^[17]。

表1 壳聚糖在脱乙酰化过程中的特性

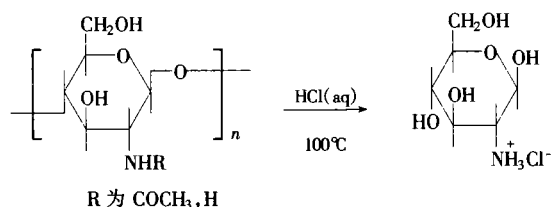
样品	脱乙酰度/%	特性粘度/ml·g ⁻¹	分子量
0	80	1000	500000
1	96	700	304000
2	99	450	163000
3	100	370	124000

3 壳聚糖的主要化学反应

甲壳素由于乙酰氨基的存在,分子间的氢键作用很强,因而在溶剂中溶解及进行反应较为困难。壳聚糖由于游离氨基的存在,其反应活性比甲壳素高。

3.1 主链的水解及降解

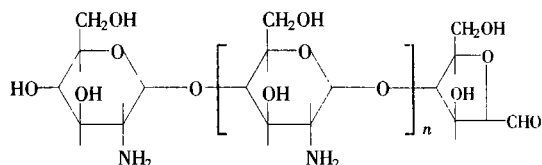
壳聚糖在酸性水溶液中,加热到100℃时可充分水解生成葡萄糖胺盐酸盐^[18]:



在较温和的条件下,可得到多种低聚物的混合物^[19]。利用壳聚糖的水解反应除可制备葡萄糖胺等产品外,还可制备某些难以直接合成的葡萄糖胺衍生物。例如,可使壳聚糖充分甲基化,然后水解而得3,6-二甲基化的葡糖胺^[20]。

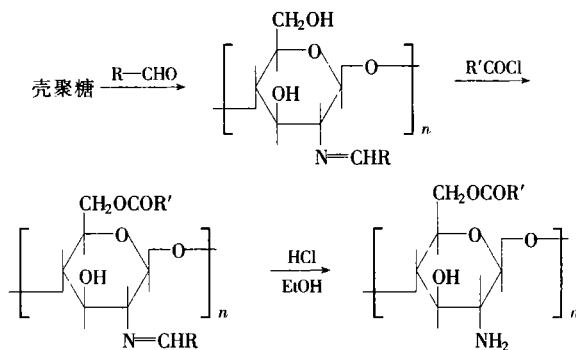
最近有用H₂O₂使壳聚糖氧化降解的报道^[21~24],反应是非均相进行的,可在酸、碱及

中性条件下进行,所得产物为分子量不等的聚合物。此外,在盐酸(或醋酸)/亚硝酸盐体系中也实现壳聚糖的降解^[25],反应在室温进行,产率可达90%以上,所得产物具有如下的结构式:

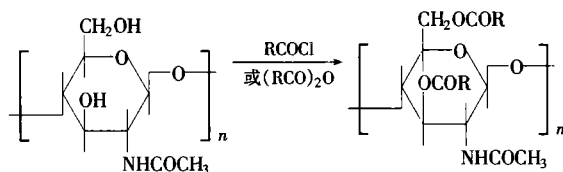


3.2 酰化反应

壳聚糖的酰化反应是研究得较多的一种反应。通过导入不同分子量的脂肪族或芳香族酰基,所得产物在有机溶剂中的溶解度可大大改善。酰化反应可在羟基上进行,也可在氨基上进行。如想控制反应只在羟基上进行,可采用如下的方法实现^[14](其中R、R'为烷基或芳基):



使用不同的溶剂及不同的催化剂,可得到酰化度不同的壳聚糖。早期的酰化反应是在酸酐或酰氯中进行的^[26~29]:



该反应条件温和,但聚合物的降解也十分严重。反应介质对酰化反应程度影响较大。在非质子性溶剂(如甲醇/乙醇或甲醇/DMF)中可完全乙酰化^[30]。最近报道了在甲磺酸中进行的一系列酰化反应^[31]。甲磺酸既是溶剂又是催化剂,反应在均相进行,所得甲壳素的乙酰

