

文章编号: 1674-8085(2017)01-0029-05

单 L-苯丙氨酸衍生物对乙醇/水混合溶剂的凝胶化研究

*冯桂龙^{1,2}, 钟路平^{1,2}, 刘小兵^{1,2}, 李巍³

(1.井冈山大学化学化工学院, 江西, 吉安 343009; 2.井冈山大学应用化学研究所, 江西, 吉安 343009;
3.襄阳岩翔化工有限公司, 湖北, 襄阳 441002)

摘要: 考察了单 L-苯丙氨酸衍生物——L-3-[(3-硬脂胺酰基)-3-苯基-丙酰基]丁酸 (SPAB) 在乙醇/水混合溶剂中的凝胶行为, 结果表明 SPAB 在乙醇/水的体积比从 9:1 到 2:3 的乙醇/水混合溶剂中能形成稳定的、热可逆的超分子凝胶。而在乙醇/水 (V/V=1) 溶液中的最低凝胶化浓度 (MGC) 低至 1.2 mg/mL。凝胶的相转变温度 (T_{GS}) 随凝胶因子浓度增加而升高。扫描电镜 (SEM) 观察到 SPAB 在乙醇/水混合溶剂中形成了相互交联的带状纤维聚集体。红外光谱 (FTIR) 结果表明 SPAB 分子中酰胺基团间的氢键、烷基的疏水作用以及水与 SPAB 分子中的羧基间的氢键是分子自组装的主要驱动力。

关键词: 凝胶因子; 超分子凝胶; L-苯丙氨酸衍生物; 自组装

中图分类号: O621.736

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1674-8085.2017.01.006

GELATION OF ETHANOL/WATER MIXTURES FORMED BY SINGLE L-PHENYLALANINE-BASED MOLECULE

* FENG Gui-long^{1,2}, ZHONG Lu-ping^{1,2}, LIU Xiao-bing^{1,2}, LI Wei³

(1. School of Chemistry and Chemical engineering, Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi 343009, China;
2. Institute of Applied Chemistry, Jinggangshan University, Ji'an, Jiangxi 343009, China;
3. Yanxiang Chemical Co., Ltd, Xiangyang, Hubei 441002, China)

Abstract: The assembly behavior of the prepared gelator, single L-phenylalanine-based molecules 3-[[2-(stearoylamino)-3-phenyl-propanoyl] amino] butyrate (SPAB), in ethanol/water mixed solvents was investigated in detail. The results indicated that a stable and thermoreversible supramolecular gel was obtained in ethanol/water mixtures with volume ratio between 9:1 and 2:3 when cooled to the room temperature. The minimum gelation concentration (MGC) of SPAB in ethanol/water (V/V=1) mixtures was 1.2 mg/mL and the gel-to-solution phase-transition temperatures (T_{GS}) of gel increased with the enhancing of gelator concentration. The gels were characterized by FTIR and scanning electron microscope (SEM). The result of SEM shows that the aggregates of SPAB exhibit an interconnected network of intertwined ribbonlike. FTIR measurement suggested that the intermolecular hydrogen bonding between the amide groups, the intermolecular hydrogen bonding between the water and carboxyl group of SPAB, and the hydrophobic interaction of the alkyl chains were the main driving force for the self-assembly of the SPAB.

Key words: gelator; supramolecular gel; L-phenylalanine derivative; self-assembly

收稿日期: 2016-12-01; 修改日期: 2016-12-26

基金项目: 江西省教育厅科技计划项目(GJJ12473); 湖北省襄阳市研究与开发项目(襄科计【2015】4号)

作者简介: *冯桂龙(1969-), 男, 湖北潜江人, 副教授, 博士, 主要从事超分子化学及凝胶的研究(E-mail: guilongfeng@163.com);

钟路平(1964-), 男, 江西吉安人, 副教授, 硕士, 主要从事有机化学研究(E-mail: zlp636@163.com);

刘小兵(1977-), 男, 江西吉水人, 讲师, 博士, 主要从事药物化学研究(E-mail: liuxiaobing805@163.com);

李巍(1970-), 男, 湖北襄阳人, 工程师, 主要从事精细化工产品的研发与生产(E-mail: lw4567g@163.com).

