

胆固醇分子印迹的聚合有机凝胶及其吸附性能研究*

张圣祖 付新建 王 宏 杨亚江**

(华中科技大学化学与化工学院 武汉 430074)

摘 要 报道了一种新型胆固醇分子印迹的聚合有机凝胶.以3-胆固醇酰氧基丙酸(COPA)为模板分子,通过可聚合凝胶剂 *N*-十八烷基马来酰胺酸(ODMA)在甲基丙烯酸 β -羟乙酯、甲基丙烯酸和聚乙二醇二甲基丙烯酸酯混合溶液的自组装,首先形成稳定的超分子有机凝胶,经UV光引发原位聚合,再经乙醇提取模板分子后制得胆固醇非共价印迹的聚合有机凝胶.偏光显微镜(POM)和场发射扫描电镜(FE-SEM)表明ODMA在单体混合物中自组装形成带状聚集体,这为其后形成的印迹聚合有机凝胶的孔穴稳定性提供了保证.印迹聚合有机凝胶对胆固醇的吸附效率可达到64%,并与ODMA和COPA的含量有关.实验表明,当ODMA的含量由1 wt%增加到3 wt%时,吸附量由15.7 mg/g增加到22.9 mg/g.当COPA的含量由4 wt%增加到7 wt%时,吸附量由16.8 mg/g增加到22.2 mg/g.然而,当ODMA含量过多时,吸附量反而下降,这主要归因于体系网络密度的增加导致扩散阻力增加.而COPA含量过多时,可能干扰ODMA的自组装,影响印迹孔穴的稳定性,同样使得吸附量下降.

关键词 可聚合凝胶剂, 分子印迹聚合有机凝胶, 胆固醇吸附

胆固醇是一类对人体健康具有重要影响的物质^[1,2].某些低密度胆固醇浓度过高将导致心血管疾病的发生.目前临床上通常采用降胆固醇药物(HMG-C_oA还原酶抑制剂)作为治疗手段^[3].

分子印迹聚合物作为胆固醇吸附剂的研究受到广泛关注. Whitcombe 等利用共价印迹的方法,在可水解的乙烯基酚碳酸酯链中引入胆固醇基团,聚合后水解除去胆固醇,形成具有胆固醇识别位点的印迹聚合物^[4-6]. Denizli 等以 *N*-甲基丙烯酰基-(L)-酪氨酸乙酯作为功能单体,胆固醇作为模板分子,用热聚合的方法制备了胆固醇非共价印迹聚合物,并考察了模板分子用量对印迹效率的影响^[7]. Peppas 等用UV光聚合的方法制备了胆固醇分子印迹聚合物,考察了聚合物结构和溶剂扩散对胆固醇吸附效率的影响^[8]. Yungerman 等研究证实分子印迹聚合物制备过程中模板分子的聚集导致识别位点形变是影响分子印迹聚合物识别能力的主要因素^[9]. 这些传统印迹聚合物的主要问题是所形成的印迹孔穴在热引发聚合过程中难以维持足够的稳定性,导致低的识别效率.

由小分子凝胶剂在有机溶剂中自组装形成的超分子有机凝胶展示了良好的分子识别作用^[10]. 但这类材料的主要问题是机械强度较低. 为此,我

们在前期研究中,合成了具有手性结构的双十八烷基苯丙氨酸衍生物凝胶剂,在其作用下,使单体先形成超分子凝胶,经UV光引发原位聚合,再经乙醇抽提凝胶剂后,制备了强度较高的、具有手性孔穴的印迹聚合有机凝胶^[11]. Mésini 等采用类似的方法,以3,5-二(5-己基氨基甲酰戊氧基)安息香癸酸酯,在二丙烯酸乙二酯中自组装形成聚合的超分子凝胶,得到具有螺旋状微孔材料^[12]. 而利用本身可聚合的凝胶剂制备分子印迹的聚合有机凝胶尚鲜见报道.