化、己酰化、对甲苯甲酰化衍生物的酰化度(*O*-酰化)都在 1.8 以上,大部分产物都能溶于多种有机溶剂。此外也有报道在三氯乙酸/二氯乙烷中均相进行的反应^[32]。

通常情况下,线性脂肪酰基化衍生物可在甲醇或吡啶/氯仿中进行^[33],如甲酰、乙酰、己酰、葵酰、十二酰、十四酰衍生物;支链脂肪酰基化在 DMF 溶剂中进行,如 *N*-异丁酰化、*N*-三甲基乙酰化、*N*-异戊酰化等;而芳烃酰基化产物则通常在甲磺酸溶剂中进行,如 *N*-苯甲酰化、*N*-甲苯酰等。

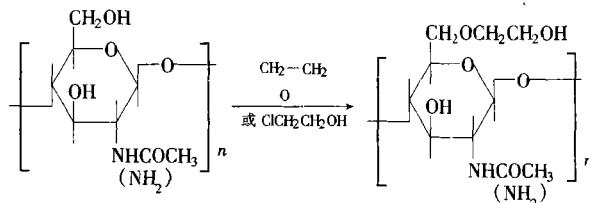
酰基的化学结构对酰化衍生物的 *O* - 酰化反应影响很大^[34], 由于位阻效应, 大体积的酰基的取代度一般小于 0.5, 否则需长时间才能获得较高的取代度。Moor 等^[35]发现, 预先在氨基上导入大的酰基或者与苯甲醛形成 Schiff 碱, 可使 *O* - 乙酰化反应容易进行, 得到乙酰化度为 2 的衍生物。他们认为, 导入大的酰基使紧密聚集的大分子链彼此分开, 形成 Schiff 碱后消除了氮上氢原子对试剂的空间效应, 因而反应容易进行。

酰化衍生物溶解大大增加,如琥珀酰基壳聚糖可溶于水、稀酸及稀碱中^[36];己酰、葵酰、十四酰壳聚糖能溶于苯、间甲酚、THF、二氯乙酸;己酰甲壳素还能溶于丁醇、乙酸乙酯、甲酸、乙酸中;苯甲酰甲壳素能溶于苯甲醇、DMSO、甲酸和二氯乙酸中^[36]。

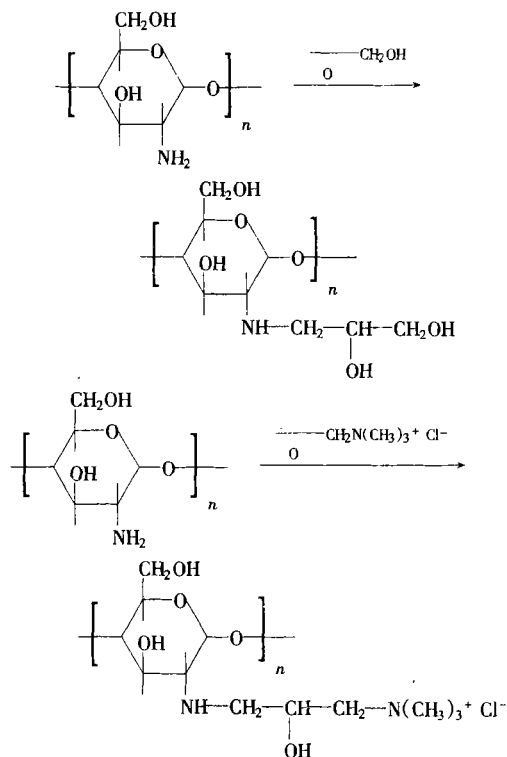
经过酰化修饰后的甲壳素和壳聚糖,在多个领域有着广泛的应用,例如可制成多孔微粒用作色谱填料,分离不同分子量的葡聚糖和氨基酸^[37];也可用作固定化酶的载体,尤其 *N*-己酰、*N*-辛酰基壳聚糖是血液相容性材料^[38,39],甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基壳聚糖还具有抗凝血性^[40],这些材料可作为生物医用材料广泛用于生物医学工程领域^[41]。

