

含糖聚合物的合成

孟建文, 谭业邦^{*}, 王成威

(山东大学化学与化工学院, 济南 250100)

摘要: 综述了含糖聚合物合成的研究发展, 介绍了化学和酶催化合成不饱和含糖单体的方法, 以及含糖聚合物通过自由基、阳离子、阴离子聚合和高分子改性等四种方法制备途径, 同时也探讨了这些含糖聚合物在医药、生物材料、水凝胶等领域中的应用。

关键词: 糖基单体; 含糖聚合物; 合成

前言

含糖的聚合物是指糖组分通过不同的化学反应途径引入到聚合物分子链中而形成的功能高分子材料。由于糖基可以改善聚合物的亲水性、生物相容性和生物降解性, 从而制备出在生物、医药、精细化工等方面具有各种特殊用途的功能材料。如利用含糖聚合物中糖的组分在细胞间识别及产生生物功能方面的特性, 可以用来模拟生物聚合物材料、用于手性识别、信号传感等。含糖的聚合物水凝胶, 可作为一种新的细胞生长介质。当今世界环境保护日益重要, 对于糖这个可再生资源的研究也越来越多, 含糖基的聚合物材料的研究为糖的综合利用和功能化创造了良机。目前, 国外以糖为基础的功能聚合物的研究领域很活跃, 国内近几年也引起了重视。

糖及其衍生物具有多个官能团, 这在一定程度上限制了结构确定的含糖的聚合物的制备。对这类聚合物的合成, 主要有两种途径, 一是通过含糖的不饱和单体聚合得到, 二是通过聚合物与糖进行大分子反应得到含糖的聚合物。本文综述了含糖基的不饱和单体及聚合物的设计合成及聚合方法的新发展, 重点是结构确定的含糖聚合物, 并介绍了这类聚合物在医药等方面的一些用途。

1 含糖的不饱和单体的合成

1.1 化学方法合成糖的单体

由于糖具有多个官能团, 化学方法合成纯的含糖的不饱和单体有一定难度。但是, 通过不同的途径和方法可以在糖的特定位置反应, 从而制备出结构确定的含糖的不饱和单体。

1.1.1 以酰胺键连接的单体 糖基以酰胺键结合到聚合物单体上, 在单体的合成中, 生成了新的酰胺键。Hashimoto 等以葡萄糖二酸的 6-3 内酯^[1] 和古罗糖的 1-4 内酯^[2] 与 4-乙烯基苯甲胺反应得到了以酰胺键连接的单体。Fukuda 等以乳糖的 1-4 内酯为原料, 用同样的方法合成了乳糖的乙烯苯甲酰胺单体^[3,4]。Chiani 等最近的一次报道^[5], 合成了葡萄糖酸和乳糖酸的烯丙酰胺单体。以葡萄糖酸 δ -内酯或乳糖酸 δ -内酯与烯丙胺反应得到以酰胺键连接的单体(如图 1a)。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(项目号: 29904003);

作者简介: 孟建文(1977—), 女, 山东大学化学与化工学院硕士研究生, 高分子化学与物理专业, 师从谭业邦副教授, 研究方向为水溶性功能高分子;

^{*} 通讯联系人。

Kurth^[6,7]等以一水合肼与乳糖反应,经氢化还原,在乳糖的1位碳上引入氨基,再与丙烯酰氯反应,制得了乳糖的丙烯酰胺单体(结构式见图1b)。Kobayashi^[8]等则以 NH_4HCO_3 作氨化剂与乳糖或 N,N' -乙酐基壳二糖反应,在同样的位置上引入氨基,再与4-乙烯基苯酰氯反应得到以酰胺键连接的含糖不饱和单体。

