

聚天冬胺酸及其共聚物之 合成與應用探討

Synthesis and Applications of Polyaspartic Acid and Related Copolymers

王朝暉¹、王韋婷²

工研院材化所(MCL/ITRI) ¹研究員

國立清華大學(National Tsing Hua University)化工所 ²研究生

天冬胺酸又稱天門冬胺酸，是一種 α -胺基酸，天冬胺酸的L-異構物是20種蛋白胺基酸之一，即蛋白質的構造單位。主要用途在醫藥上作為治療心臟病、肝功能促進劑、胺解毒劑、疲勞消除劑和胺基酸輸液成分，還可以作為生化試劑、培養基。其在工業上是合成L-丙胺酸、L-天門冬醯胺、聚天門冬胺酸、天門冬胺酸鹽等的主要原料。聚天冬胺酸由多個天冬胺酸單體組成，生物相容性佳，分解後在生物體內毒性較低，且容易經由新陳代謝排除。本文將對聚天冬胺酸及其共聚物之合成做一介紹，也針對目前研究及應用的最新技術做說明。

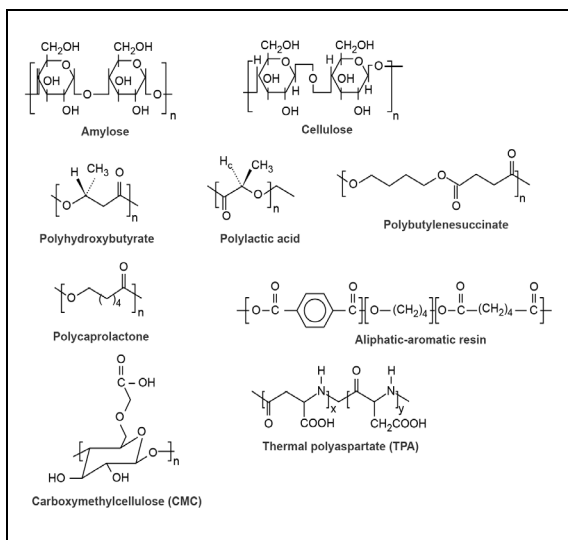
Aspartic acid, an α -amino acid, also known as L-aspartate, is one of the 20 proteinogenic amino acids. Aspartic acid is thought to help to promote a robust metabolism, and is sometimes used to treat fatigue and depression. Aspartic acid plays an important role in the citric acid cycle, or Krebs cycle, during which other amino acids and biochemicals, such as asparagine, arginine, lysine, methionine, threonine, and isoleucine, are synthesized. Poly(Aspartic acid) is a biodegradable, water-soluble polymer that is valuable in numerous industrial applications such as water treatment, paper processing and paint additives.

關鍵字/Key Words

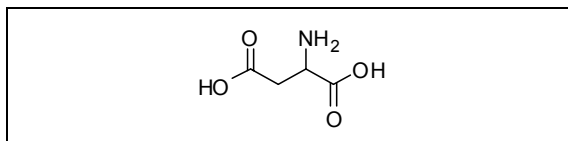
聚天冬胺酸(polyaspartic acid : PAsp)、N-羧酸酐 (N-carboxyanhydride : NCA)、共聚物(copolymer)

一、前言

聚胺基酸如：聚天冬胺酸 (polyaspartic acid ; PAsp)、聚麩胺酸 γ -polyglutamic acid (γ -PGA) 因皆具有羧基群，是具有生物可分解性 (圖一) 及水溶性的高分子⁽¹⁾。天冬胺酸 (aspartic acid ; Asp) 又稱天門冬胺酸 (圖二)，分子中含兩個羧基和一個胺基，屬酸性胺基酸，廣泛存在於所有蛋白質中，是存在於自然界的重要胺基酸。天冬胺酸是白色結晶狀粉末，稍有酸味，微溶於水，不溶於乙醇和乙醚，熔點為 270°C。具有優異的阻垢分散性和良好的緩蝕性能，對環境沒有毒性，可完全生物降解成對環境無污染的最終產物，是公認的綠色聚合物和水處理劑的更新替代產品^(2~5)。



