

- [31] BADROS A, BURGER A M, PHILIP S, et al. Phase I study of vorinostat in combination with bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16): 5250-5257.
- [32] RAHMANI M, YU C, DAI Y, et al. Coadministration of the heat shock protein 90 antagonist 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin with suberoylanilide hydroxamic acid or sodium butyrate synergistically induces apoptosis in human leukemia cells [J]. Cancer Res, 2003, 63(23): 8420-8427.
- [33] FISKUS W, PRANPAT M, BALASIS M, et al. Cotreatment with vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) enhances activity of dasatinib (BMS-354825) against imatinib mesylate-sensitive or imatinib mesylate-resistant chronic myelogenous leukemia cells [J]. Cancer Res, 2006, 12(19): 5869-5878.
- [34] SONNEMANN J, DREYER L, HARTWIG M, et al. Histone deacetylase inhibitors induce cell death and enhance the apoptosis-inducing activity of TRAIL in Ewing's sarcoma cells [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2007, 133(11): 847-858.
- [35] RUNDALL B K, DENLINGER C E, JONES D R. Combined histone deacetylase and NF-kappaB inhibition sensitizes non-small cell lung cancer to cell death [J]. Surgery, 2004, 136(2): 416-425.
- [36] RUNDALL B K, DENLINGER C E, JONES D R. Suberoylanilide hydroxamic acid combined with gemcitabine enhances apoptosis in non-small cell lung cancer [J]. Surgery, 2005, 138(2): 360-367.
- [37] YU C, DASMAHAPATRA G, DENT P, et al. Synergistic interactions between MEK1/2 and histone deacetylase inhibitors in BCR/ABL+ human leukemia cells [J]. Leukemia, 2005, 19(9): 1579-1589.
- [38] NORO R, MIYANAGA A, MINEGISHI Y, et al. Histone deacetylase inhibitor enhances sensitivity of non-small-cell lung cancer cells to 5-FU/S-I via down-regulation of thymidylate synthase expression and up-regulation of p21(waf1/cip1) expression [J]. Cancer Sci, 2010, 101(6): 1424-1430.
- [39] ONG P S, WANG X Q, LIN H S, et al. Synergistic effects of suberoylanilide hydroxamic acid combined with cisplatin causing cell cycle arrest independent apoptosis in platinum-resistant ovarian cancer cells [J]. Int J Oncol, 2012, 40(5): 1705-1713.
- [40] CHERIYATH V, KUHN S M A, KALAYCIO M E, et al. Potentiation of apoptosis by histone deacetylase inhibitors and doxorubicin combination: cytoplasmic cathepsin B as a mediator of apoptosis in multiple myeloma [J]. British J Cancer, 2011, 104(6): 957-967.
- [41] SHIOZAWA K, NAKANISHI T, TAN M, et al. Preclinical studies of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) combined with cytosine arabinoside and etoposide for treatment of acute leukemias [J]. Cancer Res, 2009, 15(5): 1698-1707.

收稿日期: 2015-08-26

烷基咪唑类离子液体在分子印迹聚合物中的应用

肖忠华(重庆三峡医药高等专科学校, 重庆 404120)

摘要: 分子印迹聚合物是具有高选择性的仿生识别材料。以烷基类离子液体为单体、致孔剂或助溶剂合成分子印迹聚合物或制备分子印迹柱, 可缩短分子印迹时间, 降低分子印迹柱背压, 改善水溶性, 提高吸附容量、选择性、识别能力和分子印迹柱渗透性, 加快吸附平衡, 拓宽了其在药物分离分析中的应用范围。

关键词: 烷基咪唑类离子液体; 分子印迹聚合物; 应用

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2016)04-0513-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.030

Application of Alkylimidazolium-based Ionic Liquids on Molecularly Imprinted Polymers

XIAO Zhonghua(Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China)

ABSTRACT: Molecularly imprinted polymers are biomimetic recognition materials with higher selectivity. To synthesis molecularly imprinted polymers or molecularly imprinted column with alkylimidazolium-based ionic liquids as porogen, functional monomer or auxiliary solvent can shorten imprinting time, reduce back pressure of imprinted column, improve compatibility with water and adsorption capacities, selectivity, recognition and permeability of imprinted column, even fast kinetics of adsorption. That broaden application range of molecularly imprinted polymers in separation and analysis of the medicine.