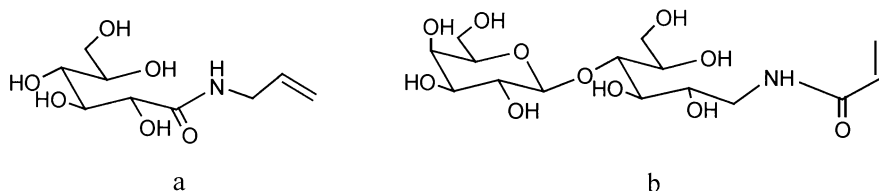


图1 以酰胺键连接的含糖的不饱和单体

1.1.2 以酯键或醚键连接的单体 Fukuda^[9,10]等以甲基丙烯酸酐与异亚丙基保护的呋喃葡萄糖在吡啶中加热反应得到葡萄糖甲基丙烯酸酯单体(结构式见图2a)。Fukuda以此糖与丙烯酰氯^[11]在丙酮中低温反应制得了葡萄糖丙烯酸酯。Tokiwa报道了以己二酸乙烯酯与葡萄糖原料进行酯交换反应,得到葡萄糖己二酰乙酯单体^[12]。

Lchaikor等以 N -乙酰基葡萄糖胺与4-戊烯-1-醇或10-十一烯-1-醇在樟脑磺酸催化下回流反应,得到了 N -乙酰基葡萄糖胺的4-戊烯醚单体和10-十一烯醚单体^[13],还以 N -乙酰基葡萄糖胺与丙烯酸羟乙酯反应,得到了以醚键连接的 N -乙酰基葡萄糖胺的丙烯酸羟乙酯单体^[14](结构式见图2b)。Minoda等报道了以乙酰基保护羟基、邻苯二甲酰基保护氨基的1-溴葡萄糖为原料,与乙二醇反应,得到1- O -羟乙基葡萄糖胺,再与氯乙基乙烯醚进行醚交换反应得到葡萄糖胺的以醚键连接的乙烯醚类单体^[15]。并进一步报道了以乙酰基和异亚丙基保护羟基的1-溴葡萄糖为原料,采用同样的方法,合成了葡萄糖的以醚键连接的乙烯醚类单体^[16]。Hirao等报道合成了间位和对位取代的苯乙烯的糖的衍生物。实验的单糖包括呋喃葡萄糖、半乳糖、果糖、山梨糖。以间位或对位取代的氯甲基苯乙烯与异亚丙基或亚环己基缩醛化保护的单糖通过Williamson反应得到含糖的单体^[17]。

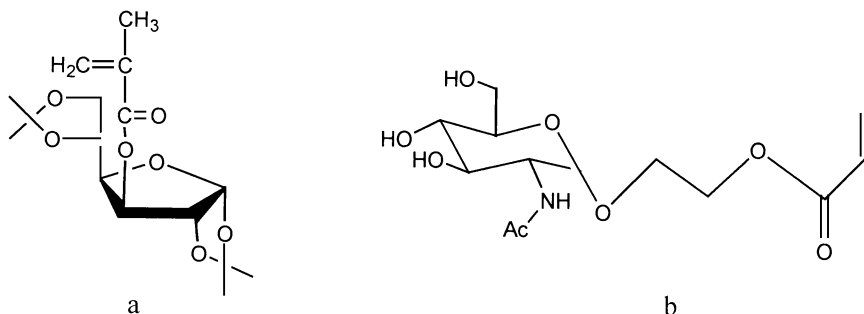


图2 以酯键或醚键连接的含糖的不饱和单体

1.1.3 以脞键或脲键连接的单体 Kurth等报道合成了以脞或脲的形式连接的含糖的单体。Kurth等以乳糖与4-乙烯苄氧胺反应,得到以脞的形式连接的乳糖的苄乙烯单体^[18]。以乳糖胺与4-乙烯苄异氰酸酯反应,得到以脲键连接的乳糖的苄乙烯单体^[19]。Thomaides等采用同样的方法以 N -甲基乳糖胺与3-异丙基- α , α -二甲苄基异氰酸酯反应,得到以脞的形式连接的乳糖的单体^[20]。

1.2 酶的方法合成单体

利用酯催化的反应具有高度的区域选择性和立体选择性,控制不同的反应条件,可以在糖的特定羟基上进行反应,制备结构确定的含糖的不饱和单体。如 Dordick 等利用酶催化丙烯酸乙烯酯与各种糖进行酯交换反应,制备结构确定的含糖的不饱和单体^[21-24]。