由低分子水凝胶因子 (low molecular mass hydrogelators, LMHG, 分子量通常 <1000) 在水或水溶液中通过自组装形成的超分子水凝胶已引起人们的广泛关注^[1-3]。与传统的主要依靠化学交联的聚合物水凝胶不同, 超分子水凝胶是LMHG通过氢键、 π - π 堆积、疏水作用、范德华力和电子转移作用等分子间弱相互作用自组装成纤维状、带状或球状等结构构成的三维网络结构, 此种网络结构经由毛细作用和表面张力使溶剂失去流动性, 从而形成凝胶^[4]。维系这类凝胶的胶凝剂分子之间的弱相互作用决定了这类凝胶具有一般化学凝胶所没有的热可逆性和对外部环境变化的敏感性。这些独特的性质使其在无机微纳米材料的模板合成、传感器、凝胶电解质、药物控制释放等方面呈现出很大的应用潜力^[1-3]。

在众多已合成的LMHG中, 因其来源方便, 制备简单, 且产物具有优良的生物相容性, 以天然氨基酸为基本骨架的氨基酸衍生物和短肽类水凝胶因子成为超分子凝胶领域的新研究热点^[5-6]。虽然与二肽、三肽等短肽类相比, 单氨基酸衍生物类水凝胶因子相对较少, 但研究者也合成了一些分子中只含有单个苯丙氨酸的单氨基酸衍生物类水凝胶因子。Roy^[7]等人发现N-Fmoc保护的苯丙氨酸能在低浓度下使水凝胶, 该水凝胶可用于制备银纳米束。Nilsson及其合作者^[8]也研究了Fmoc保护基连接的环取代苯丙氨酸衍生物的自组装和凝胶行为。Nanda等人^[9]合成并研究了带有苣基的苯丙氨酸衍生物的水凝胶性能, 他们发现该衍生物能使pH为7.46~14范围内的水溶液形成水凝胶, 更为有趣的是, 用pH为7.46磷酸盐缓冲溶液得到的水凝胶具有触变性。所有这些含有单个苯丙氨酸的水凝胶因子的结构中, 在其氨基酸的N端上均含有芳香环, 因而分子自组装时除了利用苯基(氨基酸残基)的疏水性和 π - π 堆积作用的同时外, 还需要N端基上芳香环的 π - π 堆积作用才能实现水或水溶液的凝胶化。文献报道的不含有大芳香环的水凝胶因子仍然少见^[10]。

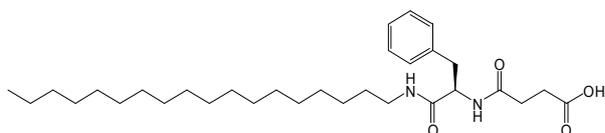


图 1 凝胶因子SPAB的分子结构图

Fig.1 Molecular structure of gelator SPAB

我们^[11]已设计并合成了一种 L-苯丙氨酸衍生物——L-3-[(3-硬脂胺酰基)-3-苯基-丙酰基]丁酸 (SPAB) (分子结构如图 1 所示), 研究其对多种常见溶剂的胶凝作用, 发现它在很低的浓度下就能使许多溶剂形成热可逆超分子有机凝胶。进一步研究发现, 该衍生物能使不同乙醇浓度的水溶液凝胶化, 所制备的水凝胶可通过加热-冷却实现多次重复凝胶-溶胶互变, 是一种热可逆超分子凝胶。本研究通过场发射扫描电镜(FE-SEM)、红外光谱 (FT-IR) 等手段对其在乙醇水溶液中的自组装行为进行了研究, 揭示了其氢键和范德华力相互作用在凝胶中的重要作用, 为拓宽其应用领域提供理论依据。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

凝胶因子SPAB 按文献 [11] 方法制备。常用溶剂和其他试剂均购自国药集团上海化学试剂公司, 所有试剂均未经过进一步纯化。

Equinox 55型傅里叶变换红外光谱仪 (德国Brucher公司), KBr压片; 熔点在XT-4显微熔点仪 (北京泰克仪器公司) 上测定。Mercury VX-300 型核磁共振仪 (美国Varian 公司); PE2400 II 型元素分析仪。JEOL FE-SEM 6700F高分辨扫描电镜(日本电子株式会社)。

1.2 凝胶化试验和最低凝胶化浓度

适量 SPAB 样品与1 mL溶剂置于具塞玻璃瓶中, 密封, 加热使固体溶解, 室温静置自然冷却。将冷却后的玻璃瓶倒置, 观察溶液是否流动, 如果溶液不流动, 说明溶液在冷却过程中形成凝胶, 不透明则记为OG; 如果冷却至室温仍为溶液记为S; 冷却过程中析出沉淀或晶体记为P; 加热过程中固体不溶解记为I。稀释法确定最低凝胶化浓度 (MGC)。

1.3 凝胶-溶胶相转变温度(TGS) 的测定^[12]

在试管 ($\Phi 12.0$ mm) 中制备一系列不同浓度的有机凝胶, 待凝胶形成稳定后, 将装有凝胶的试管放入水浴中, 再将水浴以 $2\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度升温, 观察试管中凝胶的流动情况, 当升高到一定温度时, 将试管倾斜, 凝胶不能支撑自身的重量而恰好可以流动时, 相应的温度即为 T_{GS} , 每次试验重复