本文以3-胆固醇酰氧基丙酸为模板分子,利用可聚合凝胶剂 *N*-十八烷基马来酰胺酸(简称ODMA)能够在甲基丙烯酸 β -羟乙酯(HEMA)、甲基丙烯酸(MAA)、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯(PEGDMA-200)单体混合物中自组装形成稳定的超分子有机凝胶,在常温下将该凝胶进行原位UV光聚合,提取模板分子后制备非共价分子印迹聚合物,并研究了这种聚合物对胆固醇的吸附性能.

1 实验部分

1.1 原料

胆固醇、HEMA 和 MAA(国药集团化学试剂有限公司),PEGDMA-200(Aldrich),Irgacure 184(Ciba

* 2008-06-24 收稿,2008-08-07 修稿;国家自然科学基金(基金号 20474022)资助项目; ** 通讯联系人, E-mail: yjyang@mail.hust.edu.cn

特殊化学品公司)以及其他试剂均为分析纯。

可聚合凝胶剂 ODMA^[13] 和 3-胆固醇酰氧基丙酸(COPA)^[14] 是按文献方法合成。

1.2 胆固醇印迹的聚合有机凝胶的制备

将设定量(具体量见结果与讨论部分)的可聚合凝胶剂 ODMA 加入到由单体 HEMA 和 MAA、交联剂 PEGDMA-200 以及模板分子 COPA 的混合物(1.7/0.1/0.1/0.1, W/W)中,加热至均相溶液后,加入单体总量的 1% 的引发剂 Irgacure 184 并溶解。通氮气 30 min 后取适量溶液滴到预热(50℃)的载玻片上,室温下冷却得到薄层有机凝胶,避光放置 4 h。将有机凝胶在 0℃ 用 20 W 的紫外灯照射 72 h,再用 1000 W 紫外灯照射 5 min。所得聚合有机凝胶经粉碎、筛分(100 目),得粒径为 10~15 μm 的颗粒。经乙醇回流抽提 48 h,真空干燥得到胆固醇分子印迹的聚合有机凝胶。

1.3 聚合有机凝胶的性能表征

场发射扫描电镜(FE-SEM, Sirion 200, FEI),按 1.2 节所述方法制备的聚合前和聚合后的有机凝胶,经液氮冷冻,真空干燥 1 h,喷金(聚合物直接喷金),加速电压为 10 kV。偏光显微镜(POM, BH-2, Olympus),取聚合前溶液涂布到预热(50℃)的载玻片上,室温下冷却得到厚度均匀的薄层有机凝胶,避光处放置 4 h 后观察。红外光谱测定(FT-IR, Equinox 55, Bruker),样品测量前充分干燥,磨碎成粉末,用 KBr 压片。观测波数为 400~4000 cm⁻¹。

1.4 印迹的聚合有机凝胶对胆固醇的吸附

标准胆固醇溶液配制是在 THF/水(6/5 V/V)溶液中加入胆固醇(4.5 mg/mL)。取 2 g 胆固醇分子印迹的聚合有机凝胶粉末悬浮在 20 mL 胆固醇溶液中。在 37℃ 水浴中搅拌至设定吸附时间。用 150 目滤布过滤聚合物,滤液在 60℃ 下减压除去溶剂,残留物用 2 mL 冰乙酸溶解。用邻苯二甲醛法检测胆固醇浓度(检测波长为 550 nm)^[15]。聚合有机凝胶吸附的胆固醇按下式计算:

$$m = \frac{c_0 - c_t}{m_x} V \quad (1)$$

式中, m 是单位质量印迹聚合有机凝胶吸附的胆固醇量(mg/g); m_x 是干凝胶的质量(g); c_0 是胆固醇溶液初始浓度(mg/mL); c_t 是时间 t 时胆固醇溶液浓度(mg/mL); V 是溶液体积(mL)。