2 聚合物的合成

2.1 自由基聚合

Fukuda 等首次研究了通过自由基反应合成低分散度的含糖聚合物^[3,4,11],采用加入硝基氧化物介质来控制自由基聚合,得到分子量分布较窄的聚合物。以乳糖的乙烯苯甲酰胺单体为原料,在硝基氧化物介质控制下聚合,得到乳糖的乙烯苯甲酰胺聚合物。但是单体中糖的羟基须以乙酰基保护,才可有效防止链转移导致的分散度增大^[3]。采用结构中含有烷烃长链($C_{18}H_{37}$)的硝基化物,可制得以疏水基封端的两亲聚合物^[4]。该聚合物可用来进行膜表面上糖链功能的基础研究,亦可作为药物释放体系。

其后, Fukuda 等又以异亚丙基保护的葡萄糖甲基丙烯酸酯单体为原料,与硝基氧化物封端的聚苯乙烯共聚,再水解去掉异亚丙基,得到结构确定的、分子量分布较窄的两亲嵌段共聚物聚(苯乙烯-葡萄糖甲基丙烯酸酯)^[11]。此含糖聚合物的膜表现出了良好的微区型貌,球形的 PS 嵌在亲水的糖基质上,这开辟了一条新的、简便的合成路径,制备各种构造的、窄分散的、结构确定的含糖聚合物(结构式见图 3a)。

Chaikof 等则发展了直接合成法,加入氰氧基介质控制自由基聚合,得到了分子量分布较窄的聚合物^[13,14]。以 *N*-乙酰基葡萄糖胺的 4-戊烯醚单体或 10-十一烯醚单体为原料,在氰氧基介质控制下,与丙烯酰胺共聚,可得到低分解度的葡萄糖胺的共聚物^[13]。以 *N*-乙酰基葡萄糖胺的丙烯酸羟乙醚单体为原料,在氰氧基介质控制下聚合,可得到分子量分布较窄的葡萄糖胺的均聚物^[14]。

氰氧基介质控制的自由基聚合得到的水溶性葡萄糖胺聚合物,具有较高的单糖成分和较低的分散度,可用来合成进行生物模拟的葡胺葡聚糖,研究蛋白质-碳水化合物反应、生物材料的设计等,对于提高生理学进程、组织受损修复及再生领域有重要影响

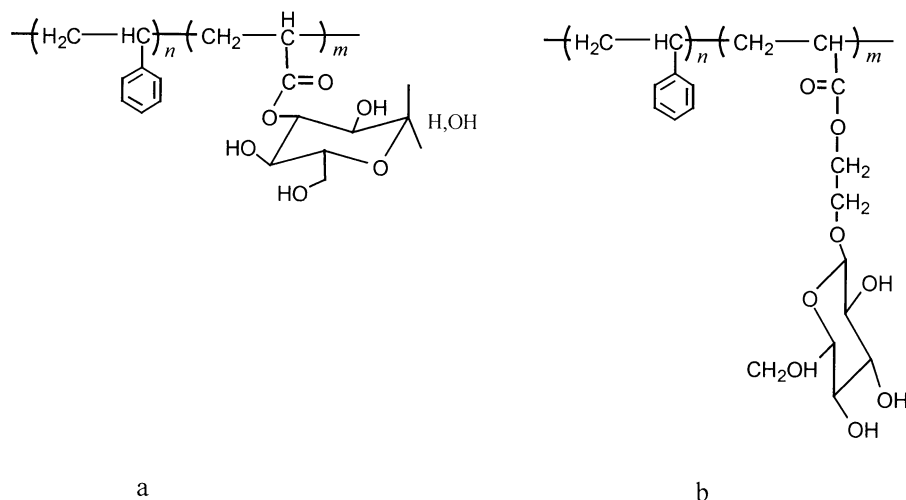


图 3 含糖的两亲嵌段共聚物

Li 和 Fukuda 等都采用 ATRP 法合成了含糖的聚合物。Li 以乙酰基保护的葡萄糖的丙烯酸羟乙醚单体为原料, 采用 ATRP 方法聚合, 再以甲醇钠水解去掉乙酰基, 得到结构确定的分子量分布较窄的葡萄糖的均聚物^[25]。以结构确定的聚苯乙烯溴引发此单体 ATRP 聚合, 再以甲醇钠水解去掉乙酰基, 得到的是两亲嵌段共聚物。两亲嵌段共聚物呈现良好的微畴结构, 且在水溶液中表现出有序聚集的性质, 在分子组装方面有重要用途^[25] (结构式见图 3b)。

