

知识介绍

蔗糖聚合物

侯 信, 张哲国, 程 男

(天津大学材料科学与工程学院, 天津 300072)

摘要:蔗糖是自然界中分布最广的二糖, 其价格低、纯度高、可再生, 以其作为原料可以得到许多特殊的化学和生物产品。本文综述了蔗糖聚合物的最新研究发展, 介绍了不同蔗糖聚合物的制备途径以及它在医药、生物等领域的应用。

关键词:蔗糖; 聚蔗糖; 蔗糖水凝胶; 蔗糖聚酯

蔗糖是自然界中分布最广的二糖, 其全球年产量约为 1.24 亿吨^[1], 蔗糖主要是简单加工作为食品的甜味佐料使用。同时蔗糖也是一种价格低(优级品的含量达 99.75%)、纯度高、可再生的绿色原料, 以其为基础制备的各种新型蔗糖聚合物在保健食品、化工、医药、生物等领域得到了应用, 成为了材料科学的研究热点。美国、日本等国家已经开发、生产并销售了许多以蔗糖为基础的产品, 如 Splenda, Olean 和 Ficoll400 等^[2], 还有许多此类产品正在研制和完善阶段。我国在此类产品的开发和蔗糖的研究方面尚处于初级阶段。我国蔗糖资源相当丰富, 有很大的开发潜力。

1 蔗糖的性质

蔗糖具有独特的结构, 它是由一分子 α -D-(+)-吡喃葡萄糖的苷羟基与一分子 β -D-(-)-呋喃果糖的苷羟基共同脱去一分子水而成的, 为非还原性糖(蔗糖结构式见图 1)。在水解过程中, 蔗糖的比旋光度由右旋逐渐变为左旋, 因而蔗糖的水解通常也称为转化反应。

蔗糖分子中有 8 个化学反应活泼的羟基基团(分别为 5 个仲羟基和 3 个伯羟基)及糖甙键(由二个半缩醛羟基形成), 通过这些基团, 在理论上可与其他化合物或自身发生氧化、还原、分解、酯化、缩聚、醚化、取代、降解等多种反应, 为形成多种多样的蔗糖聚合物提供了可能。另外, 通过酶工程和发酵工程也可以得到许多有价值的蔗糖衍生物。

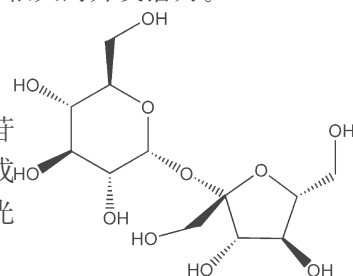


图 1 蔗糖结构式

Figure 1 Structure of sucrose

2 蔗糖聚合物的制备

由蔗糖形成的高分子材料的合成研究是从 20 世纪 50 年代开始的^[3]。蔗糖聚合物的合成主要分为两个阶段: 首先, 利用酶或化学试剂引发其水解或其它化学变化, 引入一种或几种功能基团; 然后, 改性后的单体经过聚合反应得到蔗糖聚合物。此步反应的机理主要为自由基反应机理, 少数情况为缩聚反应机理。利用普通的催化剂就可以合成蔗糖酯聚合物、蔗糖胺类聚合物、蔗糖丙烯酸聚合物等高分子化合物。

不过使用化学方法聚合时,由于蔗糖中有多达 8 个羟基基团,使得它与化学试剂反应时很难有定位性和选择性。如果使用封端试剂的话,由于蔗糖中羟基基团很多,将会使得此过程繁琐费时,得到的生成物还可能是同分异构体的混合物或高度不规则的聚合物。而当今许多领域需要增加反应的选择性,合成区域定位或立构规整的化合物。特别是光学活性的线性高聚物的合成,需要引入多于 2 个的功能基团,使定位选择显得更为重要。