利用上式得到的被吸附胆固醇质量(mg),按下式计算印迹聚合有机凝胶对胆固醇的吸附效

率:

$$k = \frac{m_1}{m_0} \times 100\% \quad (2)$$

式中, k 是印迹聚合有机凝胶对胆固醇的吸附效率(%); m_1 是印迹聚合有机凝胶吸附的胆固醇质量(mg); m_0 是溶液中初始胆固醇的质量(mg)。

2 结果和讨论

2.1 聚合有机凝胶的性能表征

在我们前期研究中指出,凝胶剂可在液体单体中通过分子间相互作用自组装形成纤维状或带状超分子聚集体,并相互缠绕进一步形成三维网络结构,从而使液体介质凝胶化^[16~18]。本文以 ODMA 为凝胶剂,首先使 HEMA、MAA 和 PEGDMA-200 混合物凝胶化,然后经光引发制备聚合的超分子有机凝胶。这个体系的设计是基于模板分子胆固醇具有较强的疏水性,因此可通过分子间氢键和疏水相互作用使体系较好地结合模板分子^[19]。PEGDMA-200 的长链结构有利于结合胆固醇分子,同时作为交联剂为印迹聚合物提供稳定的网络结构。MAA 在聚合物中除了增加体系与胆固醇形成氢键作用的位点,还可调节聚合物的亲水性,有利于在水溶液状态下胆固醇分子向聚合物内部的扩散。另外,在制备有机凝胶的实验中,考虑到胆固醇的存在对 ODMA 的自组装有影响,导致由单体混合物形成的凝胶强度较差,因此采用了与胆固醇分子形态相近的 3-胆固醇酰氧基丙酸(COPA)作为模板分子^[20]。

图 1(a) 是 ODMA 在混合溶剂中形成的有机凝胶的 POM 照片。照片中明暗相间的图案喻示 ODMA 在单体混合物中进行了分子自组装,形成的聚集体为枝状结晶形态。图 1(b) 是由 ODMA 形成的有机凝胶(冻干后的干凝胶)的 FE-SEM 照片。可以看出 ODMA 自组装成为具有一定取向的带状聚集体,这种带状聚集体通常是在混合溶剂中自组装的结果^[21]。这些聚集体互相缠绕进一步形成三维网络结构。图 1(c) 是经乙醇提取模板分子后印迹聚合有机凝胶的 FE-SEM 照片。虽然不能看出由模板分子形成的印迹孔穴,但可知这种聚合的有机凝胶是一种典型的介孔材料。ODMA 作为一种可聚合的凝胶剂,在体系中不仅具有将单体凝胶化的作用,其带状聚集体在随后形成的聚合物中还具有增强聚合物结构的作用。这可能是聚合的有机凝胶与传统印迹聚合物的主要区

别. 这种类似“纤维增强”的特殊结构对于维持稳定的印迹孔穴以及提高分子识别效率是重要的.

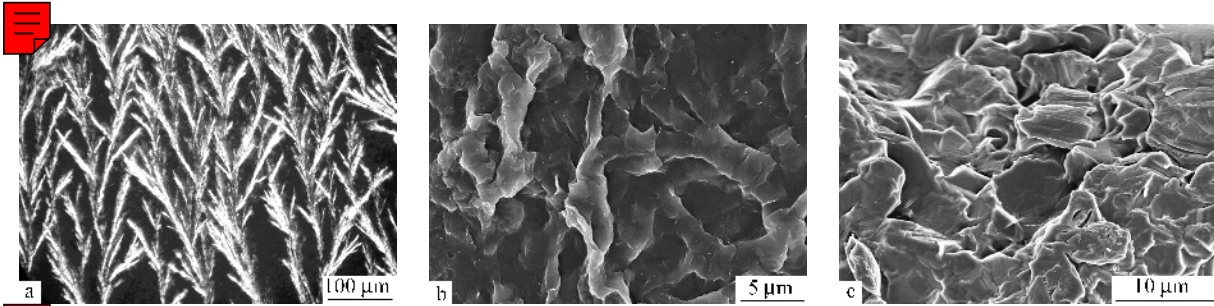


Fig. 1 POM (a) and FE-SEM (b) images of organogel formed by 3 wt% of ODMA and FE-SEM (c) image of cholesterol imprinted polymerized organogel