Fukuda 等以异亚丙基保护的葡萄糖甲基丙烯酸酯单体为原料, ATRP 聚合, 水解去掉异亚丙基, 得到结构确定的分子量分布较窄的葡萄糖的均聚物; 连续加入第二种单体苯乙烯, 以其先驱物聚苯乙烯引发糖的单体聚合, 然后水解去掉异亚丙基, 得到水溶性的葡萄糖的两亲嵌段共聚物, 且共聚物呈现良好的微畴结构^[9]。

最近, Fukuda 等首先采用表面引发 ATRP 技术, 在固体表面接枝结构确定的葡萄糖聚合物^[10]。在基质硅醇上引入单层引发剂 2-(4-苯磺酰氯) 乙基三甲氧基硅烷, 与异亚丙基保护的葡萄糖甲基丙烯酸酯单体以溴化铜/4, 4'-二庚基联吡啶络合物引发 ATRP 聚合, 水解去掉异亚丙基, 得到结构确定的含葡萄糖的接枝聚合物。且接枝侧链的生长是可以控制的, 得到的聚合物的接枝密度保持恒定 (结构式见图 4)。

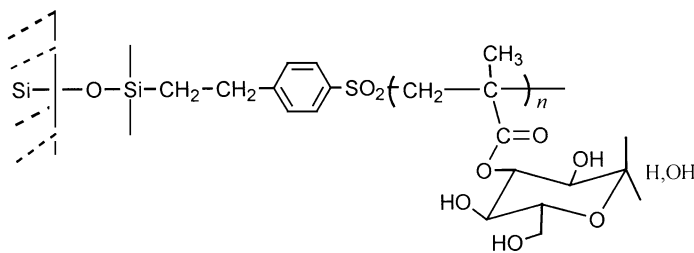


图 4 在固体表面接枝结构确定的含糖聚合物

2.2 阳离子聚合

Minoda 等以活性阳离子聚合合成了乙烯醚类聚合物^[15, 16]。以乙酰基保护羟基, 以邻苯二甲酰基保护氨基的葡萄糖胺的乙基乙烯醚类单体以二氯乙基铝/三氟乙酸引发阳离子聚合, 水解去掉保护基, 得到分子量分布较窄的含葡萄糖胺侧基的水溶性聚合物。并进一步研究了葡萄糖乙基乙烯醚类单体, 以乙酰基保护时, 适用的引发体系是二氯乙基铝/三氟乙酸, 而以异亚丙基保护时, 适用的引发体系是盐酸/二磺化锌^[16]。

2.3 阴离子聚合

Hirao 等采用阴离子活性聚合合成了一系列苯乙烯的单糖衍生物^[17]。呋喃葡萄糖、半乳糖、果糖、山梨糖的间位取代的苯乙烯衍生物单体, 以仲丁基锂引发阴离子聚合, 得到了预期分子量的窄分布的聚合物。对位取代的葡萄糖苯乙烯单体, 却没有发生聚合。当以活性聚苯乙烯或间位取代的葡萄糖苯乙烯聚合物作引发剂时, 得到了结构确定的嵌段聚合物。

2.4 糖与聚合物的化学反应

以聚合物与糖反应得到含糖的聚合物, 在支链上引入糖分子后, 可以显著改变聚合物的性质。Kodama 等制备了含葡萄糖侧基的和含半乳糖侧基的聚丙烯酰胺。以聚丙烯酰氯为起始物质, 与葡萄糖胺或半乳糖胺通过大分子反应, 得到亲水的含糖聚合物^[27]。Garia Oteiza 等以聚乙烯醇为反应物, 先与氯甲酰 4-硝基苯酯反应, 得到聚乙烯醇的 4-硝基苯碳酸酯, 以提高羟基的反应活性, 再与葡