酶与蔗糖作用时存在高度选择性,可以得到结构规整的聚合物,并且几乎所有酶催化得到的蔗糖聚合物都是水溶性的且完全可生物降解。因此,利用酶催化生成立构规整聚合物的方法得到了发展。但是,酶催化法也存在一些缺点,如在合成中可用的酶的种类很少,酶在无机溶剂中的稳定性较差,而且在酶催化蔗糖聚合反应中所使用的酶像碱性蛋白酶、酰化氨基酸水解酶、霉菌淀粉酶、细菌蛋白酶、脂肪酶都为水解酶^[4],因此体系中微量水的存在都会通过酯键的水解降低最终聚合物的分子量^[5]。所以随产物分子量的增加,反应速度降低,反应时间增长。如酶催化蔗糖聚酯需 3 周才能反应完全,相比之下,酸或碱催化的蔗糖聚酯反应仅需数小时或几分钟就可以完成。

基于上述原因,研究者们又把目光集中到结合两种方法的优点上,进一步研究发展了化学-酶催化技术,这种方法继承了酶催化的定位性和化学试剂的反应活泼性。其基本步骤是,在蔗糖类聚合物反应中,首先进行酶催化蔗糖的改性,得到定位选择性高的蔗糖衍生物,然后使用化学试剂引发聚合反应。已有报道用化学-酶催化方法合成了聚(蔗糖-己二酸)凝胶,聚蔗糖-己二酰二胺,聚蔗糖-乙炔,聚蔗糖-丙烯酸和聚蔗糖-甲基丙烯酸等。下面对近期主要的蔗糖聚合物产品作一介绍。

3 典型的蔗糖聚合物

3.1 低聚糖

低聚糖是 2~10 个单糖残基通过氧苷键连接而成的碳水化合物。低聚糖主要分为普通性低聚糖和功能性低聚糖两大类。普通性低聚糖可以被动物体消化吸收,不是肠道内有益菌的增殖因子,包括蔗糖、麦芽糖、乳糖等。功能性低聚糖则是具有生理调节功能的低聚糖,主要品种有低聚果糖、低聚乳果糖、帕拉金糖等,功能性低聚糖通常都具有增殖双歧杆菌和难以被人体消化吸收的特点,并且都有不同程度的甜度,常用于保健食品中^[6]。

果聚糖蔗糖酶可催化蔗糖中的果糖基形成低聚果糖,而使用枯草杆菌 C4 制备果聚糖蔗糖酶是目前研究的热点。Euzenat 等研究了在不同温度和不同蔗糖浓度下利用从枯草杆菌 C4 中得到的果聚糖蔗糖酶催化蔗糖生产果聚糖和低聚果糖的反应^[7]。实验结果表明,即使在蔗糖浓度很高时,果聚糖蔗糖酶也几乎能将其全部转化,说明其转化能力很强。对反应产物进行的凝胶渗透和高效液相色谱分析表明,反应同时生成了聚合度低于 50 的低聚果糖和果聚糖;果聚糖蔗糖酶的选择性不强,反应产物中低聚果糖以蔗果三糖为主,但也生成了许多不同种类的低聚果糖。

Yun 等开发了批量生产高含量低聚果糖的方法。他们用 β -呋喃果糖酶和葡糖氧化酶组成的混和酶体系在有搅拌的条件下催化蔗糖和葡萄糖反应 25h 制备低聚果糖。他们探索出的最佳反应条件是:pH 值:5.5;温度:40℃;蔗糖浓度:400g/L;搅拌速度 550rpm;氧气流速:0.7L/min;酶剂量:10 单位的 β -呋喃果糖酶与 15 单位的葡糖氧化酶对应每一克蔗糖。在此条件下,蔗糖和葡萄糖可以完全被转化,而生成的低聚果糖的纯度高达 98%^[8]。

Chaen 等用葡糖基-L-山梨糖、-麦芽糖和-蔗糖在 2-葡糖- α -葡糖苷磷酸化酶作用下反应。对产物进行的甲基化分析和 ¹³C 核磁共振分析表明,产物是 α -D-葡糖皮蕊-(1 $\rightarrow$ 5)- α -L-山梨吡喃糖等新

型低聚糖^[9]。Manley-Harris 发现,将无水、无定性的酸化蔗糖热解,会导致包含果糖基阳离子和葡萄糖基阳离子的聚合反应。而在之前的热解反应中生成的单分子和二分子糖酐也会进入最终生成的低聚果葡糖中^[10]。

