

聚乙二醇衍生物的合成研究进展*

熊成东^{**}, 王亚辉, 袁明龙, 邓先模

(中国科学院成都有机化学研究所, 成都, 610041)

摘要:功能化聚醚尤其是功能化聚乙二醇衍生物, 如聚乙二醇对甲苯磺酸酯、胺基聚乙二醇、羧基聚乙二醇、聚乙二醇-聚酯及聚乙二醇-聚氨基酸共聚物等在有机合成、多肽合成、高分子合成、药物的缓释控释、靶向施药等多方面具有广泛的应用前景, 目前它已成为国内外研究的热点, 本文综述了近年来聚乙二醇衍生物的合成研究进展。

关键词:聚乙二醇; 衍生物; 合成

引言

聚乙二醇(PEG)是一种用途极为广泛的聚醚高分子化合物, 它可应用于医药、卫生、食品、化工等众多领域。PEG能够溶解于水和许多溶剂中, 且该聚合物具有优异的生物相容性, 在体内能溶于组织液中, 能被机体迅速排除体外而不产生任何毒副作用^[1~4], 更难得的是, 当把PEG和其它分子偶合时, 它的许多优良性质也会随之转移到结合物中^[5~9]。因此, 它在医学上的应用受到了广泛的重视, 并得到了美国食品与药物管理局(FDA)的认可。在药物工业中聚乙二醇可用作药物辅料以提高药物的各种性能, 如分散性、成膜性、润滑性、缓释性等。在新型生物材料的合成和改性中, 聚乙二醇作为材料的一部分, 将赋予材料新的特性和功能, 如亲水性、柔性、抗凝血性、抗巨噬细胞吞噬性等。在聚乙二醇的应用中, 端基起着决定性的作用, 不同端基的聚乙二醇具有不同的用途。在实际应用中聚乙二醇高分子链端不仅仅局限于带端羟基, 其它反应性更强的功能化基团, 如对甲苯磺酸酯基、氨基、羧基、醛基等亦可被引入到聚乙二醇链的两端。这些功能化基团的引入扩大了聚乙二醇的应用范围, 使它在有机合成、多肽合成、高分子合成及药物的缓释控释、靶向施药等多方面均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乙二醇衍生物的合成及应用的研究进展。

在聚乙二醇功能化的过程中, 可以将聚乙二醇的末端两个羟基转化为相同的功能基, 也可以转化为不同的功能基, 前者叫做同端基遥爪聚乙二醇(Homotelechelic PEG), 后者叫做异端基遥爪聚乙二醇(Heterotelechelic PEG), 下面分别对其制备加以介绍。

1 同端基遥爪聚乙二醇及其制备

1.1 聚乙二醇-对甲苯磺酸酯(PEG-OTs)的制备

对甲苯磺酸酯基(-OTs)是一个很好的离去基团, 因此PEG-OTs经常用作制备其它PEG

作者简介:熊成东 研究员, 高分子室主任, 1962年2月生, 1982年毕业于四川大学化学系, 1990年在中国科学院成都有机化学研究所取得硕士学位。从1988年开始从事生物医学材料的研究, 主要研究方向: 新型可生物降解材料的合成; 药物控制释放; 骨组织工程。1995年访问英国Nottingham大学开展了长循环靶向纳米微球控制释放的研究;

* 国家自然科学基金资助项目, 批准号 29874033;

** 通讯联系人

衍生物的中间体,该中间体的合成方法已有许多文献报道。

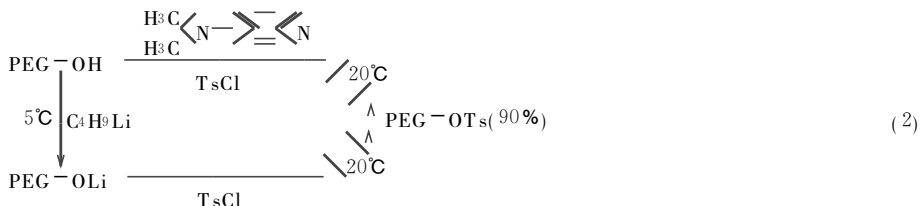
PEG-OTs 一般都是在碱的催化下,用 PEG 和对甲苯磺酰氯(TsCl)反应得到。

Mutter 和 Suzuki 都曾用于干燥的聚乙二醇和过量的 TsCl 在二氯甲烷中,用吡啶做酸吸收剂得到聚乙二醇-对甲苯磺酸酯^[10~11](式 1):