KEY WORDS: alkylimidazolium-based ionic liquids; molecularly imprinted polymers(MIPs); application

作者简介: 肖忠华, 男, 硕士, 副教授

Tel: (023)58567077

E-mail: xiaozhonghua1010@126.com

分子印迹聚合物 (molecularly imprinted polymer, MIP)是由模板分子、功能单体、交联剂、引发剂及致孔剂等共聚而成,并与模板分子空间结构和位点完全匹配的聚合物;洗脱模板分子后可用于高选择性识别模板分子及其结构类似物。它既具有与生物抗体相媲美的高选择性识别能力,又具有良好的机械和化学稳定性,还可重复使用等优点^[1]。

离子液体是完全由结构不对称的有机阳离子和无机或有机阴离子组成的有机低温熔融盐,具有低蒸汽压、宽黏度范围、高导电性、高离子强度等特点^[2-3],其极性、溶解度、疏水性或亲水性等物理化学性质可通过基团修饰等进行调节^[4]。烷基咪唑类离子液体对水和空气具有良好的稳定性,已成为研究最为广泛、最深入的一类离子液体^[5]。以烷基咪唑类离子液体为功能单体、致孔剂和助溶剂制备合成的 MIP 广泛应用于农药残留测定^[6]、食品安全分析^[7]、体内药物分析^[8]、植物有效成分提取^[9]和手性药物分离^[10]等药物分离、分析中。笔者就近年来烷基咪唑类离子液体在 MIP 的应用进行归纳总结。

1 离子液体作为功能单体

模板分子与功能单体之间的相互作用强弱往往影响 MIP 的印迹效果。以完全由阴阳离子组成的离子液体为单体或共聚单体,一方面增强了单体与模板分子之间的静电作用力;另一方面,由于咪唑易被不同的烷基修饰,修饰在咪唑上的烷基、咪唑基与模板分子之间形成的氢键、 π - π 键相互作用和疏水作用力也得以增强,因而也减弱了水相中极性水分子静电作用力对 MIP 选择性识别的干扰和 MIP 对有机溶剂的记忆效应,从而使得聚合而成的 MIP 具有更高的选择性,更大的吸附容量和更快达到吸附平衡,更适合水相。

在 MIP 与咖啡因和茶碱的竞争吸附试验中发现:以溴化 1-(α -甲基丙烯酸)-3-甲基咪唑离子液体为单体,悬浮聚合法制备的咖啡因为模板分子的水溶性 MIP 的吸附容量和相对分离因子均为以甲基丙烯酸为单体制备的 MIP 的 2 倍;离子液体为单体制备的 MIP 在 20 min 内即达到了吸附平衡;而且对咖啡因的吸附容量在水、甲醇、乙腈、二氯甲烷 4 种溶剂中依次减少^[11],表明离子液体作为单体制备的咖啡因的 MIP 选择性高、水溶性更好,吸附容量增加,吸附平衡得以加快。Gao 等^[12]

以溴化 1-(三乙氧基硅)丙基-3-氨基咪唑离子液体为单体,溶胶凝胶技术表面聚合法制备的以双酚 A 为伪模板的 MIP,在双酚 A 为 100 mg·L⁻¹ 时,5 min 内达到了饱和吸附容量的 75%,60 min 内即达到了吸附平衡;与同等条件下制备的 NIP 相比较,MIP 不仅在每个测试浓度下对模板的吸附量均高于 NIP,而且在双酚 A 为 200 mg·L⁻¹ 时,MIP 吸附容量达到了 NIP 的 2 倍。通常情况下,本体聚合法制备的 MIP 达到吸附平衡较慢,而 Guo 等^[13]以氯化 1-乙基-3-丁基咪唑离子液体为单体,本体聚合法制备合成的绿黄隆为模板的 MIP 在 5 min 内即达到了吸附平衡。与甲基丙烯酸、4-乙基吡啶为单体合成的 MIP 粒径在 0.5~1.0 μ m 之间相比较,Zhao 等^[14]以溴化 1-(α -甲基丙烯酸)-3-甲基咪唑离子液体为功能单体,自由基聚合法合成的 MIP 粒径仅为 0.2 μ m,MIP 微粒大小更整齐一致,揭示烷基咪唑类离子液体为单体合成的 MIP 具有更大的表面积。

