

可生物降解材料聚天冬氨酸的研究进展

王朝阳, 任碧野, 童 真

(华南理工大学材料科学研究所, 广州 510640)

摘要: 综述了可生物降解材料聚天冬氨酸及其衍生物的特点及合成和结构表征, 并介绍了聚天冬氨酸及其衍生物在水处理和药物控制释放等领域的研究进展。

关键词: 聚天冬氨酸; 衍生物; 生物降解; 水处理; 药物控制释放

引言

水溶性高分子已经被广泛应用于医药、保健品、食品、家居、工业去垢剂、油漆、涂料、石油开采等领域^[1]。但是大部分水溶性高分子, 如聚丙烯酸等都不能生物降解, 他们使用后就被废弃在大自然, 很少被回收和处理, 这样势必会造成严重的环境问题^[2]。因此, 可生物降解水溶性高分子成为近年来的一个研究热点。

由于聚氨基酸具有象蛋白质一样的酰胺基团, 可以完全生物降解^[3,4]。而聚天冬氨酸是一种带有羧酸侧链的聚氨基酸, 即能生物降解, 又具有螯合和分散等功能。聚天冬氨酸有可能在许多应用中取代聚丙烯酸及其共聚物, 成为一种新型的可生物降解的水溶性功能材料。同时许多药物, 如烟肼(一种抗结核药物)、普鲁卡因(一种局部麻醉药)、组胺等具有一NH₂基团, 能够与聚天冬氨酸的羧酸形成酰胺基团而被键合到聚天冬氨酸分子链上, 形成大分子药物^[5,6]。这些药物的控制释放可以通过聚合物的降解或者是药物共价键合点的断裂来实现。19世纪末, 已经有人进行了天冬氨酸的聚合, Vegotsky 等^[7]、Harada^[8]、Kovacs 等^[9]后来在进行生命起源前类蛋白结构的形成研究中继续了这个工作。由于聚天冬氨酸材料具有广阔的应用前景, 有关合成及应用的报道日益增加。本文综述了近年来聚天冬氨酸的合成及其应用的研究进展。

1 聚天冬氨酸及其衍生物的制备

1.1 从天冬氨酸出发热缩聚制备聚天冬氨酸

天冬氨酸分为 *L*-天冬氨酸、*D*-天冬氨酸、*DL*-天冬氨酸, 一般用来聚合的天冬氨酸是 *L*-天冬氨酸和 *DL*-天冬氨酸。聚天冬氨酸钠盐通常可以通过天冬氨酸本体直接热缩聚得到聚琥珀酰亚胺, 然后在碱性条件下水解得到^[7~9], 如图 1 所示。这种反应有它的一些缺点, 如反应时间长(20h 以上), 要求高的反应温度(260℃左右), 得到的产物有颜色, 而且产物分子量低, 不到 1 万。Neri 等^[10]报道使用大量 85% 磷酸作为催化剂和溶剂, 减压下进行 *L*-天冬氨酸的热缩聚得到高分子量(大约 2~3 万)的聚琥珀酰亚胺。这种合成方法的缺点是从反应混合物中分离出聚琥珀酰亚胺有点困难, 因为残存的磷酸很难除去。Tomida 等^[11,12]最近详细考察了各种有机溶剂和酸催化剂对天冬氨酸的

作者简介: 王朝阳(1972—), 材料学博士, 主要研究方向为水溶性高分子, 已发表论文 20 余篇。

热缩聚的影响,发现使用 1, 3, 5-三甲基苯和环丁砜作为混合溶剂,少量的磷酸作为催化剂,得到比较满意的结果,转化率可达 90% 以上,产物分子量大约 6~7 万。

Nakato 等^[13]在双螺杆挤出机上,以磷酸作为催化剂进行了天冬氨酸本体热缩聚制备聚琥珀酰亚胺的工业化连续生产的尝试,转化率高达 99%,聚琥珀酰亚胺水解

产物聚天冬氨酸同使用混合有机溶剂热缩聚制备的聚天冬氨酸的性能差别不大,只是分子量稍低。

1.2 从马来酸酐出发热缩聚制备聚天冬氨酸

Schwamborn^[14]在前人的研究基础上^[1, 8, 13]

