

茶碱晶体印迹聚合物*

王虹 黄亮 孙彦**

(天津大学化工学院生物化工系 天津 300072)

摘 要 采用分子印迹的方法,以甲基丙烯酸为功能单体,双甲基丙烯酸乙二酯为交联剂,茶碱晶体为印迹物,采用光引发聚合的方式,制备了茶碱晶体印迹聚合物.扫描电镜观察显示,聚合物表面用0.1 mol/L盐酸溶液反复洗涤除去茶碱晶体后,可以在饱和茶碱溶液中诱导茶碱晶体的生成;而在同样条件下的咖啡因晶体印迹聚合物表面则没有相应的诱导结晶能力.分析结果表明,茶碱和咖啡因在咪唑取代基上的微小差异可能是导致两者表现不同的主要原因,茶碱分子可以通过其咪唑环和相邻嘧啶环上的羰基以氢键或静电作用的方式与甲基丙烯酸的羧基产生分子识别所需的3点协同相互作用,而结构相似的咖啡因则因其咪唑环上的取代基不同,无法满足识别所需的基本要求.

关键词 分子识别, 茶碱, 晶体印迹, 印迹聚合物

生物体内的识别作用是在多个不同层次上展开的.除了水溶液中自由分子、离子之间的相互识别以外,生物体内的组织材料对某些相关物质也具有特定的识别效果,动物骨骼、牙齿以及贝壳的生长与代谢就是这方面的一个很好例子.在这些重要的生理过程中,组成上述材料的相关无机离子从动物体液内向构成材料的有机基质表面靠近,并在这些高度特异性的表面诱导下,按照一定的方式逐渐组装成具有确定晶形的生物矿物质.通过这种方式形成的生物复合材料,在充分体现无机矿物晶体刚性特征的同时,也保持了有机大分子材料的强大韧性,具有人工合成材料无可比拟的优点.因此,对生物矿化的形成机制进行深入研究 and 探讨,模拟乃至合成这种优异的复合材料,构成了相关领域内的热点研究课题^[1-9].

显然,有机基质的表面所具有的那种诱导识别和立体组装能力是这种复合材料得以形成的关键.因此,按照特定的识别要求对有机材料,特别是大分子聚合物材料的表面进行修饰与加工,构成了整个研究工作的基础.从我们已掌握的技术手段来看,近年来迅速发展的分子印迹技术在制备这种具有分子识别能力的材料时无疑有着其独到的优势^[10];通过这种技术制备的印迹聚合物材料,在涉及分子识别的众多领域里有着广泛的应用^[11].

本文中,我们使用分子印迹的方法,采用甲基

丙烯酸光聚合体系,以茶碱晶体为模板对聚合物进行了印迹研究.通过与化学结构相近的咖啡因结晶进行比较,初步考察了印迹聚合物表面对结晶形成的诱导作用.

1 实验部分

1.1 试剂

甲基丙烯酸(MAA,化学纯),购于天津南开大学分校特种试剂实验厂;双甲基丙烯酸乙二酯(EDMA,化学纯),购自Aldrich Chemical Company,美国;安息香乙醚(BEE,分析纯),购自中国医药公司北京采购供应站;茶碱(Theophylline,分析纯)和咖啡因(Caffeine,分析纯)均购于上海试剂二厂;其余试剂皆为分析纯试剂.

1.2 晶体印迹聚合物的制备

实验中先后以有机小分子化合物茶碱以及咖啡因的晶体对聚合物进行了印迹研究.选择化学结构十分相近的咖啡因来作为参照印迹物,主要是为了考察主体结构相似性这个因素对诱导结晶作用的影响.下面的图1即为茶碱分子和咖啡因分子的化学结构式.