以甲基丙烯酸为单体的 MIP 常用于固相萃取分离酚酸,Bi 等^[15]以溴化 1-烯丙基-3-乙基咪唑和甲基丙烯酸为共聚单体热引发聚合法制备以酚酸为模板的 MIP,当二者之比分别为 3:0,2:1,1:2,0:3 时,对酚酸的吸附容量依次减小,表明离子液体为单体或提高其在共聚单体中的比例可增加制备的 MIP 的吸附容量;Bi 还比较了溴化 1-烯丙基-3-乙基咪唑、氯化 1-烯丙基-3-丁基咪唑、氯化 1-烯丙基-3-己基咪唑、氯化 1-烯丙基-3-辛基咪唑分别为单体制备的 MIP 吸附容量情况,结果表明随着咪唑环上烷基链增长而吸附容量降低。Fan 等^[16]以沉淀聚合法制备辛弗林为模板的 MIP 时,发现溴化 1-乙基-3-羧丁基咪唑为单体的 MIP 吸附容量比以溴化 1-乙基-3-羧甲基咪唑、溴化 1-乙基-3-羧乙基咪唑、溴、溴化 1-乙基-3-羧戊基咪唑为单体都大,烷基链长短对吸附容量大小影响规律并不明显。这些试验表明,在以咪唑环 1 位修饰不同的基团的烷基类咪唑离子液体为单体时,烷基链长短、烷基种类可能对分子印迹效果都有不同程度的影响,应在实际试验过程中总结其规律。

2 离子液体作为助溶剂和致孔剂

烷基咪唑类离子液体可通过静电作用、离子交换作用等促使模板与单体之间产生更多、更稳定的结合位点,从而改善分子印迹效果;加速聚

合过程,从而缩短聚合时间;降低 MIP 收缩和膨胀系数,从而提高 MIP 稳定性,因而常作为制备 MIP 的助溶剂和致孔剂来提高 MIP 的选择性识别能力、增加吸附容量和加快吸附平衡^[17]。Yan 等^[18]以溴化 1-烯丙基-3-甲基咪唑为助溶剂和致孔剂,沉淀聚合法合成的 α -氯-二氯二本三氯乙烷为模板的 MIP,在静态吸附试验中最大吸附浓度和动态吸附试验最大浓度均比没有以离子液体为助溶剂时合成的 MIP 大。Xu 等^[19]以 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐为助溶剂本体聚合法合成的敌敌畏为模板的 MIP 的吸附容量是没有以离子液体为助溶剂时的 1.1 倍。Tian 等^[20]以 9,10-菲二酮为模板(与丹参酮 I、丹参酮 II、隐丹参酮结构相近)、离子液体和预先制备的未添加模板的聚合物一起回流,获得离子液体修饰的 MIP,结果表明,修饰后的 MIP 表面积更大,选择性更高,吸附容量更多;并且,氯化 1-咪唑乙酸、氯化 1-(2-氰基)-2-甲基咪唑、氯化 1-(3-氨基丙基)-咪唑、氯化 1-甲基咪唑修饰的 MIP 吸附容量依次减弱,这可能与离子液体中咪唑上修饰的不同基团与模板分子之间作用力强弱有关:羧基与模板分子能形成很强的氢键,氨基和氰基虽然可与模板分子形成疏水作用力、氢键和偶极-偶极作用,但是较长的碳链阻碍了咪唑基与模板分子之间的 π - π 键形成,而甲基咪唑与模板之间仅有很弱的 π - π 键合疏水作用力。

作为助溶剂和致孔剂的烷基咪唑类离子液体在改善 MIP 整体柱渗透性和降低 MIP 整体柱背压方面表现优异。与癸醇和十二烷醇混合溶剂作为致孔剂和助溶剂相比较, Sun 等^[21]以 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐为致孔剂和助溶剂制备的诺氟沙星为模板的分子印迹整体柱,具有更大更一致的孔;相对于非印迹整体柱,模板分子的柱保留时间更长,模板分子色谱峰更拖尾,表明以离子液体为致孔剂和助溶剂既改善了分子印迹整体柱渗透性又获得了更高的模板分子选择性。而在以二甲亚砜和 1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐为致孔剂和助溶剂制备的以卡洛芬为模板的热响应智能分子整体柱的试验表明,在离子液体比例低于 44%时,随着二甲亚砜增加,印迹整体柱对模板分离的容量因子和印迹因子随之下降,在离子液体比例为 44%时印迹因子达到最大,同时由于减少了二甲亚砜的使用量,印迹整体柱背压大大降低^[22]。

