

知识介绍

新型有机高分子抗菌剂

江 山, 王 立^{*}, 俞豪杰, 陈 英
(浙江大学高分子科学与工程学系, 杭州 310027)

摘要:综述了有机高分子抗菌剂的研究进展, 分别对季铵盐、季磷盐、有机锡、卤代胺、胍盐, 以及壳聚糖及其衍生物类抗菌剂的合成及应用等方面作了评述。

关键词:高分子抗菌剂; 抗菌基团; 抗菌剂; 杀菌剂; 聚电解质

随着人们对生活质量要求的提高, 人们对服装、卫生用品、日用品、食品包装等耐用消费品的抗菌性也有了较高的要求。另外, 在公共场所适当地使用抗菌产品, 可以有效地抑制细菌的生长, 防止细菌的传播和感染。面对日益增长的对抗菌材料的需求, 抗菌材料的研究也越来越多地受到关注, 更多安全、高效、廉价的抗菌剂和抗菌产品被开发出来。有机高分子抗菌材料就是其中重要的一种。

对于有机小分子抗菌剂的抗菌活性已经有了较多的研究。人们发现带有长链烷基的季铵盐基团就具有很强的抗菌性能^[1]。但是有机小分子抗菌剂存在易挥发、不易加工、化学稳定性差等缺点。带有抗菌基团的有机高分子化合物恰好可以克服上述缺点。而且高分子抗菌剂不会渗透进入人的皮肤, 同时还具有比小分子抗菌剂更好的抗菌性能^[2]。因此高分子抗菌剂的合成和应用正成为当今研究和开发的一个热点。

按照抗菌基团的不同, 目前研究得较多的高分子抗菌剂有季铵盐、季磷盐、有机锡、卤代胺、胍盐、壳聚糖及其衍生物等 6 种。

1 季铵盐类抗菌剂

对季铵盐作为抗菌基团的抗菌剂研究较多, 这类抗菌剂的抗菌力和毒性随结构 (即

$$\left[\begin{array}{ccc} R_1 & & CH_3 \\ & \diagdown & / \\ & N & \\ & / & \diagdown \\ R_2 & & CH_3 \end{array} \right]^+ Cl^-$$

中 R_1 和 R_2) 变化的一般规律是^[4]: 同类季铵盐抗菌剂含短烷基链的毒性要比长的大; 在烷基链长相同时, 带苄基的毒性要比带甲基的小; 单烷基的毒性要比双烷基的大。 R_1 链长短对抗菌力影响较大, 当 R_1 链中碳原子数少于 10 或大于 16 时, 抗菌剂对细菌的杀伤力不大; 而当碳原子数为 14 时, 抗菌剂的抗菌力最大。 R_2 为苄基及其衍生物时抗菌力要比为甲基时高得多。

Ron 等^[5]报道了以聚苯乙烯或交联聚苯乙烯的氯甲基化合物等为反应载体, 通过载体上的氯甲基与含有长链烷基的不同叔胺进行季胺化反应, 制得水不溶性聚季铵盐或聚双季铵盐抗菌剂。

作者简介:江山 (1979—), 现在浙江大学高分子科学与工程学系攻读硕士研究生, 并从事新型高分子抗菌材料的研究;

^{*} 通讯联系人, 传真 057187952400。

Hiroki 等^[6]报道了以聚苯乙烯的氯甲基化物或苯乙烯、二乙烯苯交联共聚物的氯甲基化物为反应载体,通过载体上的氯甲基与叔二胺季胺化或与带有长联烷基的联吡啶的季胺化反应,制得了含季铵盐官能团和联吡啶官能团的水不溶性聚合物抗菌剂。

Ikeda 和 Tazuke^[3]直接用含季铵盐官能团的单体均聚,得到了聚阳离子型的抗菌剂。结构如图 1 所示。为了能够更准确地测定抗菌剂的抗菌性能,他们改进了传统的平板培养的方法,采用活菌计数的方法,将抗菌剂与细菌细胞在无菌水溶液或生理盐水中接触,防止了正电性的抗菌剂与培养基的负电性物质发生反应,生产难溶产物,从而影响抗菌剂的抗菌活性。抗菌测定的结果表明,聚阳离子型抗菌剂对于多种革兰氏阳性、阴性细菌以及真菌都有很好的抗菌活性。随着烷基链的增长(最长为 12 个碳原子),抗菌活性升高。因此他们认为化合物憎水性的提高有利于抗菌性的提高。他们还发现高分子抗菌剂比相同结构的单体小分子的抗菌活性要高。