将3.0 mL单体MAA,3.0 mL交联剂EDMA与0.5 g的印迹晶体茶碱均匀混合后,静置24 h,以使印迹的茶碱晶体与功能单体能充分作用.加入0.05 g光引发剂BEE后,将其倒入一合适尺寸的培养皿中,置于紫外灯(1000 W,上海亚明灯泡厂)

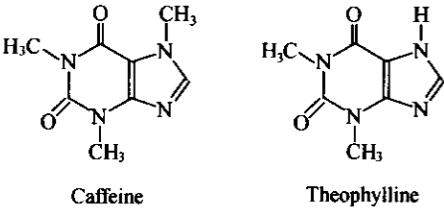


Fig. 1 Chemical structures of theophylline and caffeine

下 30 cm 处,光照 10 min 进行聚合反应.待体系完全固化后,将整个聚合物取出,粉碎成粒径约为 3 mm 大小的颗粒.用 0.1 mol/L 的 HCl 溶液反复洗涤以除去聚合物表面留存的茶碱晶体,并静置过夜,直至在 276 nm 处用紫外-可见分光光度计(752C 型,北京瑞利分析仪器公司)检测不到茶碱分子的吸收.然后再用无水乙醇于索氏提取器中抽提 24 h,以除去未反应的单体和交联剂等有机物.最后将得到的颗粒用去离子水洗至 pH 值为中性,真空抽干备用.

采用完全相同的方法和条件,可以制备咖啡因晶体印迹的聚合物.

1.3 晶体的生长与观察

首先以一定量的去离子水配制 10℃ 下的标准茶碱化合物饱和溶液,将其分成两份,分别投入少许上述清洗干净的茶碱晶体印迹聚合物和咖啡因晶体印迹聚合物颗粒,放在 10℃ 的冰箱内静置 24 h.然后将这两种聚合物各取出若干,自然干燥后,置于 SEM (扫描电子显微镜, Philips, Netherlands)下观察,并与投入溶液前的聚合物表面进行对比.

2 结果与讨论

SEM 观察显示,在经过印迹的聚合物粒子上,细长的茶碱结晶不规则地分布其间(图 2,图 3).在经过 0.1 mol/L HCl 反复洗涤后,聚合物表面的结晶颗粒全部消失,表面散布大小不等的孔穴(图 4).将经过反复清洗的两种聚合物分别投入饱和茶碱溶液 24 h 后,茶碱印迹的聚合物表面重新生长出结晶(图 5,图 6);而经咖啡因印迹的聚合物表面则没有晶体生成(图 7).

实验结果表明,采用甲基丙烯酸光聚合体系,以茶碱晶体为目标物对聚合物进行印迹的方案是可行的.制得的聚合物为一略带白色、茶碱晶体掺杂其中的半透明固体.将聚合物表面的晶体经洗涤除去后重新投入到饱和茶碱溶液中,可在其表

面诱导茶碱晶体生成.整个过程可用图 8 表示.

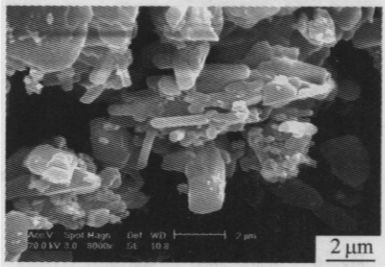


Fig. 2 Theophylline-imprinted polymer (No.1)

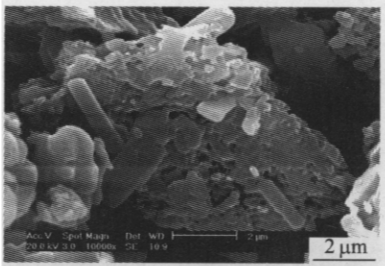


Fig. 3 Theophylline-imprinted polymer (No.2)

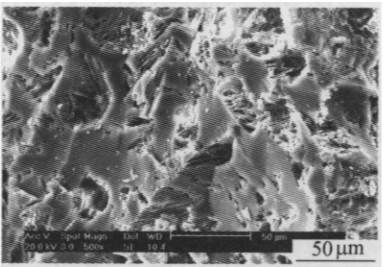


Fig. 4 Theophylline-imprinted polymer after repeated washing

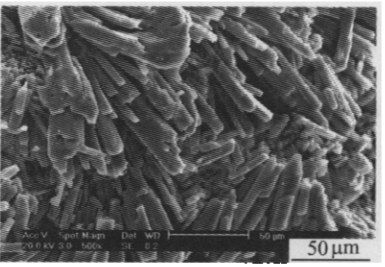


Fig. 5 Regenerated theophylline crystals on the surface of theophylline-imprinted polymer (No.1)