用这种方法,羟基转化率只有 80%,未反应的聚乙二醇很难从产物中去处,且反应过程中会产生聚合物链的断裂,致使聚乙二醇的分子量大约降低 30%,反应时间也较长,产物不易纯化。

De Vos 和 Goethals^[12]设计了另外两条路线来合成聚乙二醇-对甲苯磺酸酯,他们是用丁基锂作为碱性催化剂(式 2):



Harris 等人^[13]用氢化钠作为碱性催化剂,在甲苯溶剂中,用聚乙二醇和对甲苯磺酰氯反应也制得聚乙二醇-对甲苯磺酸酯(式 3),而且这种方法不会导致聚合物链的断裂。



反应中加入氢化钠使聚乙二醇形成醇钠,从而增加其反应性。

最近,袁明龙等^[14]用有色的烷基金属碱性催化剂,用 PET 和 TsCl 反应制得 PEG-OTs,用这种方法,羟基转化率几乎达到 100%,不会导致聚合物链的断裂,而且适用于各种分子量的 PEG,操作简便。

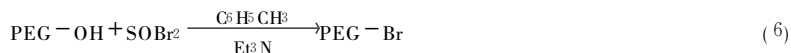
1.2 聚乙二醇的氨基化

氨基化后的聚乙二醇,由于反应活性较大的氨基取代了羟基,因此,在大分子反应中尤为重要,如与另一含羧基的大分子进行反应形成嵌段共聚物。

Buckmann 和 Johansson 曾经用溴化聚乙二醇(PEG-Br)作为原料通过两种途径来合成聚乙二醇胺(PEG-NH₂)^[15~16](式 4~5):

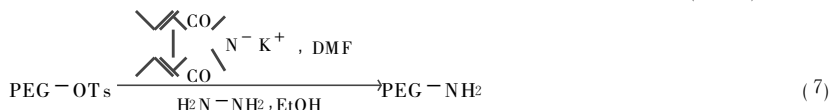


PEG-Br 可用 PEG 和亚硫酸二溴(SOBr₂) 在甲苯和三乙胺中反应得到^[17~18](式 6):



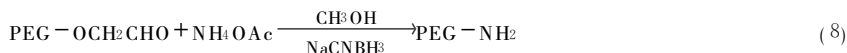
尽管方法(4)转化率很高,但要用到气态氨,需在高压釜中反应。相比较而言,方法(5)更方便,但因己二胺具有双功能基,在反应过程中,容易引起 PEG 链之间的交接^[19]。

Mutter, Geckeler 和 Ciuffarin^[10,20,21]用经典的盖布瑞尔合成法得到了 PEG-NH₂(式 7):



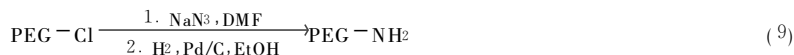
但是这种方法会产生链的断裂。

Harris 等^[22]用聚乙二醇醛(PEG-OCH₂CHO)和醋酸铵反应也制得了 PEG-NH₂(式 8):



利用这种方法醛基可以完全被氨基取代,而且不会引起链的断裂。

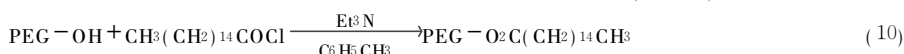
Zalipsky 曾经报道过一种有效的 PEG-NH₂ 的合成方法,产率为 80%,产物可以达到完全氨基化^[17](式 9):



1.3 聚乙二醇的酯化

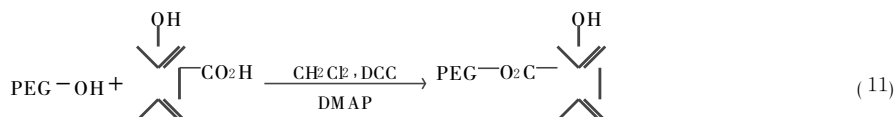
聚乙二醇酯有广泛的用途,如在生物医用材料中,可用做药物载体^[23];在多肽的合成中,也有很大应用^[24~25]。合成聚乙二醇酯,一般采用的是醇酯化的常规方法,如聚乙二醇和酰氯,羧酸反应等。

Glass^[26], Johansson^[27]等都曾报道过用 PEG 和酰氯反应,使 PEG 酯化(式 10):