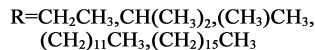
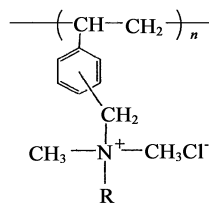


图 1 聚季铵盐型高分子抗菌剂的结构示意图

Li 和 Shen 等^[7~10]制备了线型以及交联网状结构的含吡啶基团的高分子抗菌剂,考察了聚合物的结构以及溶解性对抗菌行为的影响。抗菌剂的结构如图 2 所示。他们发现可溶性的高分子抗菌剂可以在溶液中将细菌杀灭,而交联网状结构的高分子抗菌剂通过吸附来捕捉细菌,这个过程是部分不可逆的。李凤艳等^[11]还考察了交联结构对于高分子抗菌剂抗菌性能的影响。研究表明高分子抗菌剂的网状结构以及抗菌基团的分布对抗菌活性有很大的影响。

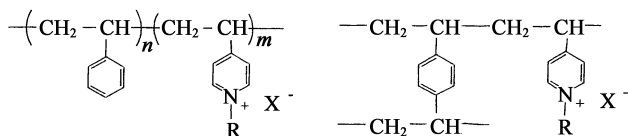


图 2 线型和交联结构的含吡啶基团的高分子抗菌剂

2 季磷盐类抗菌剂

Kanazawa 等^[12]研制了以季磷盐为抗菌基团的高分子抗菌剂,并采用活菌计数的方法考察了对金黄色葡萄球菌以及大肠杆菌的抗菌性能。他们发现这种高分子抗菌剂的抗菌活性不仅比相应的小分子高,而且要比相同结构的季铵盐型高分子抗菌剂高出两个数量级,如图 3 所示。对季磷盐上不同的取代基抗菌活性的研究表明,含有较长链(辛基)的化合物有特别高的抗菌活性,可能是憎水性的提高有利于提高对细菌的杀灭力。

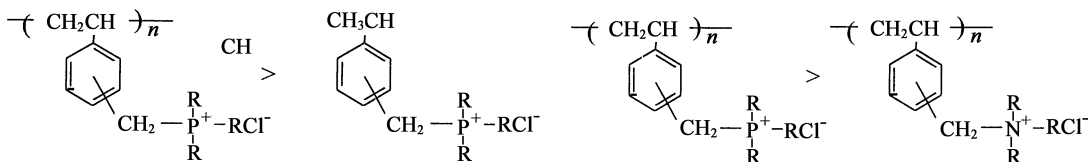


图 3 聚阳离子和对应的小分子化合物,以及结构相同的聚季磷盐和聚季铵盐化合物抗菌活性比较

Kanazawa 等^[13]通过制备一系列的不同阴离子的聚三丁基苯乙烯基季磷盐,考察了阴离子和分子量对聚季磷盐抗菌活性的影响。他们发现形成离子对比较紧密的化合物,抗菌活性较差,而那些容易解离形成自由离子的化合物抗菌活性较好。对一系列的共聚物的研究还表明,随着季磷盐单体含量的升高,抗菌活性提高。因此他们认为季磷盐基团是主要的抗菌活性基团,化合物正电性的提高有利于提高抗菌性。

Kanazawa 等^[14]合成了含长烷基链($C_{10} \sim C_{18}$)的聚季磷盐,并考察了烷基链的长度对抗菌活性的影响。他们发现与小分子抗菌剂有所不同,高分子抗菌剂的抗菌活性随着烷基链的伸长而降低。他们进一步合成了含季磷盐和季铵盐基团的共聚物^[15],结构如图4所示,并考察了聚季磷盐和聚季铵盐化合物抗菌的协同效应。

他们将这种新型的聚季磷盐抗菌剂作了以下一些应用:通过表面光照接枝季磷盐基团得到有抗菌性的高分子薄膜^[16];用含三甲氧基硅烷基团的季磷盐对纤维进行表面处理^[17]等。

Kanazawa 等^[18]还合成了含铈盐基团的聚合物,结构如图5所示。其抗菌活性与聚季磷盐化合物相当,比相应的小分子的抗菌活性要好,特别对革兰氏阳性细菌有较好的杀灭力。但是这种抗菌剂的热稳定性较差。