而在同样的实验条件下,经过咖啡因印迹的聚合物表面在饱和茶碱溶液中则未能诱导相应的茶碱分子形成结晶,证明依靠这种印迹方式产生的茶碱晶体印迹聚合物对目标分子具有我们所期待的理想识别能力.由于茶碱和咖啡因两者在化学结构上十分相近,因此上述结果说明分子的几何形状与主体骨架不是诱导结晶生成的主要因

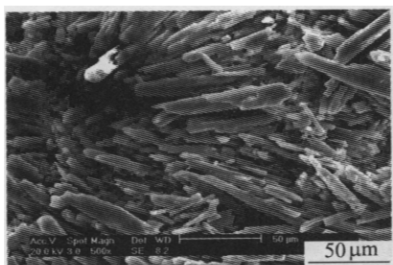


Fig. 6 Regenerated theophylline crystals on the surface of theophylline-imprinted polymer (No. 2)

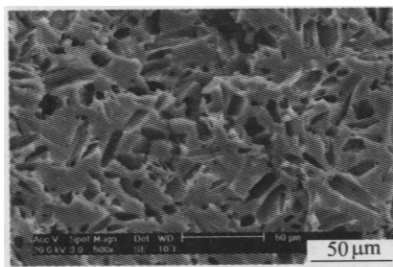


Fig. 7 Caffeine-imprinted polymer surface after immersed in saturated theophylline solution for 24 h

素,而两者在咪唑环上取代基的差异似乎才是产生识别作用的原因。

根据以往的研究结果^[10],要想达成良好的分子识别效果,除了要求作用双方在几何形状上能

够彼此互补以外,往往还需要至少 3 个点位之间的协同作用,茶碱分子的结构特征保证了它可以满足这些识别的基本要求.从它的化学结构上不难看出,它的两个作用点位应当来自其中的咪唑环,另一个作用点位则来自嘧啶环上相邻的羰基.它们可以通过静电或氢键作用的方式分别与甲基丙烯酸的羧基产生识别所需的相互作用^[12].因此,在微观的分子水平上,图 8 中所示的齿状茶碱晶体表面实际代表了咪唑环所提供的两个识别作用点位以及嘧啶环上的邻近羰基,而对应的功能单体中的楔形尖端则代表了甲基丙烯酸上的羧基;两者以氢键或静电作用的形式共同达成了产生分子识别所要求的精确空间配合.而当咪唑基上所连的唯一氢原子被甲基取代以后,茶碱分子在结构上也就转变成了咖啡因.此时,不但咪唑环上不再有氢原子可供形成氢键或是离子作用,就是嘧啶环上相邻的羰基也由于取代甲基的位阻而难于发挥其应有的作用,于是识别所需的 3 点协同作用的前提条件也就不复存在.因此有理由相信,咖啡因在取代基上的差异,是影响其印迹表面诱导茶碱分子结晶的主要障碍。