提出了从马来酸酐出发热缩聚制备聚天冬氨酸的三种途径,如图 2 所示。方法一是通过马来酸酐和氨反应生成马来酰胺酸,然后马来酰胺酸热缩聚制备聚琥珀酰亚胺;方法二是马来酸酐水解得到马来酸,马来酸同氨反应得到马来酸铵盐,由马来酸铵盐热缩聚制备聚琥珀酰亚胺;方法三是由马来酸酐水解得到马来酸,马来酸加热变成反式丁烯二酸,反式丁烯二酸与氨反应得到天冬氨酸铵盐,天冬氨酸铵盐酸化得到天冬氨酸,天冬氨酸热缩聚制备聚琥珀酰亚胺。三种方法制备的聚琥珀酰亚胺的端基并不相同,分别示于图 2。最后聚琥珀酰亚胺水解得到具有不同端基的聚天冬氨酸,因而有不同的用途。Schwamborn^[14]对聚天冬氨酸进行了广泛研究,他们考察了反应的条件,如溶剂,包括极性的溶剂、非极性的溶剂、混合溶剂,没有溶剂、温度、压力、反应时间等对产物性能的影响,也考察了反应技术,如气相反应、固相反应、溶液反应、悬浮反应、熔融反应等,反应设备,如玻璃反应器、喷粉塔(spray tower)、揉和反应器(kneading reactors)、挤出机等对产物性能的影响。可能是由于技术保密的原因,他们没有给出具体的数据。他们倾向于从马来酸酐而不是从天冬氨酸出发制备聚天冬氨酸,原因是他们认为马来酸酐容易获得,不需要另外的投资,有可能达到与聚丙烯酸类材料相当的生产成本。

1.3 聚天冬氨酸衍生物的制备

制备聚天冬氨酸的中间产物聚琥珀酰亚胺具有比较好的反应活性,能够很容易同伯胺反应生成具有功能基团侧链的聚天冬氨酸,如图 3 所示。例如, Neri 等^[10]报道天冬氨酸热缩聚得到的聚琥珀酰亚胺同乙醇胺反应制备聚天冬氨酸衍生物聚(2-羟乙基-天冬酰胺)作为一种血浆增强剂(plasmaexpander)。Choi 和 Geckeler^[19]用同样的方法制备了聚(2-羟乙基-天冬酰胺)。聚琥珀酰亚胺

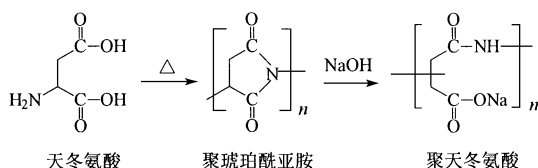


图 1 从天冬氨酸出发热缩聚制备聚天冬氨酸

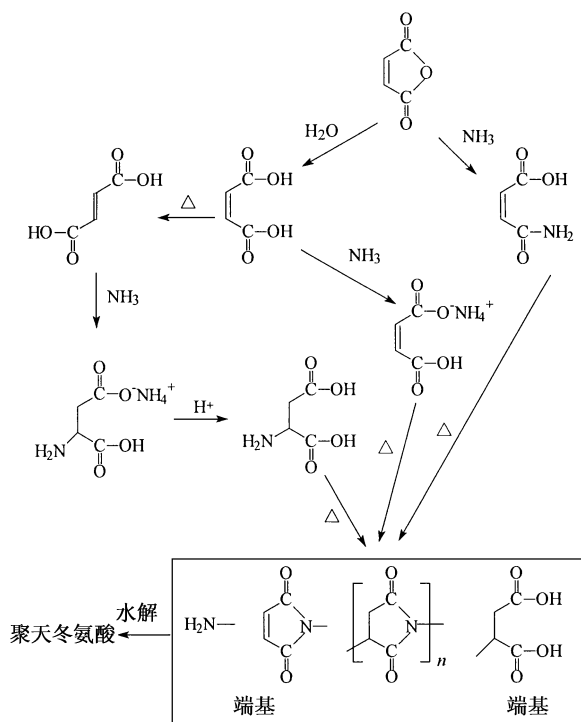


图 2 从马来酸酐出发热缩聚制备聚天冬氨酸

1.3 聚天冬氨酸衍生物的制备

制备聚天冬氨酸的中间产物聚琥珀酰亚胺具有比较好的反应活性,能够很容易同伯胺反应生成具有功能基团侧链的聚天冬氨酸,如图 3 所示。例如, Neri 等^[10]报道天冬氨酸热缩聚得到的聚琥珀酰亚胺同乙醇胺反应制备聚天冬氨酸衍生物聚(2-羟乙基-天冬酰胺)作为一种血浆增强剂(plasmaexpander)。Choi 和 Geckeler^[19]用同样的方法制备了聚(2-羟乙基-天冬酰胺)。聚琥珀酰亚胺