在印迹聚合物的制备过程中,模板分子和聚合物之间的相容性对于形成稳定的印迹孔穴是一个重要因素. 在本实验中,聚合有机凝胶的 DSC 谱(谱图略)中未出现模板分子(COPA)的热效应峰. 表明模板分子与基体聚合物有较好的相容性,是均匀分散在基体中. 另外,通过对聚合有机凝胶的 FT-IR 分析(图 2),在模板分子被提取前的聚合有机凝胶中(谱图 a), 1465 cm^{-1} 和 1380 cm^{-1} 处的吸收峰应归属为模板分子长链烷基的 C—H 弯曲振动. 同时,在 $1690\sim 1620\text{ cm}^{-1}$ 处没有出现 $\text{C}=\text{C}$ 双键的吸收峰,表明有机凝胶经长时间的 UV 引发,聚合反应是完全的. 当聚合有机凝胶经乙醇回流抽提 48 h 后,这两个吸收峰消失(谱图 b). 这表明模板分子在基体聚合物中被完全提取出来.

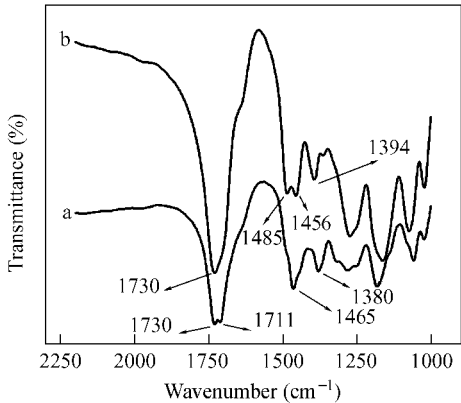


Fig. 2 FT-IR spectra of polymerized organogels with COPA (a) and without COPA (b)

2.2 分子印迹的聚合有机凝胶对胆固醇的吸附

图 3 为印迹聚合有机凝胶在 37°C 时胆固醇的吸附效率与时间的关系. 从图中可知,在吸附过程的初期吸附效率增加较快,约在 3 h 内达到 51%. 随后吸附效率的增加趋缓,基本上在 12 h

达到吸附平衡(约为 64%). 由于本研究中所使用的聚合有机凝胶为 $10\sim 15\text{ }\mu\text{m}$ 的颗粒,位于颗粒内部的孔穴可能没有参与吸附. 因此,若能采用粒径更小的聚合有机凝胶,其吸附效率有可能更高.

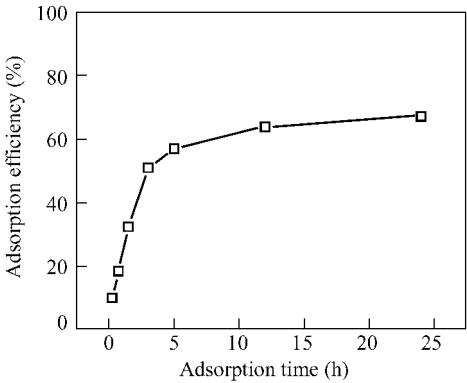


Fig. 3 Adsorption efficiencies of COPA-imprinted polymerized organogel formed by 3 wt% of ODMA versus adsorption time at 37°C

图 4 为由不同浓度的凝胶剂 ODMA 形成的聚合有机凝胶在 3 h 内对胆固醇的吸附量. 从图中可知,ODMA 在凝胶体系中的含量从 1% 增加到 3% 时,聚合有机凝胶对胆固醇的吸附量从 15.7 mg/g 增加到 22.9 mg/g . 而当 ODMA 的量进一步增加时,吸附量反而下降,如在 6% 时,吸附量仅有 12.8 mg/g . 这可能与 ODMA 在体系中形成的三维网络的密度有关. 当 ODMA 的量较少,体系内的三维网络密度较低,如前所述,“纤维增强”的效果差. 与传统的分子印迹聚合物类似,网络结构易发生松弛,导致印迹孔穴的形变,降低识别效率^[9]. 而 ODMA 的量过高,导致体系内网络密度加大,阻碍了胆固醇分子在体系内的扩散,识别能力反而下降. 因此一个合适的 ODMA 的量对于维持体系的稳定性,尤其是印迹孔穴的稳定性是十分重要的.