▲圖一 常見生物可分解高分子 (Science 2002, 297, 803)



▲圖二 天冬胺酸結構

二、性質與應用

天冬胺酸的用途在醫藥上主要作為治療心臟病、肝功能促進劑、胺解毒劑、疲勞消除劑和胺基酸輸液成分，還可作為生化試劑、培養基。於工業上是合成 L-丙胺酸、L-天門冬醯胺、聚天門冬胺酸、天門冬胺酸鹽等的主要原料，另可作為製造合成樹脂的原料，亦可作為化妝品的營養性添加劑等。在食品工業上可作為鮮味劑，也是合成高效低熱營養甜味劑阿斯巴甜的重要原料，熱量低且不蝕牙齒。在運動飲料中作為疲勞消除劑，亦可用作營養增補劑，添加到各種清涼飲料中。

聚天冬胺酸的分子量為一千至數十萬不等，而依據不同的分子量而有不同的應用，尤其平均分子量為 4,000~20,000 時聚天冬胺酸最受廣泛利用。聚天冬胺酸可作為清洗用的清洗劑 (除垢緩蝕) 和添加劑；水處理用的分散劑、絮凝劑；農業用之肥料、殺蟲劑、鋤草劑的添加劑和養分吸收的增強劑；日用化學品中的洗髮精、牙膏的添加劑等。高分子的產品則可以作為各種礦物的螯合分散劑、高效吸水劑和藥物載體、農藥及肥料。目前國外已開發用於農藥、肥料、高效吸水材料和織物洗滌助劑等，聚天冬胺酸在美國已形成 10 萬公噸的市場規模。

在高效吸水材料的發展方面，日本三井化學開發的交聯聚天冬胺酸，可吸收自體重量 500 倍以上的水及 50 倍的生理鹽水，在一定條件下又可分解。以聚天冬胺酸作為水處理劑的用量非常小，一般只需數毫克/升就可以達到非常好的效果。另外，聚天冬胺酸

衍生物、嵌段共聚物(block copolymer)在生物、醫藥材料等方面也有十分重要的用途⁽⁶⁾。

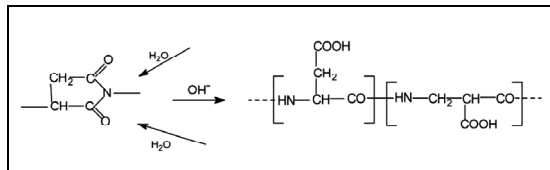
三、合成方法與探討

1949年，Frankel等人首先發表由L-天冬胺酸聚合成聚天冬胺酸的方法⁽⁷⁾。文獻中提出利用L-天冬胺酸的水解(圖三)而逐步聚合成聚天冬胺酸，但是此方法會產生許多中間產物，使得聚合度不高。

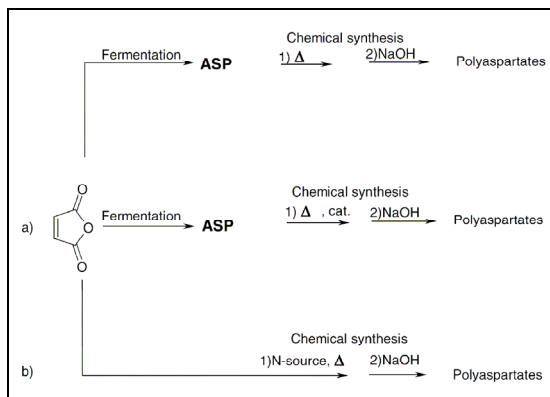
1956年由Meggy等人提出利用熱縮合(thermal polycondensation)聚合方法，在高溫及觸媒反應下合成聚胺基酸⁽⁸⁾，由天冬胺酸或馬來酸酐、馬來酸胺鹽等進行熱縮合，形成中間體聚丁二醯亞胺(PSI)，中間產物加入氫氧化鈉反應後，進一步生成最終產物天冬胺酸之均聚物(homopolymer)^(9,10)(圖四)。利用熱縮合聚合之缺點在於聚合出之高分子其分子量較低，且對天冬胺酸的純度要求較高，影響該方法的經濟性能，所以很難有大規模生產，因而在應用上也受到相當的限制。