如果同适当数量的烷烃胺反应能够得到侧链带有疏水基团的两亲聚天冬氨酸。Nakato 等用此方法合成了十二烷基胺疏水改性的聚天冬氨酸^[17]和十二烷醇胺改性的聚天冬氨酸^[18], Morishima 等^[19]合成了萘和苈标记的十二烷基胺改性的聚天冬氨酸, Kang 等^[20]合成了十八烷基胺改性的聚天冬氨酸。最近, Yao 等^[21]使用甲硅烷基化作用制备了功能化的聚天冬氨酸材料, 用作超强吸水材料。

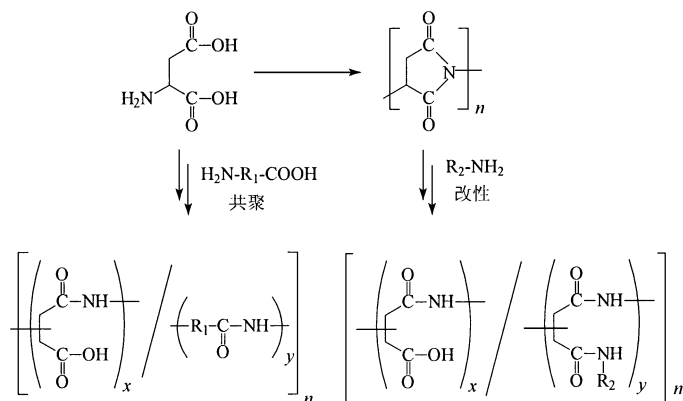


图3 聚天冬氨酸衍生物的制备

天冬氨酸还可以与其它的氨基酸进行共聚, 得到天冬氨酸共聚物。Kakuchi 等^[21]和 Nakato 等^[18]使用 1, 3, 5-三甲基苯和环丁酮作为混合溶剂, 少量的磷酸作为催化剂进行了天冬氨酸和胺基己酸的热缩聚。

另外, Won 等^[23]报道了天冬氨酸和聚乙二醇的共聚物的合成, Kataoka 等^[24~27]进行了一系列的聚天冬氨酸和聚乙二醇嵌段共聚物的合成工作。

聚天冬氨酸及其衍生物的合成研究报道主要是来自日本的 Mitsubishi 化学公司的 Tsukuba 研究中心的工作^[11~13, 17~19, 22]。

2 聚天冬氨酸的结构

如图4所示, 聚天冬氨酸有 α 和 β 两种构型, 在天然的聚氨基酸中的聚天冬氨酸片段都是以 α 型形式存在的, 而在合成的聚天冬氨酸中大部分是 α 和 β 两种构型的混合物。聚天冬氨酸的 α 和 β 两种构型的含量之比 α/β 能够通过核磁共振 ^1H ^[28]和 ^{13}C 谱确定^[29]。Pivcova 等^[30]认为聚天冬氨酸中 α 和 β 两种构型是无规分布的。Low 等^[15]报道热缩聚得到的聚天冬氨酸的 α/β 恒定为 30:70(%), 不随合成条件而改变。Rao 等^[31]研究了聚天冬氨酸立构规整度对其 ^{13}C -NMR 谱的影响。Wolk 等^[32]从 ^1H -NMR 谱发现使用磷酸和不使用磷酸作为催化剂制备的聚天冬氨酸 α/β 没有明显的不同, 但是不使用磷酸作为催化剂制备的聚天冬氨酸带有枝链, 影响了它的生物降解性。Matsubara 等^[33, 34]利用 ^1H -NMR 和 ^{13}C -NMR 谱研究了不同热缩聚方法得到的聚琥珀酰亚胺和聚天冬氨酸的端基成分及其无规结构。Wang 和 Ando^[35]利用高分辨固体 ^{13}C -NMR 和脉冲 ^1H -NMR 谱研究了聚天冬氨酸的结构和动力学, 发现聚天冬氨酸存在二种不同分子运动单元。