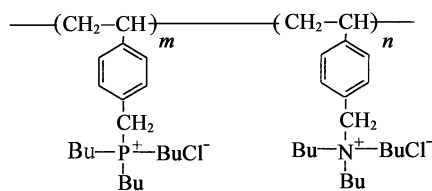


图4 含有两种阳离子基团的共聚物作为抗菌剂

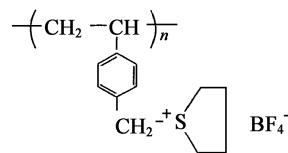


图5 含铈盐基团的高分子抗菌剂

3 有机锡类抗菌剂

人们很早就发现带烷基链的有机锡基团具有抗菌活性,并且利用O—Sn和N—Sn键将其键合到单体和聚合物上^[19~20]。Nayef 等^[21]合成了两种含有机锡的单体,并将它们和苯乙烯进行共聚。合成路线如图6所示。

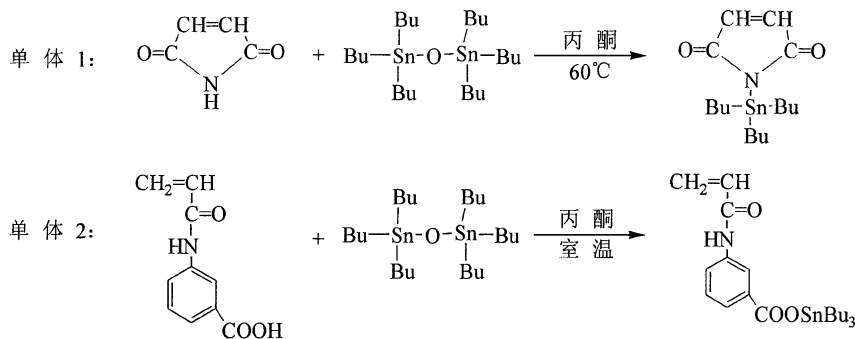


图6 两种含有烷基锡单体的合成

他们通过测定抑菌圈的大小对单体和共聚产物的抗菌性能进行了考察。研究表明,含有机锡基团的抗菌剂对于革兰氏阳性细菌,尤其是对金黄色葡萄球菌有着很好的杀灭率。对革兰氏阴性细菌的杀灭率相对较低。单体共聚后,由于抗菌基团浓度下降,抗菌活性也随着下降。

4 卤代胺类抗菌剂

Sun 等^[22]通过高分子化学反应合成了聚[1,3,5-三氯-6-甲基-(4'-乙烯基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮]。合成路线如图 7 所示。由于这种抗菌剂不溶于水,而且在水中氯溶解量小于 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,所以可以用于净化饮用水。

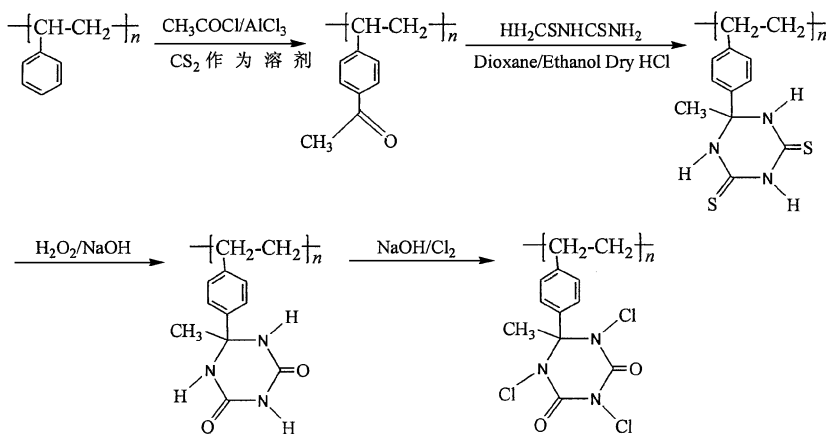


图 7 聚(1,3,5-三氯-6-甲基-(4'-乙烯基苯基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮)的合成