除了上述兩種方法之外，聚胺基酸合成法尚有N-羧酸酐開環聚合(N-carboxyanhydride ring opening polymerization)^(11,12)。此法主要利用光氣(phosgene)或二光氣(diphosgene)合成出N-羧酸酐(N-carboxyanhydride；NCA)後，再以不同的親核劑(nucleophile)或鹼作為親核基進行S_N2親核性取代反應，進而得到高分子量之直鏈聚胺基酸聚合物，一般所使用之親核劑為胺基(-NH₂)或是氫氧基(-OH)⁽¹³⁾。

N-羧酸酐開環聚合最早採用光氣在α-胺基酸上進行環化反應，這個方法也可以避免消



▲圖三 利用水解合成聚天冬胺酸

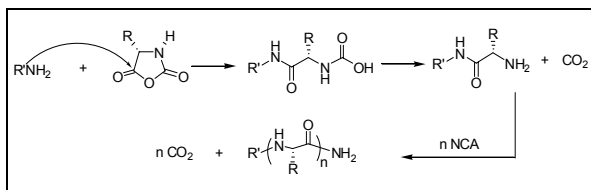


▲圖四 利用熱縮合法合成聚天冬胺酸

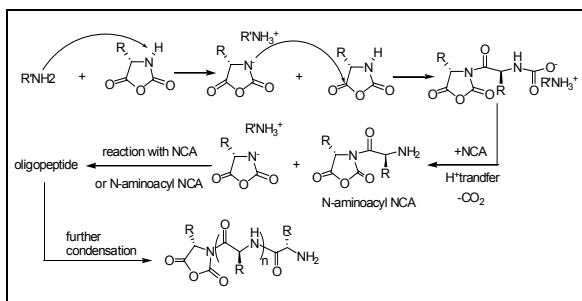
旋作用的產生，但是利用光氣合成NCA會因為光氣過多，導致副反應發生或使NCA的合成被產物所抑制。Goodman等人建立出一個可以避免大量光氣溢散的方法⁽¹⁴⁾，就是將光氣通入苯中進行反應，但是這些高毒性、高流量的氣體很難使用流量計去測量及維持化學劑量上的平衡。為了避免以上兩個缺點，有學者提出使用二光氣取代光氣進行反應，雖有較簡易的操作性及不錯的反应性，但是為了提升環化的效率，仍必須催化羧基(carboxyl group)的解離，使實驗步驟仍顯繁雜。由於上述缺點，所以NCA環化反應之觸媒逐漸被三光氣(triphosgene)取代。三光氣為結晶固體，儲存、定量方便且反應安全性可大幅提升，進行實驗時也不需如光氣要用3倍當量才足夠進行反應，而導致副反應的發生。

NCA的開環聚合可利用胺基與氫氧基等

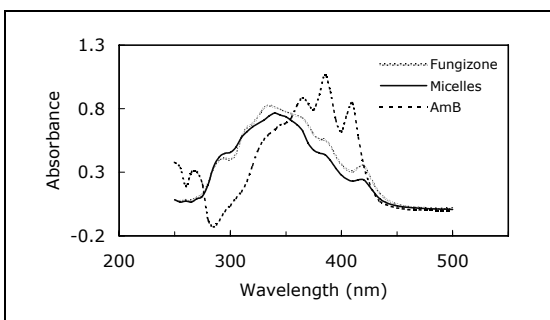
親核基或鹼基進行，此類反應屬於 S_N2 親核性取代反應⁽⁶⁾。通常一級胺的親核性會比氫氧根離子強，因此最常用來作為聚合NCA的起始劑。如果要製備更高分子量的聚胺基酸，則可以選擇三級胺、金屬氧化物等親核性更強的官能基作為起始劑。然而，由NCA合成聚胺基酸的方法隨著胺基酸的不同，所使用的起始劑與反應條件也大相逕庭，並無一套統一的標準，主要的原因在於各種NCA本身性質的不