断裂转移试剂 2-苯基-2-丙基并二硫在四氢呋喃中溶解度较好, Ban 等^[23]以四氢呋喃-二甲亚砜-1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸盐 3 种混合溶剂作为致孔剂和助溶剂合成的卡洛芬为模板的分子印迹整体柱不仅具有较好的柱渗透性,在 200 s 内即将卡洛芬与其结构类似物质分离,而且,其理论板数还达到 12 070,不过其印迹因子并不高。为提高印迹因子,在单体中引入金属离子,增加模板分子与单体、单体与金属离子、金属离子与模板分子之间的作用力,从而形成以金属离子为中心分子印迹整体柱。金属配位作用具有方向性、强度高和结合快速、可逆等特点,在 MIP 制备中引入可产生配位作用的金属离子来提高分子印迹效果也是当前 MIP 应用研究中的一个热点^[24],而离子液体作为助溶剂和致孔剂,有效解决了金属离子在非极性体系中的低溶解度, Zhong 等^[25]以没食子甲酸酯为模板,4-乙烯基吡啶、乙烯基甘油二甲丙烯酸和醋酸钴为单体,二甲亚砜、四氢呋喃、1-丁基-3-甲基咪唑四氟硼酸为三重致孔剂和助溶剂制备的分子印迹整体柱,试验表明:离子液体比例低于 63.2%,几乎没有印迹效果;高于 63.2%时,吸附因子和印迹因子均随着比例提高而增加;随之增加的吸附因子和印迹因子则会导致峰拖尾和模板分子的长时间保留,不利于分离。硅胶基质分子印迹整体柱机械稳定性和溶剂耐受性强,但却因为制备过程使用高温,导致分子印迹整体柱印迹效果较差。He 等^[26]通过两步法在预先制备好的硅胶整体柱多孔硅表面,以 1-丁基-3-甲基咪唑六氟磷酸盐、乙腈、甲苯为混合致孔剂和助溶剂制备成以磺胺基嘧啶为模板的分子印迹膜整体柱,结果分子印迹柱渗透性和稳定性得以大幅度提高。

3 结语

烷基类离子液体作为功能单体、致孔剂和助溶剂应用于分子聚合物,缩短了聚合时间,提高了 MIP 水溶性、吸附容量、选择性、识别能力,加快达到吸附平衡,降低分子印迹柱背压以及提高分子印迹柱渗透性,有效克服了传统 MIP 和分子印迹整体柱自身的不足,拓宽了 MIP 在药物分离分析中的应用范围。然而,烷基类离子液体在分子聚合物的应用研究仍然处于起步阶段,以烷基咪唑类离子液体作为功能单体、共聚单体、助

溶剂和致孔剂制备 MIP 的规律有待更深入、更广泛的探索。我们相信,随着烷基类离子液体在 MIP 中的应用研究的深入,基于 MIP 的烷基类离子液体在药物分离分析中将会越来越广泛。