他们用 5,5-二甲基乙内酰脲(DMH)和 7,8-苯并-1,3-二氮杂螺环[4,5]2,4-癸二酮(BDDD)分别与 3-溴丙烯反应制备了 3-丙烯基-5,5-二甲基乙内酰脲(ADMH)和 7,8-苯并-3-丙烯基-1,3-二氮杂螺环[4,5]2,4-癸二酮(BADDD),再把 ADMH 和 BADDD 以一定的比例分别与丙烯腈、醋酸乙烯酯、甲基丙烯酸甲酯单体共聚,产物经卤化处理形成了带 N-卤化胺结构的抗菌剂^[23]。反应如图 8 所示。这种抗菌剂最大的优点就是安全性好,并且在使用后,可以通过卤化处理重新活化。

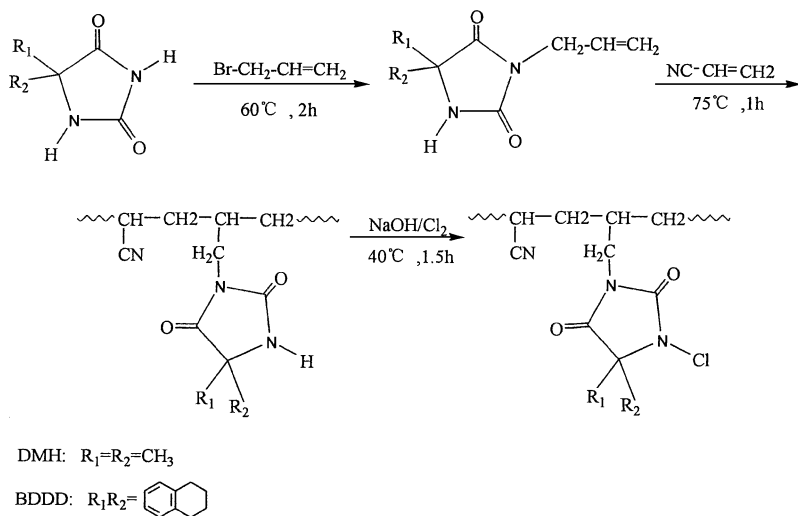


图 8 ADMH 和 BADDD 及其共聚物的制备

5 胍盐类抗菌剂

人们发现胍及其衍生物具有很好的抗菌性能,并探索了其在医疗、农产品防护、食品和日用品等方面的使用。Zhang 等^[24]通过缩聚合成了聚六甲基胍盐酸盐和聚六甲基二胍盐酸盐,并用沉淀法制备了亲脂性的聚六甲基胍硬脂酸盐、聚六甲基二胍硬脂酸盐。合成路线如图 9 所示。在传统的制备路线^[25]中需要使用甲醇作为溶剂,但由于产物在甲醇中溶解性很好,给产物的纯化带来了一定的困难。Zhang 等第一次在高温熔融的单体中进行反应,不需要使用溶剂,克服了传统方法的缺点。得到的聚合物有较好的抗细菌和真菌效果。这种抗菌剂可以耐 250℃ 的高温,因此可以作为聚乙烯、聚丙烯、尼龙 66 等高分子材料的添加剂。

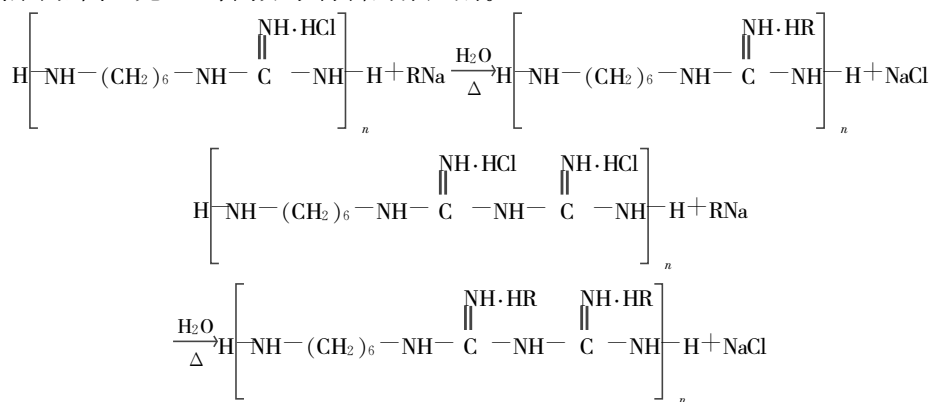


图 9 沉淀法制备聚六甲基胍硬脂酸盐和聚六甲基二胍硬脂酸盐

6 壳聚糖及其衍生物类抗菌剂

早在 1979 年,Allan 等^[26]就提出壳聚糖具有广谱抗菌性。由于壳聚糖在碱性条件下溶解性较差,因此限制了它的应用。Kim 等^[27]在壳聚糖的胺基上接上了不同长度的烷基,制备了一系列的壳聚糖季铵盐衍生物。制备过程如图 10 所示。由于壳聚糖的衍生物在酸性和碱性条件下都可溶,因此有着更广泛的应用。对抗菌性能的研究表明经过改性的壳聚糖抗菌活性有所提高,而且抗菌活性随着烷基链的增长而增加。