在这个反应过程中会不断产生氯化氢,而酸能导致 PEG 链的断裂^[28,29],所以在反应进行过程中要不断用三乙胺将氯化氢除去。

Kern 等人^[30]用 PEG 和水杨酸在二氯甲烷, *N,N*-二环己基碳化二亚胺(DCC), 4-二甲氨基吡啶(DMAP)中脱水得到聚乙二醇水杨酸酯(式 11):



DCC 在反应中主要起脱水作用。

1.4 聚乙二醇的羧基化

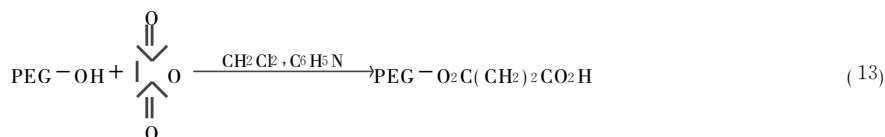
聚乙二醇羧基化后,可以提高 PEG 的反应性,使 PEG 和另一大分子反应得到嵌段共聚物。

Johansson 早在 1974 年曾在碱性条件下用高锰酸钾氧化醇制备羧酸的方法合成聚乙二醇羧酸(PEG-OCH₂COOH)^[31](式 12):

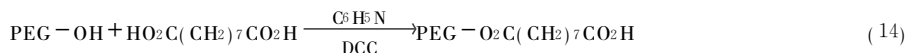


但是利用这种方法极易引起链的断裂。

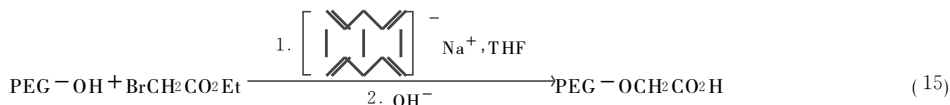
许多研究工作者都曾报道过用 PEG 和丁二酸酐在合成酯的同时,使 PEG 链端引入羧基^[32](式 13):



另外, Johansson 等人^[16]使 PEG 和二元酸的一个羧基成酯,保留了另一个羧基,从而在 PEG 链端引入了羧基(式 14):



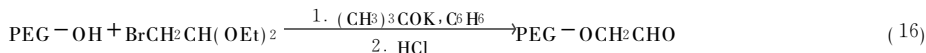
Geckeler^[33], Royer^[34], Fradet^[35]等人用 PEG 和溴代乙酸乙酯在萘钠和四氢呋喃(THF)中反应,然后用碱液处理,也使 PEG 羧基化(式 15):



蔡钠的主要作用是使 PEG 形成醇盐,从而提高其反应性。

1.5 聚乙二醇醛基化

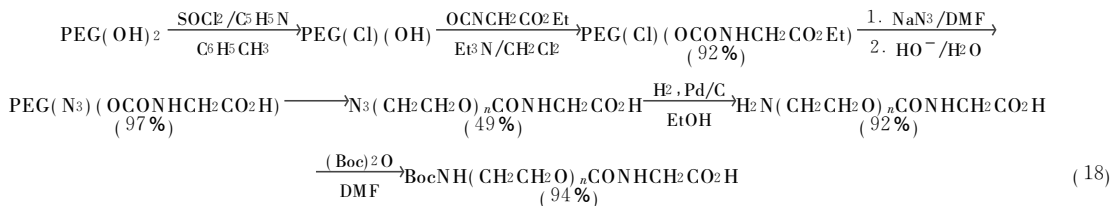
Harris 等人^[21]曾设计过两条制备聚乙二醇醛(PEG-OCH₂CHO)的路线(式 16~17):



2 异端基遥爪聚乙二醇的制备

异端基遥爪聚乙二醇可以用作具有特定功能段的不同物质的交联剂^[36]。异端基遥爪聚乙二醇的制备一般是以同端基遥爪聚乙二醇为原料,由于同端基遥爪聚乙二醇末端两个功能基相同,是等活性的,因而制备异端基遥爪聚乙二醇存在一定的困难,尤其是产物的纯化分离有相当大的难度。到目前为止,有文字报道的制备异端基遥爪聚乙二醇的方法还不多。