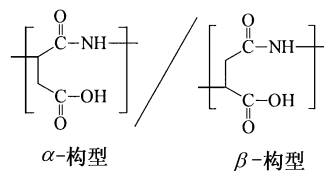


图4 聚天冬氨酸的构型

Lagant 等^[39]报道了不同 pH 值聚天冬氨酸的激光拉曼光谱研究,发现改变 pH 值聚天冬氨酸能够具有 α -螺旋和 β -折叠结构。

3 聚天冬氨酸及其衍生物的性能

Schwamborn^[14]发现磷酸催化天冬氨酸热缩聚得到聚天冬氨酸比从马来酸酐出发热缩聚制备聚天冬氨酸的生物降解性能要好,28d 后几乎全部降解,而天冬氨酸本体热缩聚得到聚天冬氨酸生物降解性能最差,28d 后仅 50% 被降解。但是对 Ca^{2+} 的螯合性能正好相反,从马来酸酐出发制备的聚天冬氨酸最好,磷酸催化得到的聚天冬氨酸最差。由于聚天冬氨酸合成的方法不同,条件不同,得到的产物也各有差异,因而对其降解性能和对 Ca^{2+} 的螯合性能会有影响。详细考察其结构与性能的关系对其应用是非常关键的。Nakato 等^[13,17,18]报道聚天冬氨酸在活性污泥中的生物降解速度是 28d 82%,疏水改性的聚天冬氨酸降解速度明显降低,他们认为聚天冬氨酸能够同活性污泥中的酶聚集,而疏水改性将影响这种聚集。因而可以通过疏水改性的程度来调节聚合物的降解速度,这在药物控制释放应用中是一个关键因素。聚天冬氨酸对 Ca^{2+} 的螯合能力仅为聚丙烯酸的一半,大约为 $10\text{gCa}^{2+}/100\text{g}$ 聚合物,还不足以取代聚丙烯酸在阻垢剂方面的应用。天冬氨酸和胺基己酸共聚能增加聚合物对 Ca^{2+} 的螯合能力,可见对聚天冬氨酸进行适当地改性还是有很好的前景,Tomida 等^[37]报道聚天冬氨酸水凝胶在活性污泥中的生物降解速度是 28d 50%,霍宇凝等^[38]报道聚天冬氨酸用量仅为 0.2mg/L 时,对 CaCO_3 的阻垢率就达到 88%,阻垢率达到 100% 的药剂质量浓度仅为 2.0mg/L 。

Tomida 等^[37]和 Nakato 等^[18]使用 γ -辐射制备了聚天冬氨酸水凝胶。发现随着制备条件的不同,聚天冬氨酸水凝胶在去离子水中溶胀比为 820~3400,在人工尿中的溶胀比是 27.4。卓仁禧等^[39]考察了聚天冬酰胺衍生物水凝胶,在不同溶液中的溶胀比以及盐浓度的影响,同时也考察了水凝胶的不同制备条件对其溶胀比的影响。这种乙醇胺改性后的聚天冬氨酸水凝胶在蒸馏水中的溶胀比仅为 330,比纯聚天冬氨酸水凝胶的小,但是它在人工尿中的溶胀比为 45,比纯聚天冬氨酸水凝胶的大。原因是乙醇胺改性后减少了水凝胶中羧酸基团的含量,降低了其水溶性,但是增加了抗盐性。

4 聚天冬氨酸及其衍生物的应用

聚天冬氨酸是聚氨基酸中的一类。从环境相容性角度考虑,聚天冬氨酸的可生物降解性使其成为特别有价值的水处理剂。利用后的聚天冬氨酸可高效、稳定地被微生物、真菌降解为对环境无害的终产物。作为阻垢剂特别适用于抑制冷却水、锅炉水及反渗透膜处理中的 CaCO_3 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 的成垢^[14,40]。聚天冬氨酸可耐高温,热稳定性好,是一种可应用于高温水系统的水处理剂^[38,41]。由于聚天冬氨酸及其衍生物的结构对其与金属离子的螯合性能以及其生物降解性能有很大的影响。因而优化合成条件并对其进行适当的改性是聚天冬氨酸阻垢剂研究的重点。