3.3 与环氧化合物反应

甲壳素/壳聚糖的碱性溶液与环氧乙烷或2-氯乙醇反应可得羟乙基化的衍生物^[42,43]。

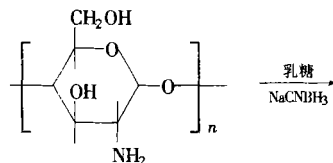


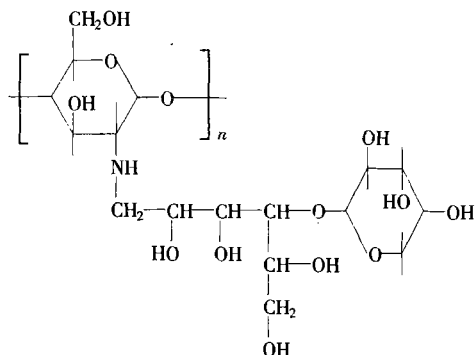
得到的羟乙基化衍生物可溶于水, 可用在化妆品行业及作溶菌酶活力测定的底物。此外, 合适的环氧化物(如缩水甘油、缩水甘油基盐酸三甲胺)均可与壳聚糖反应生成水溶性的壳聚糖^[44,45], 反应为亲核取代机制, 2 位的氨基是主要的亲核剂, 羟基在某种程度上也参与亲核取代反应。



3.4 引入碳水化合物支链的反应

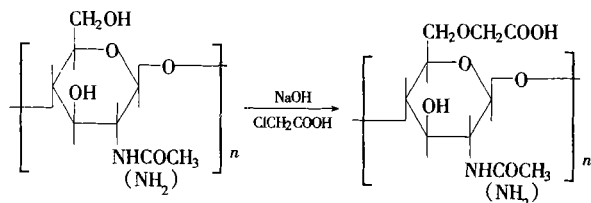
在还原剂氰硼酸钠 (NaCNBH_3) 的存在下,壳聚糖可与含有羰基的糖(包括单糖、二糖和多糖)发生反应,而得具有梳状或树枝状支链的可溶于水的产物^[46,47],比如:





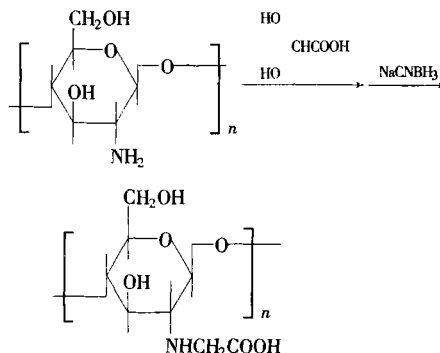
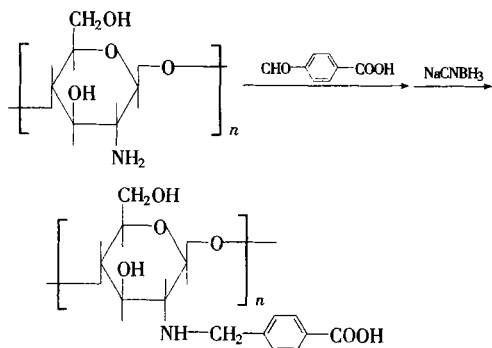
3.5 羧甲基化反应

在碱性条件下,甲壳素与氯乙酸反应得到羧甲基化的甲壳素^[48,49]:



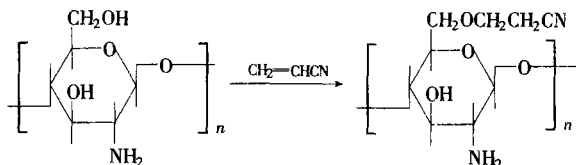
由于反应过程中伴随脱乙酰化及降解反应,因此产物中有相当数量的氨基存在,最后得到可溶于水的两性聚电解质产物。如果在 DMSO 中对溶胀的甲壳素进行羧甲基化,就可以避免对甲壳素的降解^[50]。羧甲基化的甲壳素具有聚电解质的性质,对牛血清白蛋白具有很强的吸附能力^[51]。同时它还可以用来制取人造红细胞^[52]。

另外,利用氨基与醛基反应生成 Schiff 碱的性质,选择分子结构中含有羧基、羟基等亲水基团的醛,也可实现羧甲基化反应,典型的例子如下^[53~55]:



3.6 氰乙基化反应

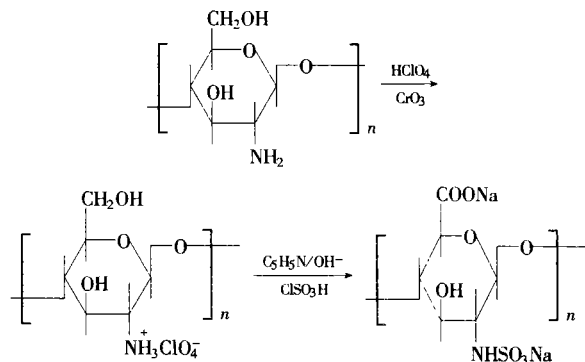
丙烯腈与壳聚糖可发生加成反应,反应温度不同产物不同,在 20℃ 时反应只在羟基上发生;而在 60~80℃ 的较高温度下,可有 30% 的氨基参加反应^[56]:



3.7 硫酸酯化及氧化

甲壳素/壳聚糖的硫酸酯化是其化学修饰中最为引人注目的领域。由于它与肝素具有相似的骨架,经硫酸酯化后引入—NHSO₃、—COOH、—CH₂COOH、—CH₂OSO₃H 基团后得到肝素类似物,显示出抗凝血活性。硫酸酯化试剂有浓硫酸、SO₂/SO₃、氯磺酸/吡啶、SO₃/吡啶、SO₃/DMF 等,反应一般是非均相进行^[57~62],但壳聚糖可在 DMF 中与以偶极离子存在的 SO₃—DMF 的络合物进行均相反应,这种络合物的特点是稳定、可以存在、能在低温进行反应^[59]。对于甲壳素来说硫酸酯化只能在羟基上进行,而对于壳聚糖,除在羟基上外还会在氨基上进行硫酸酯化。

甲壳素/壳聚糖的氧化同样是引入新官能团的重要方法,最典型的是壳聚糖的选择性氧化。壳聚糖首先与高氯酸反应成盐,氨基质子化而被保护,然后用三氧化铬进行氧化,可使 C₆ 氧化成羧基,如果与硫酸酯化反应结合,可得到与肝素结构更加接近的产物^[63]:



3.8 接枝与交联

乙烯基单体在甲壳素/壳聚糖上进行接枝聚合,可得到含有多糖的半合成聚合物,从而使这些天然聚合物与合成聚合物的某些性质相结合以满足特殊的需要。苯乙烯可在 ^{60}Co 的照射下,室温与甲壳素/壳聚糖反应生成接枝共聚物,甲基丙烯酸甲酯在同样条件下也能与壳聚糖反应生成接枝聚合物^[64]。甲基丙烯酸甲酯还能用三正丁基硼烷作引发剂在甲壳素上接枝^[65],反应在水的存在下进行,经水溶剂化的甲壳素与三正丁基硼烷形成络合物,产生游离基,从而引发接枝反应。此外,还可通过在壳聚糖上导入带双键的基团,使与乙烯基单体的反应在普通游离基聚合引发剂的作用下进行^[66,67]。

4 参考文献

- Muzzarelli R A A. Chitin. Oxford: Pergamon Press, 1977
- Muzzarelli R A A. Carbohydr Polym, 1983, 3: 53
- Gregory R L, Yang H T, Douglas W J. Ind Eng Chem Res, 1993, 32(9): 2179 ~ 2188
- Chithambara T B, Sunny M C, Jayakrishnan A. J Pharm Pharmacol, 1992, 44(4): 283 ~ 286
- 包光迪. 甲壳素的利用. 北京: 科技卫生出版社, 1985
- 徐国风, 邱炳崧. 生物医学工程学杂志, 1990, 7(2): 131 ~ 136
- 陈天, 严俊, 徐荣南, 夏炎. 功能高分子学报, 1989, 2(1): 45 ~ 52
- 胡运华, 徐羽梧, 冯翠萍, 董世华. 离子交换与吸附, 1992, 8(3): 229 ~ 233
- 吴尊等. 环境化学, 1985, 4(2): 14 ~ 18
- 张跃华, 张彦, 何炳林. 高等学校化学学报, 1995, 16(4): 643 ~ 647
- 寺山. 日本特许公报, 昭 25 - 563