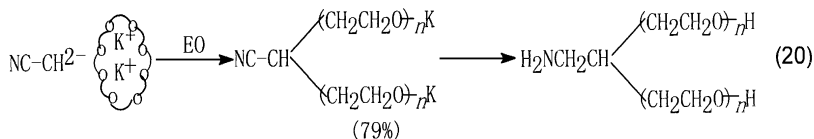
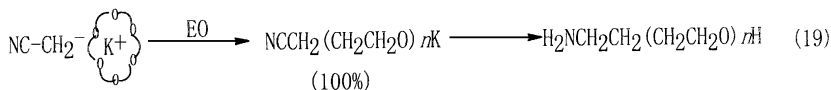
Zalipsky 和 Barany^[37]曾经合成过 PEG 的 ω 氨基酸,合成路线如下(式 18):



在这个合成路线的第一步中,一定要严格控制 PEG 和 SOCl₂ 的量,使 PEG 的量几乎是 SOCl₂ 的一倍,从而才能得到一个末端羟基被氯代的 PEG。尽管严格控制反应的量,最终产物还是同端基遥爪和异端基遥爪聚乙二醇的混和物,异端基遥爪聚乙二醇的产率不高。

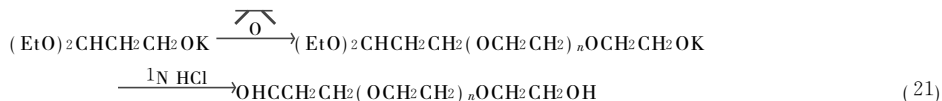
为了克服上述困难,Yukio 等人^[36]提出了新的合成异端基遥爪聚乙二醇的方法,他们用含有指定功能基的引发剂来引发环氧乙烷(EO)聚合。为了在 PEG 的 α 末端引入其它功能基,应首先引入氨基和醛基,因为它们在水溶性介质中是稳定的,而且容易用来进行偶合反应。在 PEG 的 α 末端引入氨基时,用乙氰作为引发剂,由于氰基的吸电子效应,乙氰表现出极强的酸性,因此它很容易用丁基锂、蔡化钾等烷基金属金属化。

α 氨基聚乙二醇的合成路线如下(式 19~20):

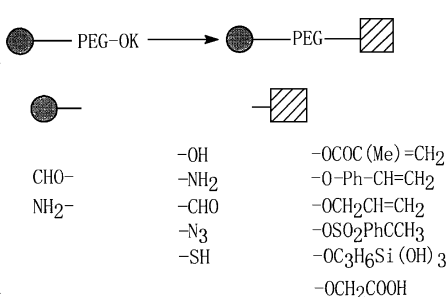


用具有缩醛部分的醇钾盐——3,3-二乙氧基丙醇钾(PDA)作引发剂来引发 EO 聚合, α 末端

带有缩醛部分的 PEG 可以定量地得到,然后用弱酸处理,缩醛很容易转化为醛基。合成路线如下(式 21):



α 氨基或 α 醛基聚乙二醇制备以后,用醇钾处理,得到醇盐,再用亲核试剂经过各种方式的变体,很容易得到异端基遥爪聚乙二醇,如图 1。



3 单保护的同端基遥爪聚乙二醇衍生物的制备

由于同端基遥爪聚乙二醇衍生物的两个末端官能团具有相同活性,在合成单保护的同端基遥爪聚乙二醇衍生物过程中,势必得到双保护的、单保护的、未保护的产物混合物,而且这三种产物的性质相似,分离相当困难,这就使得合成单保护的同端基遥爪聚乙二醇衍生物一直成为极度艰巨的合成难题。

最近, Ehteshami 等^[38]提出了一种新的方法来合成单保护的同端基遥爪聚乙二醇衍生物,该方法是用两个正交的保护基引入同端基遥爪聚乙二醇衍生物,再根据需要去除其中一个保护基,如 Boc-HN-PEG-NH_2 合成路线如图 2。