3.2 蔗糖环氧聚合物

从石化产品中得到的环氧物的方法已经较为成熟,并且已经得到了较广泛的应用,而对于由碳水化合物生成的环氧物则研究的较少。

Sachinvala 等一直致力于研究包含蔗糖基单体、交联剂或添加剂的热塑性或热固性聚合物,他们的研究获得了成功。他们通过 8-氧-烯丙基和 8-氧-巴豆基蔗糖的环氧化制得了两个系列的蔗糖基环氧单体,分别称为环氧烯丙基蔗糖(EAS)和环氧巴豆基蔗糖(ECS)。EAS 和 ECS 的玻璃化转变温度很宽,是第一批被发现的液态环氧单体。Sachinvala 等用二乙烯基三胺(DETA)将 EAS 和 ECS 固化得到了蔗糖基环氧聚合物,并将这些蔗糖基环氧聚合物的性能与双酚 A 的双缩水甘油酯环氧聚合物和双酚 A 的双环氧巴豆酯环氧聚合物的性能做了对比,实验结果表明,三者都不溶于丙酮、水、四氢呋喃或二甲基甲酰胺,都可以作为粘结剂,其中蔗糖基环氧聚合物的粘结力更强^[11]。Sachinvala 还研究了用 EAS、ECS 和双酚 A 的双缩水甘油酯与 DETA 或 UNIREZs-2142、2355 生成的蔗糖环氧聚合物作为无纺复合阻隔材料与不同表面粘接剂的性能。他们发现,EAS 与 UNIREZs-2355 的反应产物粘结效果较好^[12]。这类蔗糖环氧聚合物粘结剂与普通的从石化产品中得到的环氧物不同,它们既无诱变性也无细胞毒性,因此它既可以粘接金属与金属、金属与玻璃及纤维与纤维,也可广泛地用于无纺织物、墙板、家庭隔热材料和其他建筑材料的粘接中。

3.3 聚蔗糖

利用没有改性的蔗糖分子直接共聚得到的聚蔗糖已被应用于许多领域之中。商品名为 Ficoll400 和 Domacoll 的聚蔗糖已被广泛用作细胞分离的密度梯度剂和治疗剂。在美国,已有将聚蔗糖作为体育饮料组分的专利^[13];在印度,一种含铁的聚蔗糖食品已有销售,其价格超过 US\$400/lb^[14]。

Modi 和 Pankaj 将多聚蔗糖等水溶性可降解聚合物制成聚合物母体,用作疫苗的可控释放体系。实验表明多聚蔗糖所形成的保护层使得疫苗微球对酶降解更有抵抗力^[14]。Hilgers 等将聚蔗糖作为疫苗辅药,发现它有良好的稳定性,同时对疫苗的辅助性也很强(比如比以前使用的矿物油基的辅药效果好)^[15]。

Oman 等利用聚蔗糖可溶于水、无毒、球形、可抗肠道内的酶以及分子量分布与食物中的蛋白质相近的特点,将它作为新型肠内高分子渗透性标示剂^[16]。

在我国,聚蔗糖也得到了应用。中国农业大学朱士恩等利用聚蔗糖和蔗糖作细胞外液抗冻保护剂,玻璃化冷冻保护小鼠桑椹胚,改良了传统的抗冻保护剂,减小其毒性,使小鼠桑椹胚的发育率可以达到 97~100%^[17]。周燕等设计了用于器官保存的 LHF(乳果糖-组氨酸-聚蔗糖)液,通过实验表明,其器官保存效果与昂贵的 UW 保存液相近,明显优于 Euro-Collins 保存液^[18]。

3.4 蔗糖水凝胶

蔗糖水凝胶中聚蔗糖-丙烯酸凝胶最为常见。聚蔗糖-丙烯酸的线性聚合物中存在着复杂多样的羟基基团,可以通过在其侧基位置接入不同功能基团(如接入离子基团)使得聚合物之间的斥力变大,从而增加其在水溶液中聚合物链的伸展程度,以作为扩展剂和水处理中的絮凝剂使用;聚蔗糖-丙烯酸水凝胶以其良好的亲水性、无毒性及生产工艺等各方面的优势,成为理想的药物释放载体、生物植入体、接触透镜材料和选择透过性膜材^[19,20]。Gruber 和 Greber 可以说是合成聚蔗糖凝胶