- 谢雅明. 化学世界, 1983, 4: 118
- 户仓清一. 化学と生物, 1978, 15(12): 766
- 栗田惠辅. 有机合成化学, 1984, 42(6): 567
- Meyer K H. Helv Chem Acta, 1937, 20: 353
- 美马精一. 特许公报, 昭 56 - 34201
- Domard A. Int J Biol Macromol, 1983, 5: 49
- Pyrchase E R, Braun C E. Org Synth, 1946, 26: 36
- Horowitz S T, Roseman S. J Am Chem Soc, 1957, 79: 5046
- 栗田惠辅. 化学の領域, 1981, 35: 929
- 盛以虞, 徐开俊. 中国药科大学学报, 1992, 23(3): 173 ~ 176
- Tomonori N. JP, 02 11601. 1990
- Hiroshi K, Tadao S. JP, 02 22301. 1990
- Masanori H, Tsuneyasu A, Mikiji E. JP, 01 185301. 1989
- Hirano S, Kondo Y, Fujii K. Chitin in Nature and Technology. New York: Plenum Press, 1986. 299
- Kaifu K, Nishi N, Konai T. J Polym Sci, 1981, 19: 2361
- Kurta K, Sannan T, Iwakura Y. Makromol Chem. 1977, 178: 2595
- Kurta K, Ichikawa H. Makromol Chem, 1982, 183: 1161
- Kurta K, Chikaoka S. Bull Chem Soc Jpn, 1988, 61: 927
- Nishi N, Noguchi J, Tokura S, et al. Polym J, 1979, 11: 27
- Nishi N. Polym J, 1982, 14(11): 919
- Ando T, Kataka S. Kobunshi Ronbunshu, 1980, 37: 1
- Moor G K, Roberts G A F. in: Proceedings of the first international conference on Chitin/Chitosan. Muzzarelli R A A, Parisen E R, Eds. MIT sea Grant Report 78 - 7, 1987. 421
- Moor G K, Roberts G A F. Int J Biol Macromol, 1981, 3: 292
- Moor G K. Int J Biol Macromol, 1982, 4: 246
- Yanguchi R, Arai Y, Itoh T, Hirano S. Carbohydr Res, 1981, 88: 172
- Koshugi J. EP. 21750/23789/26618. 1981
- Hirano S, Noishiki Y, Kinugawa J. Polym Mater Sci Eng, 1985, 53: 649
- Hirano S. J Biomed Mater Res, 1985, 19: 413
- Kaifu K, Komai T. J Biolmed Mater Res, 1980, 14: 447
- Chandy T, Sharma C P. Biomat Art Cells, Art Org, 1990, 18(1): 1 ~ 24
- Senzu R, Okimasu S. Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1950, 23: 432
- Yamada H, Imoto T. Carbohydr Res, 1981, 92: 160
- Loubaki E, Sicsic S, Goffic F Le. Eur Polym J, 1989, 25: 379
- Loubaki E, Ourevitch M, Sicsic S. Eur Polym J, 1991, 27: 311
- Yalpani M, Hall L D. Macromolecules, 1984, 17: 272
- Hall L D, Holme K R. J Chem Commun, 1986, 217
- Zimmerman A. SE, 136717. 1952
- Hayes Ernest R. EP, 0265561 (A1). 1986
- Trujillo R. Carbohydr Res, 1968, 7: 438
- Nidhinuts K, Nishimura D. Vaccine, 1984, 2: 93