图 1 异端基遥爪聚乙二醇的合成

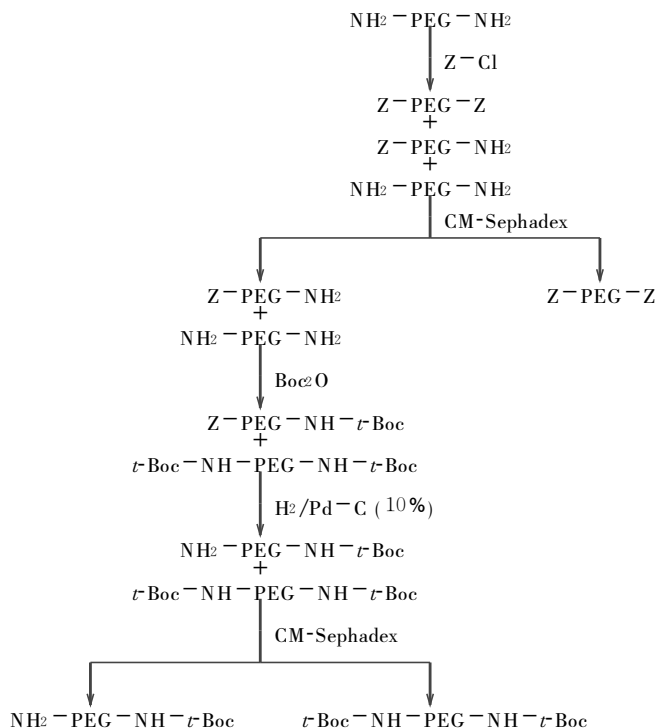
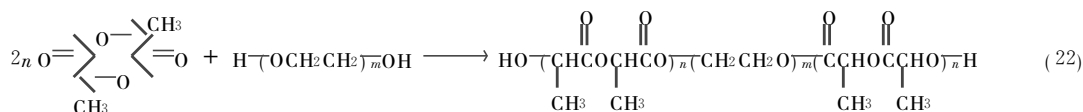


图 2 Boc-HN-PEG-NH_2 的制备路线

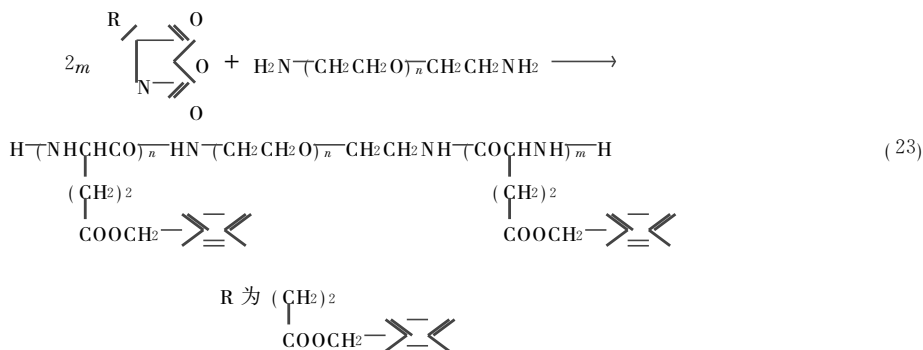
4 医用可生物降解聚乙二醇共聚物的合成

这类共聚物的应用报道近年来越来越多。由于聚醚的存在,使共聚物具有亲水性和柔软性,在药物控制释放中可作为表面活性剂,微球表面修饰剂,也可用于制备载药微球,载药毫微球等。

目前研究得较多的为聚乙二醇-聚酯及聚乙二醇-聚氨基酸共聚物。聚乙二醇-聚酯共聚物一般用聚乙二醇与环状内酯开环共聚制备以聚乙二醇-聚乳酸共聚物的制备示例如下^[39](式 22):



聚乙二醇-聚氨基酸共聚物一般用聚乙二醇胺与环状氨基酸氮酸酐开环共聚制备,以聚乙二醇-聚苄酯谷氨酸共聚物的制备,示例如下^[40](式 23):



5 展望

由于聚乙二醇的独特优良性质,越来越被广泛重视,尤其近年来,研究者更多地聚焦于异端基端遥聚乙二醇和单保护的端基端遥聚乙二醇的制备。在制备过程中,混合产物的有效分离是一尚待解决的难题,另外,新的合成路线的设计、简化操作步骤、降低成本都需进一步研究。

参考文献:

- [1] Bailey F E, Jr, Koleske J V. Alkylene Oxides and Their Polymers. Marcel Dekker, New York, 1991.
- [2] Harris J M. Polyethylene Glycol Chemistry. Biotechnical and Biomedical Applications. Harris J M, Ed, Plenum, 1992, Chapter 1.
- [3] Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. J Pharm Sci, 1994, 83, 601.
- [4] Richter A W, Akerblom E. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1984, 74, 36.
- [5] Zalipsky S. Adv Drug Delivery Rev, 1995, 16, 157.
- [6] Inada Y, Matsushima A, Kodera Y, Nishimura H. J Bioact Compt Polym, 1990, 5, 343.
- [7] Greenwald R B, Pendri A, Bolikal D. J Org Chem, 1995, 60, 331.
- [8] Abuchowski A, Van Es T, Palczuk N C, Davis F F. J Biol Chem, 1977, 252, 3578.
- [9] Katre N V, Knauf M I, Laird W J. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84, 1487.
- [10] Mutter M. Tetrahedron Lett, 1978, 2839.
- [11] Suzuki T, Murakami Y, Takegami Y. J Polym Sci, Polym Lett Ed, 1979, 17, 241.
- [12] De Vos R J, Goethals E J. Makromol Chem, Rapid Commun, 1985, 6, 53.

[13] Harris J M, Hundley N H, Shannon T G, Struck E C. J Org Chem, 1982, 47; 4789.

[14] 袁明龙, 熊成东, 邓先模. 中国专利, 1998, 申请号 98124012. 7.

[15] Buckmann A F, Morr M, Johansson G. Makromol Chem, 1981, 182; 1379.

[16] Johansson G, Gysin R, Flanagan S D. J Biol Chem, 1981, 256; 9126.

[17] Zalipsky S, Gilon C, Zilkha A. Eur Polym J, 1983, 19; 1177.

[18] Johansson G. Biochim Biophys Acta, 1970, 222; 381.

[19] Harris J M. J Macromol Sci. Rev Macromol Chem Phys C25, 1985, 325.

[20] Geckeler K. Ibid, 1979, 1; 427.

[21] Ciuffarin E, Isola M, Leoni P. J Org Chem, 1981, 46; 3064.

[22] Harris J M, Yalpani M, Van Alstine J M, Struck E C, Case M G, Paley M S, Brooks D E. J Polym Sci, Polym Chem Ed, 1984, 22; 341.

[23] Ferruti P, Tanzi M C, Rusconi L, Cecchi R. Makromol Chem, 1981, 182; 2183.

[24] Mutter M, Hagenmaer H, Bayer E. Angew Chem, Int Ed, 1971, 10; 811.

[25] Pillai V N R, Mutter M, Bayer E, Gatfield I. J Org Chem, 1980, 45; 5363.

[26] Glass J D, Silver L, Sondheimer J, Pande C S, Coderre J. Biopolymeris, 1979, 18; 383.

[27] Shanbhag V P, Johansson G. Biochem Biophys Res Commun, 1974, 61; 1141.

[28] Karabinos J V, Hazdra J J. J Org Chem, 1962, 27; 4253.

[29] Condor G R, Fruitwala N A, Shingari M K. J Chromatogr, 1983, 269; 171.

[30] Kern W, Iwabuchi S, Sato H, Bohmer V. Makromol Chem, 1979, 180; 2539.

[31] Johansson G, Hartman A. Proc Int Solvent Extract Conf, Lyon, 1974, 927.

[32] Geckeler K, Bayer E. Polym Bull, 1980, 3; 347.

[33] Geckeler K, Bayer E. Polym Bull, 1979, 1; 691.

[34] Royer G P, Anantharmaiah G M. J Am chem Soc, 1979, 101; 3394.

[35] Fradet A, Marechal E. Polym Bull, 1981, 4; 205.

[36] Yukio N, Kazunori K, Masao K. Polym Prepr, 1997, 38; 529.

[37] Zalipsky S, Barany G. Polym Prepr, 1986, 27; 1.

[38] Ehteshami G R, Sharma S D, Porath J, Guzman R Z. Reactive & Functional Polymers, 1997, 35; 135.

[39] Deng X M, Xiong C D, Cheng L M, Huang H H, Xu R P. J Appl Polym Sci, 1995, 55; 1193.

[40] Kugo K, Ohji A, Uno T. Polymer Journal, 1997, 19; 375.

Progress in Synthesis of Polyethylene Glycol Derivatives

XIONG Cheng-dong, WANG Ya-hui, YUAN Ming-long, DENG Xian-mo
(Chengdu Institute of Organic Chemistry Academia Sinica, Chengdu 610041, China)

Abstract: For theirs unique properties in some aspects, derivatives of polyethylene glycol (PEG) have proven valuable in a variety of diverse chemical and biological endeavors. This article describes the recent advances on the study of synthesis of polyethylene glycol derivatives.

Key words: Polyethylene glycol; Derivatives; Synthesis