的先行者。他们合成了许多带有不同于羟基基团反应活性的官能团的蔗糖凝胶,可以固定反应试剂或催化剂的活性基团、感光基团及生物活性基团。通过这种方式,Gruber 和 Greber 得到了许多药物分子^[21]。

蔗糖凝胶的形成过程是:首先主要形成高密度的微粒凝胶,之后由这些微粒凝胶不断聚集,慢慢形成低密度的大孔凝胶母体。当凝胶中承载一定量的药物或蛋白时,低密度地区的药物或蛋白首先快速释放出来。而存在于微粒凝胶中的药物或蛋白运动阻力较大孔中的药物或蛋白体积较大,运动空间却较小,因此需长期缓慢地释放。这就在药物释放中形成了初始阶段(约 25h)爆发式释放,而后转为长期、平稳、缓慢的释放(>500h)^[22]。蔗糖凝胶这一特性决定其适合应用在长期药物释放领域。

Dordick 等获得了用水解酶制备聚(糖丙烯酸酯)的专利^[20]。他们的方法是在水解酶的存在下用糖(包括蔗糖)与乙烯基丙烯酸酯反应生成含糖的丙烯酰胺,然后聚合得到聚(糖丙烯酸酯)。Strumia 等则用过氧化苯甲酰做引发剂引发蔗糖丙烯酸酯单体的自由基聚合反应,然后再用戊二醛将得到的均聚物交联得到水凝胶^[23]。Patil 等先将蔗糖酰化为蔗糖-1-丙烯酸,然后引发自由基聚合制备了聚(蔗糖丙烯酸酯)。通过 SEM 分析及网孔尺寸计算表明,生成的聚(蔗糖丙烯酸酯)是大孔型水凝胶,因而适合于多种生物医学应用^[22]。

Chen 和 Park 利用蔗糖与缩水甘油基丙烯酸酯反应时生成的双键进行聚合而制备了蔗糖水凝胶交联网络,并进行了¹³C NMR 和 SEM 表征以及溶胀性和降解性的研究^[21]。Ferreira 等先以 4-(N,N-二甲基胺)吡啶为催化剂,在 DMSO 中将蔗糖与缩水甘油基甲基丙烯酸酯反应得到 SucMA。然后将 SucMA 与乙烷基羟基甲基丙烯酸酯在比例为 70:30 的乙烯基乙二醇:水溶液中共聚得到凝胶,其具有作为口服药物释放平台的潜力^[24]。

Chen 等用蔗糖和二酯通过酶合成法制备了聚蔗糖己二酸,通过化学酶合成法制备了糖基聚合物。他们还制备了聚(糖丙烯酸)和聚(糖甲基丙烯酸)水凝胶,并研究了溶胀率随 pH 值和离子浓度的变化,认为这种蔗糖水凝胶可用作吸水剂、食品添加剂和药物释放体系^[19]。

Patil 等利用酶作用下乙烯基丙烯酸酯与蔗糖在吡啶中的酯交换反应生成蔗糖-6,1'-二丙烯酸酯(SDA)。然后以 SDA 为交联剂,用不同的乙烯基单体(比如丙烯酰胺、蔗糖-1'-丙烯酸酯或丙烯酸)制备了一系列可降解的水凝胶。在不同酶(比如胃蛋白酶或一种真菌脂肪酶)的作用下生成的水凝胶可在不同 pH 值下降解(比如胃蛋白酶或一种真菌脂肪酶可分别使生成的聚丙烯酰胺水凝胶在 pH 为 4 和 5 时降解)^[25]。