▲圖五 N-羧酸酐聚合之amine機制



▲圖六 N-羧酸酐聚合之AM機制



▲圖七 PEOz-*b*-PAsp/AmB聚離子錯合型微胞與市售商品Fungizone[®]及AmB之紫外光光譜比較

同、聚胺基酸的性質(例如溶解度)及聚合期間產生的副反應等因素。

N-羧酸酐聚合之反應機構可分為amine或activated monomer(AM)機制⁽¹³⁾。amine機制為一個親核性開環鏈成長步驟，假設副反應不發生的情況下，則高分子會伴隨著單體的消耗而呈線性成長(圖五)。另一方面，AM機制則是因N-羧酸酐的解離而起始反應，使其成為親核性進而啟發鏈成長(圖六)。N-羧酸酐聚合時可能交互穿插著amine機制與AM機制，而且彼此互為另一機制的副反應。所以利用胺基作為起始劑時，所計算的理論分子量與進料比會因為此一機制造成些微差異。

在天冬胺酸嵌段共聚物的合成方面，筆者以末端為胺基的poly(2-ethyl-2-oxazoline) (PEOz-NH₂)對N-carboxy- β -benzyl-L-aspartate anhydride (Asp(OBzl)-NCA) 進行開環聚合反應，水解後形成水溶性poly(2-ethyl-2-oxazoline)-*b*-poly(aspartic acid)(PEOz-*b*-PAsp) 嵌段共聚物，將兩性(amphiphilic)抗霉菌藥物Amphotericin B(AmB)經特定製程包覆於聚天冬胺酸鏈段，形成外殼為PEOz，核內為PAsp/AmB之聚離子錯合型微胞(polyion complex micelles; PIC micelles)⁽¹⁵⁾。以紫外光/可見光光譜儀(UV/Vis spectrometer)觀察微胞之吸收，顯示AmB在未被包覆前有四個較大的吸收，分別是在350、365、385、405nm(圖七)，形成微胞後，高分子與藥物間之離子鍵結使吸收峰出現化學位移，與市售商品Fungizone[®]的吸收相似，顯示聚天冬胺酸與藥物形成deoxycholate鹽類錯合物。由穿透式電子顯微鏡(transmission electron microscope; TEM)

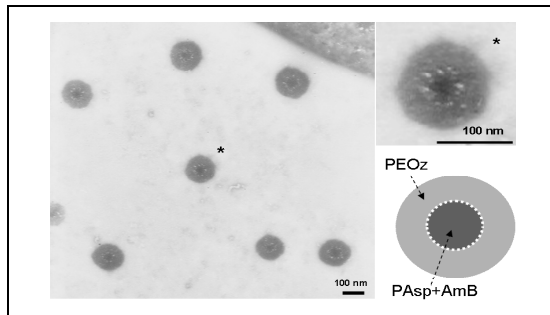
的影像結果可以得知，AmB與聚天冬胺酸結合而包覆於高分子之內，為具有殼核(core-shell)結構之聚離子錯合型奈米微粒(圖八)。

四、結論

天然的胺基酸共有20種，為蛋白質的基本單元，也是構成身體基本的成分，因此胺基酸高分子分解後不會有代謝的問題，也不會有一般高分子所擔心的毒性產生。由於每一種胺基酸性質不同，可以有足夠的設計空間，所以近年來利用胺基酸為單體合成各種藥物載體的研究十分熱門^(16,17)。而天冬胺酸的合成在經過上述改良後，已可輕易合成高分子量以及嵌段共聚物等相關衍生物，著名的例子有法國Flamel Technologies 的 Medusa[®] 技術與日本NanoCarrier公司的產品。透過共價鍵結或離子鍵結等方式結合藥物後，天冬胺酸以及其他胺基酸高分子在生醫材料以及藥物控制釋放的應用將大幅增加，具有不可忽視的潛力。