- 52 Kato A, Arakawa M, Kondo T. J Microencaps, 1984, 1: 105
- 53 Muzzarelli R A A, Tanfani F, Emanuelli M, Mariotti S. Carbohydr Res, 1982, 107: 199
- 54 Muzzarelli R A A, Tanfani F, Emanuelli M, Mariotti S. Carbohydr Polym, 1982, 2: 145
- 55 Muzzarelli R A A, Tanfani F. Pure Appl Chem, 1982, 54: 2141
- 56 Kesting R E. US, 4220. 1980
- 57 Cushing I B, Davis R V. J Am Chem Soc, 1954, 76: 4590
- 58 Doczi J, Fischman A. J Am Chem Soc, 1953, 75: 1512
- 59 Wolfrom M L, Han T M S. J Am Chem Soc, 1959, 81: 1764
- 60 Warner D T, Coleman L L. J Org Chem, 1958, 23: 1133
- 61 Batura L I, Vikhoreva G A. Cellul Chem Technol, 1981, 15: 487
- 62 Terbojevich M, Carraro C, Cosani A. Makromol Chem, 1989, 190: 2847
- 63 Horton D, Just E K. Carbohydr Res, 1973, 29: 173
- 64 Shigeno Y. J Macromol Sci Chem, 1982, A17(4): 571
- 65 Kojima K. J Appl Polym Sci, 1979, 24: 1587
- 66 Berkovich L A. J Polym Sci Chem Ed, 1983, 21: 1281
- 67 张国. 首届青年精细化工学术报告会论文集. 1989. 10: 135

The Chemical Modification of Chitin/Chitosan

Yu Yihua*, He Binglin

(Institute of Polymer Chemistry, The State Key Laboratory of Functional Polymer Materials for Adsorption and Separation, Nankai University, Tianjin 300071)

Summary This review deals with the recent advances in the chemical modification of chitin/chitosan, some properties and application of the resulting derivatives.

Key words Chitin, Chitosan, Deacetylation, Glycolation, Carboxymethylation, Sulfonation, Cyanoethylation

(上接第 202 页)

- 17 何嘉松, 张洪志, 袁强, 谢萍, 张国耀, 许向青. 高分子学报, 1994(3): 342
- 18 何嘉松, 张洪志, 谢萍, 郭铭志. Chin J Polym Sci, 1993, 11: 279
- 19 何嘉松, 卜文胜, 张洪志, 谢萍, 郑淑昀, 许向青. Chin J Polym Sci, 1994, 12: 106
- 20 何嘉松, 卜文胜, 张洪志, 许向青. 高分子学报, 1994(6): 741
- 21 何嘉松, 卜文胜, 张洪志. Polym Eng Sci, 1995, 35: 1695
- 22 卜文胜, 曾继军, 何嘉松. 高分子学报, 1996(6): 753
- 23 卜文胜, 何嘉松. J Appl Polym Sci, 1996, 62: 1445
- 24 何嘉松, 汪军. 化学通报, 1994(6): 6
- 25 Dutta D, Weiss R A, 何嘉松. Polymer, 1996, 37: 429
- 26 刘杰, 何嘉松. 高分子学报, 1996(4): 506
- 27 刘杰, 何嘉松. 高分子学报, 1997(5)
- 28 刘杰, 何嘉松. 高分子学报, 1997(4): 496
- 29 何嘉松, 张洪志, 卜文胜. 高分子学报, 1994(5): 585
- 30 何嘉松, 张洪志, 袁强, 李革. 高分子学报, 1992(5): 598
- 31 张洪志, 王育立, 何嘉松. 高分子学报, 1997(3): 376
- 32 何嘉松, 张洪志, 王育立. Polym Commun, 1997, 38, 4279
- 33 何嘉松, 王育立. 中国专利申请, 97100522. 2
- 34 何嘉松, 张洪志, 李革, 许向青. 高分子学报, 1993(1): 115
- 35 Bafna S S, De Souza J P, Sun T, Baird D G. Polym Eng Sci, 1993, 33: 808

Reinforced Thermoplastics:

From *In-situ* Compolsites to *In-situ* Hybrid Composites

He Jiasong

(State Key Laboratory of Engineering Plastics, Institute of Chemistry, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080)

Summary The basic aspects for two groups of reinforced thermoplastics are reviewed. One group is *In-situ* composites reinforced by *In-situ* formed fibrils of thermotropic liquid crystalline polymers (TLCPs). Two crucial points for the effective reinforcing, i.e. the fibrillation of TLCPs in matrix resins and the compatibilization in the immiscible blends of TLCPs and matrix resins, have been investigated experimentally. The other group is *In-situ* hybrid composites, invented by the author. This group of materials is reinforced by fibers and fibrils with their diameters at two orders of magnitude.

Key Words *In-situ* composites, Polymer blends, Liquid crystalline polymers, Hybrid composites