REFERENCES

- [1] ALEXANDER C, ANDERSSON H S, ANDERSSON L I, et al. Molecular imprinting science and technology: a survey of the literature for the years up to and including 2003 [J]. *J Mol Recognit*, 2006, 19(2): 106-180.
- [2] BERTHOD A, RUIZ-ANGEL M J, CARDA-BROCH S. Ionic liquids in separation techniques [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1184(1/2): 6-18.
- [3] SHAMSI S A, DANIELSON N D. Utility of ionic liquids in analytical separations [J]. *J Sep Sci*, 2007, 30(11): 1729-1750.
- [4] OCHDZAN-SIODTAK W, DZIUBEK K, SIODAK D. Densities and viscosities of imidazolium and pyridinium chloroaluminate ionic liquids [J]. *J Mol Liq*, 2013, 177(1): 85-93.
- [5] ZHANG D D, TAN T, LIU E H, et al. Application of ionic liquids on extraction, separation and analysis of traditional Chinese medicines [J]. *J China Pharm Univ(中国药科大学学报)*, 2013, 44(4): 380-384.
- [6] YAN H Y, SUN N, HAN Y H, et al. Ionic liquid-mediated molecularly imprinted solid-phase extraction coupled with gas chromatography-electron capture detector for rapid screening of dicofol in vegetables [J]. *J Chromatogr A*, 2013(1307): 21-26.
- [7] XU Z X, ZHOU J, ZHAO D Y, et al. Determination of trace para red residues in foods through on-line molecularly imprinted solid phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography [J]. *J Food Sci*, 2010, 75(1): c49-c54.
- [8] YAN H Y, LIU S T, GAO M M, et al. Ionic liquids modified dummy molecularly imprinted microspheres as solid phase extraction materials for the determination of clenbuterol and clorprenaline in urine [J]. *J Chromatogr A*, 2013(1294): 10-16.
- [9] FAN J P, LI L, TIAN Z Y, et al. A novel free-standing flexible molecularly imprinted membrane for selective separation of synephrine in methanol-water media [J]. *J Membrane Sci*, 2014, 467(19): 13-22.
- [10] BAI L H, CHEN X X, HUANG Y P, et al. Chiral separation of racemic mandelic acids by use of an ionic liquid-mediated imprinted monolith with a metal ion as self-assembly pivot [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(27): 8935-8943.
- [11] LUO X B, DONG R Z, LUO S L, et al. Preparation of water-compatible molecularly imprinted polymers for caffeine with a novel ionic liquid as a functional monomer [J]. *J Appl Polym Sci*, 2013, 127(4): 2884-2890.
- [12] GAO X Y, PAN M F, FANG G Z, et al. An ionic liquid modified dummy molecularly imprinted polymer as a solid-phase extraction material for the simultaneous determination of nine organochlorine pesticides in environmental and food samples [J]. *Anal Methods*, 2013, 5(21): 6128-6134.
- [13] GUO L, DENG Q L, FANG G Z, et al. Preparation and evaluation of molecularly imprinted ionic liquids polymer as sorbent for on-line solid-phase extraction of chlorsulfuron in environmental water samples [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218(52): 6271-6277.
- [14] ZHAO L J, ZHAO F Q, ZENG B Z. Preparation and application of sunset yellow imprinted ionic liquid polymer-ionic liquid functionalized graphene composite film coated glassy carbon electrodes [J]. *Electrochimica Acta*, 2014, 115(1): 247-254.
- [15] BI W T, TIAN M L, ROW K H. Separation of phenolic acids from natural plant extracts using molecularly imprinted anion-exchange polymer confined ionic liquids [J]. *J Chromatogr A*, 2012(1232): 37-42.
- [16] FAN J P, TIAN Z Y, TONG S, et al. A novel molecularly imprinted polymer of the specific ionic liquid monomer for selective separation of synephrine from methanol-water media [J]. *Food Chem*, 2013, 141(4): 3578-3585.
- [17] BOOKER K, BOWYER M C, HOLDSWORTH C I, et al. Efficient preparation and improved sensitivity of molecularly imprinted polymers using room temperature ionic liquids [J]. *Chem Commun*, 2006, 16(16): 1730-1732.
- [18] YAN H Y, YANG C, SUN Y Y, et al. Ionic liquid molecularly imprinted polymers for application in pipette-tip solid-phase extraction coupled with gas chromatography for rapid screening of dicofol in celery [J]. *J Chromatogr A*, 2014(1361): 53-59.
- [19] XU Z X, FANG G Z, WANG S. Molecularly imprinted solid phase extraction coupled to high-performance liquid chromatography for determination of trace dichlorvos residues in vegetables [J]. *Food Chem*, 2010, 119(2): 845-850.
- [20] TIAN M L, BI W T, ROW K H. Molecular imprinting in ionic liquid-modified porous polymer for recognitive separation of three tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 399(7): 2495-2502.
- [21] SUN X L, HE J, CAI G R, et al. Room temperature ionic liquid-mediated molecularly imprinted polymer monolith for the selective recognition of quinolones in pork samples [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(23/24): 3786-3793.
- [22] SUN X, ZHAO C Y, WANG X H, et al. Thermoresponsive ketoprofen-imprinted monolith prepared in ionic liquid [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(22): 5359-5367.
- [23] BAN L, HAN X, WANG X H, et al. Carprofen-imprinted monolith prepared by reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization in room temperature ionic liquids [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(26): 8597-8605.
- [24] JIA B X, GU Z L, LI Y Q, et al. Preparation of quercetin-Al(III) complex molecularly imprinted polymer and its binding characteristics [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2014, 31(1): 17-22.
- [25] ZHONG D D, HUANG Y P, XIN X L, et al. Preparation of metallic pivot-based imprinted monolith for polar template [J]. *J Chromatogr B*, 2013(934): 109-116.
- [26] HE J X, FANG G Z, YAO Y C, et al. Preparation and characterization of molecularly imprinted silica monolith for screening sulfamethazine [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(20): 3263-3271.

收稿日期: 2015-09-10