由于聚天冬氨酸具有生物降解性,因而在药物控制释放体系中也有良好的应用前景。Kataoka 等^[42-47]制备了聚天冬氨酸和聚乙二醇嵌段共聚物,利用这种共聚物进行了一系列的药物控制释放研究。一些药物通过与聚天冬氨酸的羧酸形成酰胺基团而被键合到聚天冬氨酸分子链上,形成大分子药物,一些药物或者 DNA 由于带有正电荷,能够与共聚物中带负电荷的聚天冬氨酸链段通过静电吸引形成聚集,由于聚乙二醇有强的亲水性,这种聚离子复合物能够在水溶液中稳定存在,形

成胶束,而不是沉淀。Ehtezazi 等^[48]考察了氢键和静电相互作用在这种药物控制释放体系中的作用,发现虽然药物和聚合物的静电相互作用是复合物形成的本质,但氢键相互作用是主要的作用力。卓仁禧等^[49]等研究了聚天冬氨酸衍生物作为顺铂的高分子载体,提高顺铂的水溶性,降低其毒副作用,提高其选择性的治疗效果。

聚天冬氨酸水凝胶将在超强吸水材料,如尿片和妇女卫生用品中得到好的应用^[18, 19, 37, 39],对聚天冬氨酸进行烷基醇胺改性是提高这种水凝胶抗盐性的一种好的手段。

通过加入聚天冬氨酸(或其水溶性盐)做为辅助洗涤剂(污垢分散剂)可以改进含硅铝酸盐助洗剂的颗粒洗衣洗涤剂的去污性能^[50]。聚天冬氨酸可用于制备具有良好的美发特性和良好的生物兼容性的头发处理组合物和化妆品组合物^[51]。聚天冬氨酸盐可以作为研磨剂生产精制矿物质含水悬浮液,该悬浮液可以被泵送、不沉积并且矿物质浓度高^[52]。少量的聚天冬氨酸可提高杀虫剂,尤其是二硫代磷酸酯杀虫剂被昆虫吸收能力^[53]。聚天冬氨酸溶解磷酸钙晶体可得到纳米尺度的刻蚀^[54]。另外,聚天冬氨酸或其盐作为保湿剂、肥料用添加剂、生物降解性聚合物原料等极为有用。

5 展望

聚天冬氨酸及其衍生物由于可以完全生物降解,又具有螯合和分散等功能,越来越被广泛重视。但是要想在许多应用中取代聚丙烯酸及其共聚物,成为一种新型生物降解水溶性功能材料,还需要设计新的合成方法,降低成本。同时进行适当地改性工作和其他应用方面的开发也有待进一步研究。

参考文献:

[1] 严瑞璠 主编. 水溶性高分子. 北京: 化学工业出版社. 1998, 24~40.

[2] Roweton S, Huang S J. J Environ Polym Degrad. 1997, 5: 175.

[3] Ouchi T, Shiratani M, Jinno M, et al. Macromol Chem Rapid Commun. 1993, 14: 825.

[4] Hayashi T, Iwatsuki M. Biopolymers. 1990, 29: 549.

[5] Caldwell G, Neuse E W, Perlwitz A G. J Appl Polym Sci. 1997, 66: 911.

[6] Chang C J, Swift G. J Macromol Sci Pure. 1999, A36: 963.

[7] Vegotsky A, Harada K, Fox S W. J AM Chem Soc. 1958, 80: 3361.

[8] Harada K. J Org Chem. 1959, 24: 1662.

[9] Kovacs J, Koenyves I, Pusztai A. Experientia. 1953, 9: 259.

[10] Neri P, Antoni G, Benvenuti F, et al. J Med Chem. 1973, 16: 893.

[11] Tomida M, Nakato T, Kuramochi M, et al. Polymers. 1996, 37(19): 4435.

[12] Tomida M, Nakato T, Matsunami S, Kakuchi T. Polymer. 1997, 38(18): 4733.

[13] Nakato T, Kusuno A, Kakuchi T. J Polym Sci, Part A: Polym Chem. 2000, 38: 117.

[14] Schwamborn M. Polym Degrad Stab. 1998, 59: 39.

[15] Low K C, Wheeler A P, Koskan L P. Adv Chem Ser. 1996, 248: 99.

[16] Choi S J, Geckeler K E. Polym Int. 2000, 49: 1519.

[17] Nakato T, Tomida M, Suwa M, et al. Polym Bull. 2000, 44: 385.

[18] Nakato T, Oda K, Yoshitake M, et al. J M S Pure Appl Chem. 1999, A36: 949.

[19] Suwa M, Hashidzume A, Morishima Y, et al. Macromolecules. 2000, 33: 7884.