參考文獻

1. S. K Wolk, G. Swift, Y. H. Paik, K. M. Yocom, R. L. Smith, E. S. Simon, One-Dimensional and 2-Dimensional Nuclear-Magnetic-Resonance Characterization of Poly(Aspartic Acid) Prepared by Thermal Polymerization of L-Aspartic Acid, *Macromolecules*, 27, 7613-7620 (1994).
2. A. Vegotsky, K. Harada, S. W. Fox, The Characterization of Polyaspartic Acid and Some Related Compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 3361-3366 (1958).
3. K. Harada, Polycondensation of Thermal Precursors of Aspartic Acid, *J. Org. Chem.*, 24, 1662-1666 (1959).
4. J. Kovacs, H. N. Kovacs, I. Konyves, J. Csaszar, T. Vajda, H. Mix, Chemical Studies of Polyaspartic Acids, *J. Org. Chem.*, 26, 1084-1091 (1961).



▲圖八 PEOz-*b*-PAsp/AmB聚離子錯合型微粒之穿透式電子顯微鏡影像

5. P. Neri, G. Antoni, F. Benvenuti, F. Cocoda, G. J. Gazze, Synthesis of Alpha, Beta-Poly [(2-Hydroxyethyl)-DL-Aspartamide], A New Plasma Expander, *J. Med. Chem.*, 16, 893-897 (1973).
6. R. A. Gross, B. Kalra, Biodegradable polymers for the environment, *Science*, 297, 803-807 (2002).
7. M. Frankel and A. Berg, Synthesis of Poly-Aspartic Acid, *Nature*, 163, 213-214 (1949).
8. A. B. Meggy, Glycine Peptides. 2. The Heat and Entropy of Formation of The Peptide Bond in Polyglycine, *J. Chem. Soc.*, Jun, 1444-1454 (1956).
9. K. Harada, S. W. Fox, The Thermal Condensation of Glutamic Acid and Glycine to Linear Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 2694-2697 (1958).
10. S. W. Fox, K. Harada, The Thermal Copolymerization of Amino Acids Common to Protein, *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 3745-3751 (1960).
11. N. Honda, T. Kawai, F. Higashi, Preparation and Polymerization of 7-Membered Cyclic Carbamic Carboxylic Anhydride (Gamma-NCA) of Glutamic-Acid, *Makromol. Chem.*, 179, 1643-1646 (1978).
12. Y. Ito, K. Iwata, I. K. Kang, Y. Imanishi, M. Sisido, Synthesis, Blood Compatibility and Gas-Permeability of Copolypeptides Containing Fluoroalkyl Side Groups, *Int. J. Biol. Macromol.*, 10, 201-208 (1988).
13. (a) H.R. Kricheldorf, α -Aminoacid-N-Carboxyanhydrides and Related Materials, Springer-Verlag, New York (1987). (b) H.R. Kricheldorf, Model of biopolymers by ring-opening polymerization, CRS Press, Boca Raton, FL (1990).
14. W. D. Fuller, M. S. Velander, M. Goodman, Procedure for Facile Synthesis of Amino-Acid N-Carboxyanhydrides, *Biopolymers*, 15, 1869-1871 (1976).
15. C. H. Wang, W. T. Wang, G. H. Hsiue, Development of polyion complex micelles for encapsulating and delivering amphotericin B, *Biomaterials*, 30, 3352-3358 (2009).
16. A. Harada, K. Kataoka, Supramolecular assemblies of block copolymers in aqueous media as nanocontainers relevant to biological applications, *Prog. Polym. Sci.*, 31, 949-982 (2006).
17. Y. Matsumura, Poly(amino acid) micelle nanocarriers in preclinical and clinical studies, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 60, 899-914 (2008).