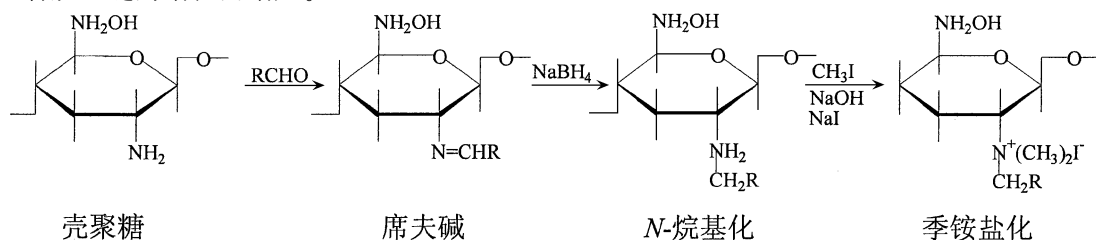


图 10 壳聚糖季铵盐衍生物的制备

Shin 等^[28]用可溶性的壳聚糖衍生物对纤维进行了预处理,得到具有抗菌活性的纤维制品。由于壳聚糖具有微细的小孔结构,有毛细管作用,可以迅速散发吸收的汗液,使细菌不易附着并滋生,从而增强了抗菌的效果。而且壳聚糖对皮肤没有刺激,安全性高。但经过处理后的纤维其柔顺性和透气性以及拉伸强度都有所下降。

Song 等^[29]将壳聚糖接枝到海藻酸上,以赋予化合物抗菌性能。Huh 等^[30]用等离子照射的方法将壳聚糖接枝到对聚苯二甲酸乙二酯上。反应过程如图 11 所示。

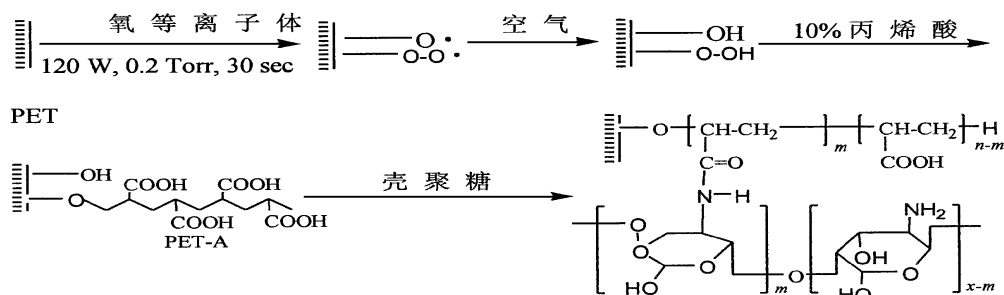


图 11 用等离子照射的方法将壳聚糖接枝到聚对苯二甲酸乙二酯上

杨冬枝等^[31]考察了壳聚糖的浓度、脱乙酰化度、分子量及 pH 值等因素对抗聚糖抗菌活性的影响,并初步探讨了壳聚糖的抗菌机理。结果表明,在研究的范围内,随着浓度和脱乙酰化度的提高,抗菌活性提高;在分子量 9.16×10^4 附近,以及 pH 值为 6.5 左右,抗菌活性最好。

综上所述,高分子抗菌剂比小分子抗菌剂有更好的抗菌活性,而且使用安全,易加工,稳定性好。人们希望研制出广谱高效、毒性小、可回收再生的廉价抗菌剂,高分子抗菌剂的开发和应用正好提供了一个很有潜力的研究方向。

参考文献:

- [1] Franklin T J, Snow G A. Biochemistry of Antimicrobial Action. London: Chapman and Hall, 1981, chapter 3
- [2] Ikeda T, Tazuke S. Makromol Chem Rapid Commun, 1983, 4, 459~461.
- [3] Ikeda T, Tazuke S. Makromol Chem, 1984, 185, 869~876.
- [4] 张长荣, 金聪玲. 陕西化工, 1997, 9, 1~7.
- [5] Nudel R, Janauer G E, Schrier E E, et al. US, 4349 646, 1980.
- [6] Hiroki K, Yoshio Y. US, 4 826 926, 1987.
- [7] Li G J, Shen J R, Zhu Y L. J Appl Polym Sci, 1996, 62, 2247.
- [8] Li G J, Shen J R, Zhu Y L. J Appl Polym Sci, 1998, 67, 1761.
- [9] Li G J, Shen J R, Zhu Y L. J Appl Polym Sci, 2000, 78, 668~675.
- [10] Li G J, Shen J R. J Appl Polym Sci, 2000, 78, 676~684.
- [11] 李凤艳, 陈拥军, 李本高. 应用化学, 2000, 17(5), 566.
- [12] Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. J Polym Sci; Part A: Polymer Chemistry, 1993, 31, 335.
- [13] Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. J Polym Sci; Part A: Polymer Chemistry, 1993, 32, 1441.
- [14] Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. J Appl Polym Sci, 1994, 53, 1237.
- [15] Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. J Appl Polym Sci, 1994, 53, 1245.
- [16] Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. J Polym Sci; Part A: Polymer Chemistry, 1993, 31, 1467.
- [17] Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. J Appl Polym Sci, 1994, 52, 641.
- [18] Kanazawa A, Ikeda T, Endo T. J Polym Sci; Part A: Polymer Chemistry, 1993, 31, 2873.
- [19] Cary B. K, Corredor J, Subramanian R V. J Macromol Sci Chem, 1977, 1567.
- [20] Subramanian R V, Somasekharan R N. J Macromol Sci Chem, 1981, A16, 73.
- [21] Nayef S A, Salem S A, Ali A A, et al. J Appl Polym Sci, 2000, 77, 740.
- [22] Sun G, Chen T Y, Worley S D. Polymer, 1996, 37(16), 3735.
- [23] Sun Y Y, Sun G J. J Appl Polym Sci, 2001, 80, 2460~2467.

(下转封三)

欧洲聚合物联合会简介 (2—55)

荷兰聚合物研究所(Dutch Polymer Institute)——学院与工业间的战略联盟 王有槐 译(3—80)

波兰洛茨分子与大分子研究中心——一所新的欧洲优秀学术研究中心 (5—80)

新书介绍 武荣瑞(5—28)

《高分子通报》2002 年总目录 《高分子通报》编辑部(6—79)

(上接第 62 页)

[24] Zhang Y M, Jiang J M, Chen Y M. *Polymer*, 1999, 40, 6189.

[25] Lulle I Z, Lidak M J. CA patent no. 1 194 802, 1985.

[26] Allan C, Adniger L A. *Exp Mycop*, 1979, 3285.

[27] Kim C H, Choi J W, Heung, et al. *Polymer Bulletin*, 1997, 38, 387.

[28] Shin Y, Yoo D I, Min K, J. *Appl Polym Sci*, 1999, 74, 2911.

[29] Song J W, Ghim H D, Choi J H, et al. *J Appl Polym Sci*, 2001, 39, 1810.

[30] Huh M W, Kang I K, Lee D H, et al. *J Appl Polym Sci*, 2001, 81, 2769~2778.

[31] 杨冬枝, 刘晓非, 李治, 等. *应用化学*, 2000, 17(6), 598.

Novel Organic Polymeric Biocides

JIANG Shan, WANG Li, YU Hao-jie, CHEN Ying

(Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: Advance in novel polymeric biocides was reviewed in this paper. Biocides with different anti-bacterial functional groups, such as ammonium salts, phosphonium salts, organotin, N-halamines, guanidine salts, and biocides containing chitosan and chitosan derivatives, their synthesis and application were described.

Key words: Biocides; Antimicrobial; Antibacterial; Polymeric salts

欢迎来稿、订阅《高分子通报》

为进一步促进本学科的交流与发展,缩短稿件发表周期,增加信息量,《高分子通报》已于 2001 年改为双月刊,每期 80 面,逢偶数月底出版。定价:8.00 元/期,全年 6 期,共计 48 元。

欢迎广大作者、读者踊跃来稿、订阅《高分子通报》。

邮发代号:18—109

漏订的读者可在编辑部补订。

《高分子通报》编辑部