葡萄糖胺反应, 在聚乙烯醇支链上引入葡萄糖胺^[28]。环糊精的环状孔洞结构, 引入到聚合物的侧链之后, 可明显改善聚合物的性质, 在超分子组装、分子识别等方面有重要应用。Ruebner 等以聚烯丙胺(PAA)为起始物质, 与单-6-甲基磺酰-6-脱氧- γ -环糊精反应, 在氨基上接上了环糊精, 再与丙烯酸 *N*-琥珀酰亚胺酯反应, 引入乙酰基掩蔽未反应的氨基, 得到的侧基为 γ -环糊精的线性烯丙胺聚合物比聚烯丙胺的水溶性明显提高, 粘度增大, 可用作聚合载体^[29] (结构式见图 5)。

Lattes 等研究合成了含葡萄糖的树枝状聚合物。以树枝状聚合物聚酰胺氨(PAMAM)与葡萄糖 1, 5-内酯反应, 得到端基是葡萄糖的两亲的树枝状聚合物^[30] (结构式见图 6)。它可以大大提高憎水化合物在水中的溶解。Keigo 等以树枝状聚合物聚酰胺氨引发 α -氨基酸取代的糖聚合, 得到星型的含糖聚合物^[31]。

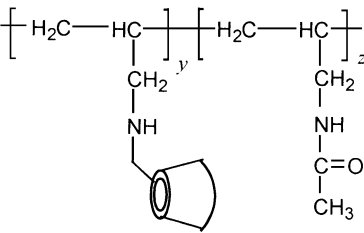


图 5 含环糊精侧基的聚合物

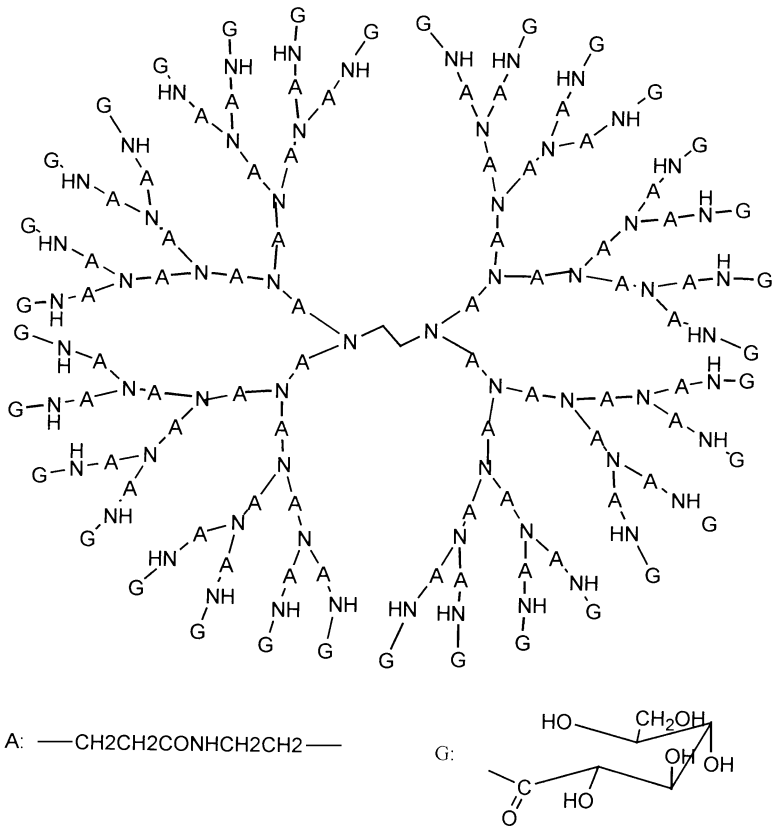


图 6 含糖的树枝状聚合物

3 应用

含糖的聚合物的应用很广泛,在医药学、材料学中有重要应用。利用糖基的生物相容性,可用作生物相容材料、生物降解材料、生物细胞培养基等。

3.1 在医药和生物材料方面的应用

Hashimoto 等研究了含糖聚合物在抑制葡萄糖苷酸酶活性方面的应用^[1,2]。葡萄糖苷酸酶水解葡萄糖苷酸共轭物产生的有毒物质 xenobiotics 可被小肠吸收,从而回到人体中。因此,抑制酶的活性可减少有毒物质的产生。Hashimoto 等合成的葡萄糖二酸的苯乙烯衍生物,表现出强烈的抑制酶的活性的特性。