3次, 取平均值。

1.4 结构测定

以扫描电子显微镜(SEM) 法观察凝胶的形貌, 加速电压为15 kV, 扫描电流为10 mA。取少量凝胶样品先经自然干燥, 并在真空烘箱中抽干48 h后喷金进行SEM测定。固态 SPAB 及干凝胶样品的FTIR光谱经 KBr 压片法测定。

2 结果与讨论

2.1 SPAB 对不同体积比乙醇水溶液的凝胶化行为

以前的研究表明, 化合物 SPAB 是多种有机溶剂的优良凝胶因子。它不仅可以使四氯化碳、环己烷、苯、甲苯、二甲苯、乙苯等低极性溶剂凝胶化, 形成透明的、热可逆的超分子有机凝胶, 而且还能选择性地凝胶水、油两相体系中的油相^[11]。考虑到 SPAB 可溶于乙醇而不溶于水的性质, 我们研究了乙醇与水的体积比对 SPAB 的凝胶行为的影响, 其结果如表 1 所示。

表 1 不同乙醇与水的体积比对 SPAB 的凝胶行为的影响
Table 1 Gelation behavior of SPAB in mixtures of ethanol and water with different volume ratios

Ethanol-water(V:V)	状态	MGC(mg/mL)	T _{GS} (°C)
10:0	S	-	-
9:1	OG	23.4	29
4:1	OG	9.2	30
7:3	OG	6.2	29
3:2	OG	4.6	30
1:1	OG	1.2	28
2:3	OG	2.0	29
3:7	PG ^[a]	-	-
1:4	I	-	-
1:9	I	-	-
0:10	I	-	-

^[a]PG: 部分凝胶或半凝胶。

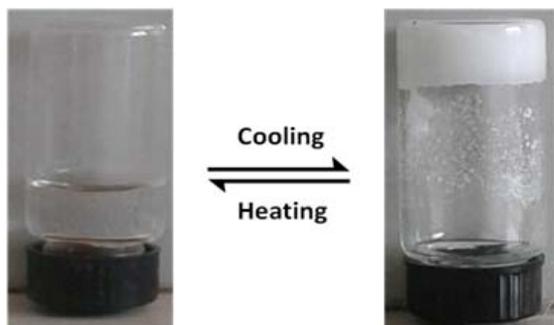


图 2 乙醇水溶液(V_E:V_W=1:1)凝胶照片

Fig.2 Illustration of the gelation of ethanol/water mixtures (V/V=1) in the presence of SPAB

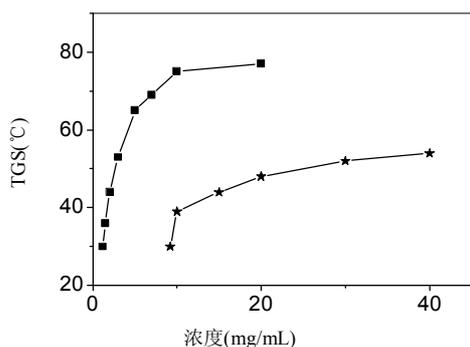
从表 1 可见, SPAB 的凝胶行为随乙醇/水的体

积比不同而不同。当乙醇/水的体积比从 9:1 到 2:3 时, 一定量的 SPAB 可溶解于这些热乙醇水溶液中, 一旦降至室温, 溶液中首先出现纤维状的聚集体, 随后聚集体数增多, 使整个体系成为不透明的白色凝胶。所形成的凝胶加热完全溶解, 冷却至室温下静置又恢复成凝胶状态, 这种行为可多次重复, 是一种典型的具有热可逆性的超分子水凝胶(如图 2)。随着水量的增加, 如乙醇/水体积比为 3:7 时, 已不能完全溶解 SPAB, 此时的热溶液冷至室温静置后只能得到半凝胶。而进一步增大水量, 乙醇/水体积比低至 1:4 以下, 即使将溶液加热到沸腾, SPAB 也不能溶解。

凝胶因子的凝胶能力可用它凝胶溶剂所需的最小浓度(MGC)表示。表 1 也列出了 SPAB 在不同含量的乙醇水溶液中的 MGC 值。从表 1 可以看到, SPAB 在乙醇水溶液中的 MGC 值也随乙醇/水的体积比不同而不同。总体而言, 从乙醇与水的体积比从 9 降至 1, CMC 值随水体积的增加而逐步降低, 直至等体积比的乙醇/水溶液的 CMC 达到最低, 为 1.2 mg/mL。经过计算, 此体系中一分子的 SPAB 可以固定约 15684 个水与乙醇的混合溶剂分子。再进一步增大水的比例至体积比为乙醇/水=2/3 时, CMC 略增至 2.0 mg/mL。这些结果表明, SPAB 对等体积比乙醇水溶液具有最佳的凝胶能力。这可能是由于 SPAB 在等体积比的乙醇/水溶液中具有最好的溶解-沉淀平衡^[13]。