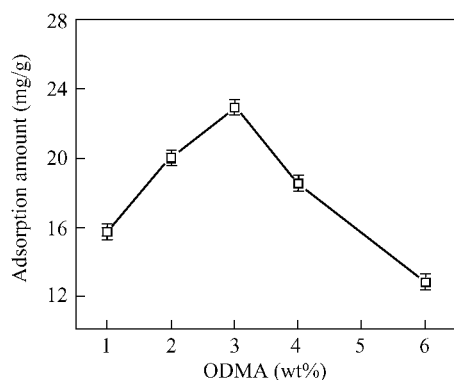


Fig. 4 Adsorption amount of cholesterol on the polymerized organogels versus the concentration of ODMA at 37°C within 3 h

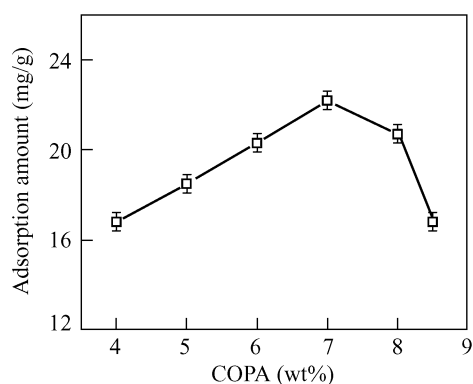


Fig. 5 Adsorption amount of cholesterol on the polymerized organogels versus the content of template (COPA) at 37°C within 3 h

图 5 是聚合有机凝胶中模板分子 COPA 用量对胆固醇吸附量(3 h 内)的影响. 从图中可知, 当 COPA 的用量从 4 wt% 增加到 7 wt% 时, 聚合有机凝胶对胆固醇吸附量从 16.8 mg/g 增加到 22.2 mg/g. 显然, 这归因于高 COPA 含量导致体系内有更多的识别孔穴. 然而当 COPA 的用量进一步增加时, 胆固醇的吸附量反而下降, 例如 COPA 用量增加到 8.5 wt% 时, 对胆固醇的吸附量降低至 16 mg/g. 其原因可能是体系中过多的模板分子影响了凝胶剂的自组装, 前述的“纤维增强”效果较差, 导致印迹的孔穴难以维持足够的稳定性和高识别效率. 因此, 一个合适的模板分子在体系内的含量也是十分重要的.

3 结论

有机凝胶和聚合有机凝胶的 POM 和 FE-SEM 照片表明, 可聚合凝胶剂 ODMA 在 HEMA、MAA 和 PEGDMA-200 单体混合物中自组装成为带状聚集体, 并进一步形成三维网络结构, 使单体混合物首先形成超分子有机凝胶. UV 光引发原位聚合制得聚合有机凝胶. 经乙醇提取模板分子后, 制得分子印迹的聚合有机凝胶. 这种新型材料对胆固醇有良好的识别和较高的吸附效率. 研究表明, 可聚合凝胶剂 ODMA 和模板分子 COPA 在体系内的含量对胆固醇的吸附效率有明显的影响.