Gowda 等首次报道了以眼镜蛇毒因子(CVF)的寡糖链来制备活性的免疫共轭物^[32]。CVF 是眼镜蛇毒中无毒的活性葡萄糖蛋白,把 CVF 共轭到抗体中可用来选择性杀死瘤细胞。以前通过侧链氨基酸共轭,但是 CVF 的活性大大减弱。Gowda 以 CVF 的寡糖链共轭到抗体中得到的免疫共轭物,保持了 CVF 70%~75%的活性,对于临床治疗癌变细胞有重大意义。

Hirofumi 等利用糖链聚合物载体从血液样品中选择性分离目标血细胞^[33]。

3.2 表面活性及分子组装

糖的聚合物具有良好的水溶性,与疏水单体共聚得到的两亲聚合物,可作为表面活性剂,糖基的生物相容性使其具有优于传统表面活性剂的生物特点。

前面介绍合成的嵌段两亲聚合物,可在水溶液中有序聚集,进行分子组装。对侧链中引入环糊精的聚合物,是目前超分子组装研究较多的领域,在分子传感器、分子识别等方面有广泛的应用前景。Ueno 等设计制备了一种新型的化学传感器,在 α -螺旋肽侧链上引入 γ -环糊精和两个萘的单元, γ -环糊精夹在两个萘中间,两个萘插入 γ -环糊精的空穴中,表现出激基缔合物发射性质^[34]。

3.3 水凝胶

水凝胶,是一种在水中能够溶胀并保持大量水分而又不溶解的交联聚合物。含糖的水凝胶具有良好的生物相容性和亲水保水性。Kurth 等制备的含乳糖的水凝胶,水凝胶中的含水量可达到 89%,可以用作生物相容材料^[6,18]。Dordick 等制备的手性分子特征水凝胶可以作为信号传感、选择分离等用途^[23],半乳糖的水凝胶可作为吸水剂和生物相容材料^[21]、生物医药^[21]、生物细胞培养基^[35],以及食品添加剂等^[36]。王钊等制备的烯丙基葡萄糖水凝胶,能较好的分离蛋白质混合样品^[37]。

参考文献

- [1] Hashimoto K, Ohsawa R, Imai N, et al. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1999, 37(3): 303~312.
- [2] Hashimoto K, Ohsawa R, Satio H. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1999, 37(15): 2773~2779.
- [3] Ohno K, Tsujii Y, Fukuda T, et al. Macromolecules, 1998, 31(4): 1064~1069.
- [4] Ohno K, Fukuda T, Kitano H. Macromol Chem Phys, 1998, 199(10): 2193~2197.
- [5] Chiari M, Cretich M, Riva S, et al. Electrophoresis, 2001, 22, 699~706.
- [6] Zhou W J, Kurth M J, Hsien You-Lo, et al. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1999, 37(10): 1393~1402.
- [7] Wilson M E, Najdi S, Kurth M J, et al. Macromolecules, 1998, 31(14): 4486~4492.
- [8] Kobayashi K, Tsuchida A, Usui T. Macromolecules, 1997, 30(7): 2016~2020.
- [9] Ohno K, Tsujii Y, Fukuda T. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1998, 36(14): 2473~2481.
- [10] Ejaz M, Ohno K, Fukuda T, et al. Macromolecules, 2000, 33(8): 2870~2874.