[20] Kang H S, Shin M S, Kim J D, Yang J W. Polym Bull. 2000, 45: 39.

- [21] Yao J, Qi M, Qiu G, et al. *J Appl Polym Sci*, 2001, 81; 85.
- [22] Kakuchi T, Shihata M, Matsunami S, et al. *J Polym Sci, Polym Chem*, 1997, 35; 285.
- [23] Won C Y, Chu C C, Lee J D. *Polymer*, 1998, 39(25); 6677.
- [24] Yokoyama M, Inoue S, Kataoka K, et al. *Macromol Chem Rapid Commun*, 1987, 8; 431.
- [25] Yokoyama M, Inoue S, Kataoka K, et al. *Macromol Chem*, 1989, 190; 2041.
- [26] Harada A, Kataoka K. *Macromolecules*, 1995, 28; 5294.
- [27] Harada A, Kataoka K. *Macromolecules*, 1998, 31; 288.
- [28] Matsuyama M, Kokufuta M, Kusumi E, Harada K. *Macromolecules*, 1980, 13; 198.
- [29] Pivcova H, Saudek V, Drobnik J. *Biopolymers*, 1981, 20; 1650.
- [30] Pivcova H, Saudek V, Drobnik J. *Polymer*, 1982, 23; 1237.
- [31] Rao V S, Lapointe P, McGregor D N. *Macromol Chem*, 1993, 194; 1095.
- [32] Wolk S K, Swift G, Paik Y H, et al. *Macromolecules*, 1994, 27; 7613.
- [33] Matsuhara K, Nakato T, Tomida M. *Macromolecules*, 1997, 30; 2305.
- [34] Matsuhara K, Nakato T, Tomida M. *Macromolecules*, 1998, 31; 1466.
- [35] Wang P, Ando I. *J molecuul Struct*, 1998, 447; 81.
- [36] Lagant P, Verggotten G, Louchelx C, Fleury G. *Polym J*, 1979, 11; 345.
- [37] Tomida M, Yabe M, Arakawa Y, Kunioka M. *Polymer*, 1997, 38(11); 2791.
- [38] 霍宇凝, 刘珊, 陆柱. *精细化工*, 2000, 17(10); 581.
- [39] 刘振华, 王健, 范昌烈, 卓仁禧. *高分子学报*, 1998, 5; 562.
- [40] 熊蓉春, 董雪玲, 魏刚. *工业水处理*, 2001, 1; 17.
- [41] 霍宇凝, 陆柱. *水处理技术*, 2000, 26(4); 199.
- [42] Yakoyama M, Fukushima S, Uehara R, et al. *J Controlled Release*, 1998, 50; 79.
- [43] Aoyagi T, Sugi K, Sakurai Y, et al. *Colloids and Surfs B; Biointerfaces*, 1999, 16; 237.
- [44] Nishiyama N, Yokoyama M, Aoyagi T, et al. *Langmuir*, 1999, 15; 377.
- [45] Harada A, Kataoka K. *Langmuir*, 1999, 15; 4208.
- [46] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47; 113.
- [47] Nakanishi T, Fukushima S, Okamoto K, et al. *J Controlled Release*, 2001, 74; 295.
- [48] Ehtezazi T, Govender T, Stolnik S. *Pharmaceutical Research*, 2000, 17; 871.
- [49] 吕正荣, 余家会, 卓仁禧, 等. *高等学校化学学报*, 1998, 19(5); 817.
- [50] 莫拉尔 S W. *ZL* 1088609, 1994.
- [51] 原田夕纪子. *ZL* 1162604, 1997.
- [52] 索 J M. *ZL* 1193036, 1998.
- [53] 拉里 J 桑德斯. *ZL* 1214612, 1999.
- [54] Peytcheva A, Antonietti M. *Angewandte Chemie International Edition*, 2001, 40; 3380.

Progress in Studies of Biodegradable Polyaspartate Materials

WANG Chao-yang, REN Bi-ye, TONG Zhen

(*Research Institute of Materials Science, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China*)

Abstract: The characteristic, synthesis and structure of biodegradable materials based on polyaspartate and its derivatives were introduced and progress in the application of polyaspartate and its derivatives in water treating and drug controlled release was described in this article.

Key words: Polyaspartic acid; Derivatives; Biodegradable; Water treating; Drug controlled release

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>