3.5 蔗糖聚酯

蔗糖聚酯(SPEs)是蔗糖分子中羟基被脂肪酸基酯化而形成的产物,当酯化度在 6 个羟基以上时,产物具有许多特殊的性质:物理性状类似于食用油脂,不被人体内脂肪酶水解,不释放能量,不被消化系统吸收,副作用很少等。目前正积极开发成功能性油脂替代品,不但可以保证食品的风味和质构,又能降低人体摄入的过多热量,是一类理想的健康食品^[26]。P&G 公司将其开发的蔗糖聚酯 Olestra 用于制作美味快餐。P&G 与 Frito-Lay 公司使用 Olestra 合作的产品在第一年就产生了 4 亿美元的销售额^[1]。Moser 等的研究表明,经常食用 Olestra 可能有促进排除人体内存留的脂肪类污染物的功效^[27]。

Patil 等以枯草杆菌碱性蛋白酶(Proleather)等 15 种酶为催化剂,以无水吡啶为溶剂,考察了蔗糖和丁酸-2,2,2-三氟乙酯进行的酯交换反应,其中十一种酶具有催化活性,产物的酯化位置均在蔗糖的 6,1' 位。同时以 Proleather 为催化剂研究蔗糖与己二酸-2,2,2-三氟乙酯的酯交换反应,生

成分子量为 13000 主链含糖的聚蔗糖酯,具有高度的水溶性,也能够溶于极性有机溶剂。在 Pro-leather 作用下酶降解实验表明,9 天后该聚合物的分子量降至 900^[5]。

Park 等以纤维素酶 Novozym-435 作为催化剂,用全酶促两步合成方法得到了主链含糖聚酯化合物。第一步在丙酮中蔗糖与己二酸二乙酯进行酯交换反应,得到 6,6'-酯化的蔗糖二酯(SDVA),收率为 71.3%。然后再在丙酮中以 Novozym-435 为催化剂,进行 SDVA 与二醇(1,4-丁二醇、1,6-己二醇、1,8-辛二醇、1,10-癸二醇和对苯二甲醇)的缩聚反应。其中 SDVA 与 1,8-辛二醇缩聚的产物分子量最高,为 22200。在 Novozym-435 作用下的酶降解实验表明,该聚合物能够被快速降解^[28]。

3.6 其他蔗糖聚合物

Sachinvala 等制备了一系列含有蔗糖基交联剂和添加剂的甲基丙烯酸甲酯聚合物。通过热重分析和 200℃下的长期老化实验表明,这类蔗糖基烷基酯或烯丙基酯为聚甲基丙烯酸甲酯带来了前所未有的热稳定性^[29]。

Sterzel-Rosenbaum 等用碘化的葡萄糖、蔗糖和环糊精作为引发核心进行了活性自由基聚合,分别得到了有 5 条、8 条和 18 条臂的聚苯乙烯星型聚合物。聚合体系由半茂合五碳酰铁复合物和异丙醇钛(IV)组成^[30]。

综上所述,以蔗糖为原料获得许多有经济价值的产品,使蔗糖化学工业得到了迅速发展,蔗糖化学产品的发展前景十分广阔。在本世纪,以石油化学为基础的经济将转移至以碳水化合物为基础的经济。蔗糖作为重要的碳水化合物,将在未来发展中起到举足轻重的作用。

参考文献:

- [1] Godshell M A. Int Sugar J, 2001, 103(1233): 378~384.
- [2] Mantovani G, Vaccari G. Int Sugar J, 2001, 103(1233): 372~376.
- [3] Marcy K. ACS Symposium Series, 1977, 41: 328~335.
- [4] Patil D R, Dordick J S, Rethwisch D G. Macromolecules, 1991, 24: 3462~3463.
- [5] Patil D R, Rethwisch D G, Dordick J S. Biotechnol Bioeng, 1991, 37: 639~646.
- [6] 周晓薇,李红. 中国甜菜糖业, 2003, (1): 19~23.
- [7] Euzenat O, Guibert A, Combes D. Process Biochem, 1997, 32(3): 237~243.
- [8] Yun J W, Lee M G, Song S K. J Ferment and Bioeng, 1994, 77(2): 159~163.
- [9] Chaen H, Nishimoto T, Nakada T, et al. J Biosci Bioeng, 2001, 92(2): 173~176.
- [10] Manley-Harris M, Richards G N. Carbohydr Res, 1994, 254: 195~202.
- [11] Sachinvala N D, Winsor D L, Menescal R K, et al. J Polym Sci, Part A: Polym Chem, 1998, 36(13): 2397~2413.
- [12] Sachinvala N D, Winsor D L, Parikh D V, et al. Polym Advan Technol, 2002, 13(1): 66~79.
- [13] Booth. USP 5980968, 1999.
- [14] Modi P. Comp Immunol. Microb, 1997, 20(3): XI.
- [15] Hilgers L A Th, Lejeune G, Nicolas I, et al. Vaccine, 1999, 17(3): 219~228.
- [16] Oman H, Akerblom E, Richter W, et al. Int Arch Allergy Immunol, 1992, 98(3): 220~226.
- [17] 朱士恩,张忠诚,李玉欣,等. 中国畜牧杂志, 1997, 33(3): 14~17.
- [18] 周燕,唐小玲,宋建辉,等. 中国现代医学杂志, 2002, 12(22): 30~33.
- [19] Chen X, Matin B D, Neubauer T K, Rethwisch D G, et al. Carbohydr Polym, 1995, 28(1): 15~21.
- [20] Dordick J S, Jonathan S, Brett D, et al. USP 5474915, 1995.
- [21] Chen J, Park K. Carbohydr Polym, 2000, (41): 259~268.
- [22] Patil N S, Jonathan S, Dordick J S, et al. Biomaterials, 1996, 17(24): 2343~2350.
- [23] Strumia M C, Zamora M N, Bertorello H E. J Appl Polym Sci: Appl Polym Symp, 1990, (49): 9~14.
- [24] Ferreira L, Vidal M M, Gerales C F G C, et al. Carbohydr Polym, 2000, 41(1): 15~24.

- [25] Patil N S, Li Y, Rethwisch D G, et al. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1997, 35(11): 2221~2229.
- [26] 郑建仙. 功能性食品. 北京: 中国轻工业出版社, 1995, 290.
- [27] Moser G A, McLachlan M S. *Chemosphere*, 1999, 39(9): 1513~1521.
- [28] Park O J, Kim D Y, Dordick J S. *Biotechnol Bioeng*, 2000, 70(2): 208~216.
- [29] Sachinvala N D, Ju R F, Litt M H, et al. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 1995, 33(1): 15~29.
- [30] Stenzel-Rosenbaum M H, Davis T P, Chen V, et al. *Macromolecules*, 2001, 34(16): 5433~5438.

The Study of Sucrose-Based Polymers

HOU Xin, ZHANG Zhe-guo, CHENG Nan

(School of Materials Science and Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Sucrose is a kind of diose and is ubiquitously present in the nature. As it is an inexpensive organic chemical with extremely high purity, the potential of sucrose as a raw material in various chemical and biological products has been explored extensively. The recent developments in the research of sucrose-based polymers were reviewed in this paper. Application and Preparation of different sucrose-based polymers have been introduced.

Key words: Sucrose; Polysucrose; Sucrose hydrogel; Polysucrose ester

(上接 92 页)

The Preparation of O-CMC Magnetic Nanoparticles Having Tafreted and Anticancer Function

ZHANG Xiao-jin¹, YUAN Xu-bo¹, HU Yun-xia¹, CHANG Jin^{1*}, KANG Chun-sheng^{1,2}, PU Pei-yu²

(1. Institute of Nanobiotechnology, School of Materials, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract: O-CMC Magnetic nanoparticles were prepared by a method of co-precipitation with O-CMC matrix. The MTX was linked to the O-CMC Magnetic nanoparticles with EDC method. The nanoparticles with average diameters of 50nm were obtained and characterized by TEM, AFM and VSM. Meanwhile, more than 95% of O-CMC nanoparticles accumulated under the 1T external magnet field in a model of simulated blood circulation in human capillary vessels. The cytotoxicity of MTX loaded O-CMC magnetic nanoparticles was investigated with U-937 tumor cells. The results showed that the MTX loaded O-CMC magnetic nanoparticles remained the significant antitumor toxicity and sustained release of MTX from O-CMC nanoparticles was observed in vitro.

Key words: O-Carboxymethylated chitosan; MTX; Drug delivery system; Magnetic nanoparticles; Cancer therapy