- [11] Ohno K, Iai Y, Fukuda T, et al. *Macromol Chem Phys*, 1999, 200(7): 1619 ~ 1625.
- [12] Kitagawa M, Yakegami S, Tokiwa Y. *Macromol Rapid Commun*, 1998, 19, 155 ~ 158.
- [13] Grande D, Baskaran S, Chaikof E L, et al. *Macromolecules*, 2000, 33(4): 1123 ~ 1125.
- [14] Grande D, Baskaran S, Chaikof E L. *Macromolecules*, 2001, 34(6): 1640 ~ 1646.
- [15] Yamada K, Minoda M, Miyamoto T. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1997, 35(4): 751 ~ 757.
- [16] Yamada K, Yanaoka K, Minoda M, et al. *Polymer International*, 2001, 50(5): 531 ~ 537.
- [17] Loykulnant S, Hayashi M, Hirao A. *Macromolecules*, 1998, 31(26): 9121 ~ 9126.
- [18] Zhou W J, Wilson M E, Kurth M J, et al. *Macromolecules*, 1997, 30(23): 7063 ~ 7068.
- [19] Zhou W J, Kurth M J, Hsieh Your-Lo, et al. *Macromolecules*, 1999, 32(17): 5507 ~ 5513.
- [20] Thomaides J S, Petersen P M, Humphreys R W R, et al. *Polym Prepr*, 1998, 39(1): 646 ~ 647.
- [21] Martin B T, Anopof S A, Dordick J S, et al. *Macromolecules*, 1992, 25(26): 7081 ~ 7085.
- [22] Chen X M, Dordick J S, Rethwisch D G. *Macromolecules*, 1995, 28(18): 6014 ~ 6019.
- [23] Liu X Ch, Dordick J S. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 1999, 37(11): 1665 ~ 1671.
- [24] Patil D R, Dordick J S, Rethwisch D G. *Macromolecules*, 1991, 24(11): 3462 ~ 3463.
- [25] Liang Y Z, Li Z Ch, Li F M, et al. *Polymer International*, 1999, 48(9): 739 ~ 742.
- [26] Li Z Ch, Liang Y Z, Li F M, et al. *Macromol Rapid Commun*, 2000, 21(7): 375 ~ 380.
- [27] Bahulekar R, Tokiwa T, Kodama M, et al. *Carbohydrate Polymers*, 1998, 37: 71 ~ 78.
- [28] Garia-Oteiza M C, Sanchez-Chaves M, Arranz F. *Macromol Chem Phys*, 1997, 198: 2237 ~ 2247.
- [29] Ruebner A, Stetton G L, James M R. *Macromol Chem Phys*, 2000, 201(11): 1185 ~ 1188.
- [30] Schmitzer A, Perez E, Rico-Lattes I, et al. *Langmuir*, 1999, 15(13): 4397 ~ 4403.
- [31] Keigo A, Kaname T, Ayami Y, et al. *Tetrahedron*, 1997, 53(45): 15415 ~ 15427.
- [32] Fu Q, Gowda D Ch. *Bioconjugate Chem*, 2001, 12(2): 271 ~ 279.
- [33] Hirofumi Y, Yoshio S, Michihiro K, et al. WO, 0058443, 2000.
- [34] Toyoda T, Matsumura S, Ueno A, et al. *Macromol Rapid Commun*, 2000, 21(8): 485 ~ 488.
- [35] Dordick J S, Linhardt R J, Rethwisch D G. *Chemtech*, 1994, 24(1): 33 ~ 39.
- [36] Chen, X, Martin B D, Dordick J S, et al. *Carbohydr Polym*, 1995, 28(1): 15 ~ 21.
- [37] 王钊, 宋国强, 陈群, 等. *高分子材料科学与工程*, 1997, 13(1): 120 ~ 122.

The Synthesis of Polymers Containing Sugar Moieties

MENG Jian-wen, TAN Ye-bang, WANG Cheng-wei

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)

Abstract: Recent progress in synthesis of polymer containing sugar moieties were reviewed in this paper. The methods of synthesizing unsaturated monomer containing sugar moiety were introduced, including chemical reaction and enzymatic catalysis. The preparation of polymers containing sugar moieties were discussed in four respects of free radical polymerization, cationic polymerization, anionic polymerization, and polymer modification. The applications of these polymers containing sugar moieties in medicine, biomaterials, and hydrogel were also presented.

Key words: Monomer containing sugar moiety; Polymers containing sugar moieties; Synthesis