由此表明,采用甲基丙烯酸光聚合体系,可以方便地制备茶碱晶体印迹的聚合物.通过 SEM 观察发现,经反复洗涤除去茶碱晶体后,印迹的聚合

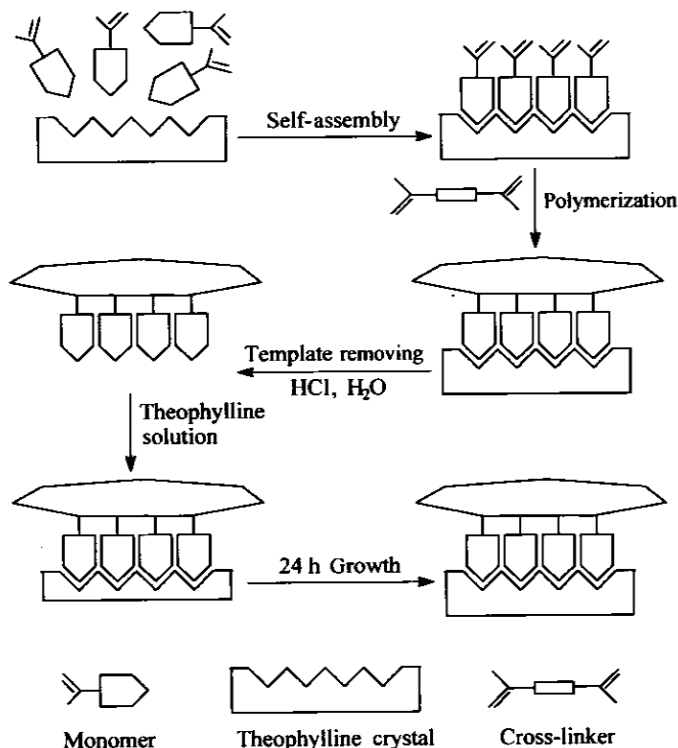


Fig. 8 Schematic representation of the imprinting process and directed crystallization

物表面可以在饱和茶碱溶液中诱导结晶的生成. 没有相应的诱导结晶能力. 而在同样条件下的咖啡因晶体印迹聚合物表面则

REFERENCES

- 1 Berman A, Addadi L, Kivick Å, Leiserowitz L, Nelson M, Weiner S. *Science*, 1990, 250: 664 ~ 667
- 2 Bianconi P A, Lin J, Strzelecki A R. *Nature*, 1991, 349: 315 ~ 317
- 3 Walsh D, Mann S. *Nature*, 1995, 377: 320 ~ 323
- 4 Berman A, Ahn D J, Lio A, Salmeron M, Reichert A, Charych D. *Science*, 1995, 269: 515 ~ 518
- 5 Oliver S, Kuperman A, Coombs N, Lough A, Ozin G A. *Nature*, 1995, 378: 47 ~ 50
- 6 Falini G, Albeck S, Weiner S, Addadi L. *Nature*, 1996, 271: 67 ~ 69
- 7 Souza S M D', Alexander C, Carr S W, Waller A M, Whitcombe M J, Vulfson E N. *Nature*, 1999, 398: 312 ~ 316
- 8 Li B Q(李保强), Hu Q L(胡巧玲), Qian X Z(钱秀珍), Fang Z P(方征平), Shen J C(沈家骥). *Acta Polym Sini(高分子学报)*, 2002, (6): 828 ~ 833
- 9 Li H M(黎华明), Shen Z G(沈志刚), Wang J(王进), Zhu F M(祝方明), Lin S A(林尚安). *Acta Polym Sini(高分子学报)*, 2003, (1): 78 ~ 82
- 10 Wulff G. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 1812 ~ 1832
- 11 Piletsky S A, Alcock S, Turner A P F. *Trends Biotechnol*, 2001, 19(1): 9 ~ 12
- 12 Su L Q(苏立强), Liu X L(刘学良), Wang J D(王俊德), Shang Z H(商振华). *Chem J Chinese Universities(高等学校化学学报)*, 2001, 22: 1122 ~ 1124

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF THEOPHYLLINE CRYSTAL-IMPRINTED POLYMERS

WANG Hong, HUANG Liang, SUN Yan

(Department of Biochemical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract Theophylline crystal imprinted polymers capable of inducing theophylline crystallization in aqueous media were prepared by a photo-initiating approach with methacrylic acid (MAA) as the functional monomer and ethylene glycol dimethacrylate (EDMA) as the cross-linker. SEM studies showed that the surface of the theophylline-imprinted polymer, after a thoroughly washing procedure with 0.1 mol/L HCl solutions, could well induce theophylline crystallization process, when it was immersed in a saturated theophylline solution for 24 h. On the contrary, the caffeine-imprinted polymer failed to show the same result under the given conditions. The subtle distinction in their molecular structures related to the imidazole ring might be one of the major reasons responsible to the observed results. The theophylline molecule could interact with the carboxyl of methacrylic acid via its imidazole ring as well as the neighboring carbonyl group in its pyrimidine part by hydrogen bonding and/or electrostatic interactions, while the caffeine molecule could not form the same bonds with the methacrylic acid due to the existence of its methyl displaced imidazole ring.

Key words Molecular recognition, Theophylline, Crystal imprinting, Imprinted polymer