REFERENCES

- Davidson L, Hayes W. *Curr Org Chem*, 2002, 6: 265 ~ 281
- Chad C H, Mathew J B, William H B, Randall S H, Mandeville W H, Petersen J S, Polomoscank S C, Sacchiro R J, Chen X, Dhal P K. *Macromolecules*, 2001, 34: 1548 ~ 1550
- Huval C C, Bailey M J, Braunlin W H, Holmes-Farley S R, Mandeville W H, Petersen J S, Polomoscank S C, Sacchiro R J, Chen X, Dhal P K. *Macromol*, 2001, 34: 1548 ~ 1550
- Whitcombe M J, Rodriguez M E, Villar P, Vulfson E N. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 7105 ~ 7111
- Flores A, Cunliffe D, Whitcombe M J, Vulfson E N. *J Appl Polym Sci*, 2000, 77: 1841 ~ 1850
- Pérez N, Whitcombe M J, Vulfson E N. *Macromolecules*, 2001, 34: 830 ~ 836
- Yavuz H, Karakoc V, Türkmen D, Say R, Denizli A. *Int J Biol Macromol*, 2007, 41: 8 ~ 15
- Spizzirri U G, Peppas N A. *Chem Mater*, 2005, 17: 6719 ~ 6727
- Yungerman I, Srebnik S. *Chem Mater*, 2006, 18: 657 ~ 663
- Yamaguchi S, Yoshimura I, Kohira T, Tamaru S, Hamachi I. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 11835 ~ 11841
- Fu X, Yang Y, Wang N, Wang H, Yang Y. *J Mol Recognit*, 2007, 20: 238 ~ 244
- Simon F X, Khelfallah N S, Schmutz M, Diaz N, Me'sini P J. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 3788 ~ 3789
- Abele S, Graillat C, Zicmanis A, Guyot A. *Polym Adv Technol*, 1999, 10: 301 ~ 310
- Xue P, Lu R, Li D, Jin M, Tan C, Bao C, Wang Z, Zhao Y. *Langmuir*, 2004, 20: 11234 ~ 11239
- Hwang C, Lee W. *J Chromatography A*, 2002, 962: 69 ~ 78
- Fu Xinjian (付新建), Wang Ningxia (王宁霞), Yang Yajiang (杨亚江). *Acta Chemica Sinica (化学学报)*, 2007, 65: 409 ~ 414
- Fu X, Wang N, Zhang S, Wang H, Yang Y. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2007, 315: 376 ~ 381

- 18 Shan Decai(单德才), Tan Chang(谭畅), Yang Yajiang(杨亚江). *Polymerica Sinica*(高分子学报), 2006, 28: 303 ~ 307
19 Gore M A, Karmalkar R N, Kulkarni M G. *J. Chromatography B*, 2004, 804: 211 ~ 221
20 Wizenan W J, Kofinas P. *Biomaterials*, 2001, 22: 1485-1491
21 Meng Y, Yang Y. *Electrochemistry Communications*, 2007, 9: 1428 ~ 1433

CHOLESTEROL IMPRINTED POLYMERIZED ORGANOGEL FORMED BY POLYMERIZABLE GELATOR AND ADSORPTION ABILITY

ZHANG Shengzu, FU Xinjian, WANG Hong, YANG Yajiang

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

Abstract A novel cholesterol molecularly-imprinted polymerized organogel was prepared in present work. *N*-octadecyl maleamic acid (ODMA) as polymerizable gelator can self-assemble in polymerizable solvent mixture of β -hydroxyethyl methacrylate, methylacrylic acid and polyethylene glycol dimethacrylates-200 in the presence of 3-cholesterylloxycarbonylbonylpropanoic acid (COPA) as template, and ultimately turn them into organogels. The resultant organogels were subsequently polymerized by *in situ* UV irradiation. The molecularly-imprinting polymerized organogels were obtained after removal of the template through ethanol extracting. The images of polarized optical microscopy and field emission scanning electric microscopy of organogels indicated a number of branch-like crystallites which consisted of ODMA aggregates formed, which played an important role for the formation of stable imprinting cavities. The imprinted polymerized organogels exhibited higher adsorption efficiency (64%) for cholesterol. It was found that the adsorption capacity of the imprinted polymerized organogels depended on the contents of ODMA and COPA. For instance, the adsorption capacity increased from 15.7 mg/g to 22.9 mg/g with an increase of ODMA content from 1 wt% to 3 wt% in the matrix and increased from 16.8 mg/g to 22.2 mg/g with an increase of COPA content from 4 wt% to 7 wt%, respectively. However, the adsorption capacity decreased with further increase of ODMA and COPA contents mainly due to the high density of polymer network and interfering to the self-assembly of ODMA.

Keywords Polymerizable gelator, Imprinted polymerized organogels, Adsorption of cholesterol