2.2 凝胶的热稳定性

一般来说, 小分子凝胶因子形成的凝胶具有特征的相转变温度(T_{GS}), 它反映了凝胶的热稳定性与凝胶因子浓度的关联性。图 3 给出了乙醇/水体积比为 4:1 及等体积比的乙醇/水体系所形成凝胶的 T_{GS} 与凝胶因子浓度的关系曲线。从图 3 可以看出, 所有凝胶的 T_{GS} 明显随凝胶因子浓度增加而增加, 这是由于凝胶因子浓度越高, 超分子网络越强, 因而表现出由氢键和范德华力等非共价力形成的物理凝胶的典型特征。当浓度达到一定程度后, T_{GS} 几乎不变, 说明在这个阶段凝胶形成的网络已稳定^[14]。相比较而言, 相同 SPAB 浓度下, 等体积比乙醇/水溶液所形成凝胶的 T_{GS} 明显高于乙醇/水体积比为 4:1 体系中所成凝胶的 T_{GS}, 表明 SPAB 在 50% 乙醇/水溶液中所形成凝胶的热稳定性更高。



■: ethanol/water (V/V=1) gel; ★: ethanol/water (V/V=4) gel

图 3 凝胶因子 SPAB 的浓度与 TGS 关系图

Fig.3 The relation graphs of TGS and concentration of SPAB

2.3 凝胶的形貌

为了了解有机凝胶中凝胶因子分子的聚集结构,通过场发射扫描电镜(FE-SEM)考察了凝胶因子分子在乙醇/水溶液体系中干凝胶的微观形貌。图4给出了SPAB在乙醇/水(V/V=1)混合溶剂的干凝胶中不同放大倍数的SEM图片。

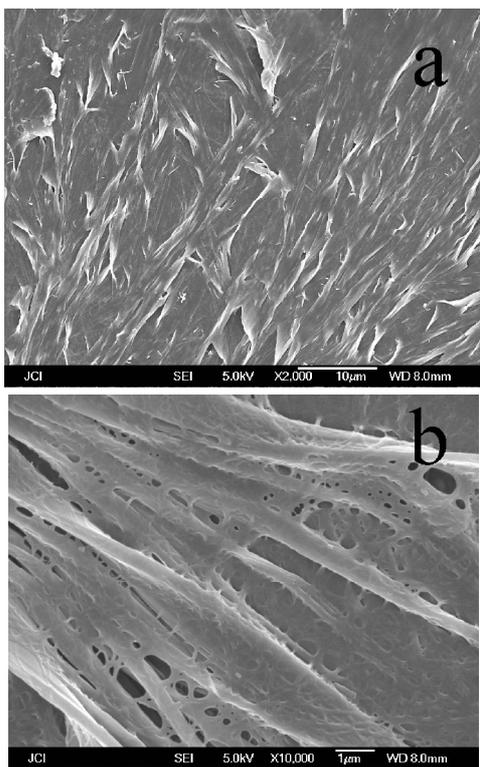


图4 凝胶因子 SPAB 在乙醇/水混合溶剂(V/V=1)中形成干凝胶的SEM照片((a)×2000, (b)×10000)

Fig.4 SEM images of xerogels formed from ethanol/water (V/V=1) mixtures containing 10 mg/mL SPAB

从图4a可以看出,与其在四氯化碳、乙腈等纯溶剂中一样^[11],凝胶因子SPAB在乙醇/水(V/V=1)混合溶剂中通过自组装形成了由带状纤维所构成的三维结构聚集体。图4b是图4a的放大

图,更清楚地表明这些三维网状结构由多条细小的纤维结构缠绕在一起而形成的,这些纤维长度达到几十个微米,直径0.5~1 μm之间。SEM照片解释了凝胶因子通过分子间相互作用形成纤维聚集体,当纤维结构生长到足够长度并且发生缠结,溶剂就会被“锁定”在三维网络结构中不能自由流动,发生凝胶化现象^[6]。

2.4 凝胶的FTIR研究

FTIR常用于研究凝胶的形成机理,并提供形成氢键的相关信息。因此,我们记录了乙醇溶液所得固体凝胶因子和测定了SPAB/乙醇-水溶液(V/V=1)干凝胶的FTIR谱图(图5)。正如图5所示,SPAB固体的FTIR图(a)可看到3299 cm⁻¹处酰胺N-H不对称伸缩振动,1645 cm⁻¹处的酰胺I带和1541 cm⁻¹处的酰胺II带三个特征峰,这些峰均来自于氢键型酰胺基团。说明从乙醇溶液中所得到固体的NH间存在很强的氢键作用^[15]。而在SPAB/乙醇/水混合溶剂干凝胶中,这三个特征峰分别为3295 cm⁻¹,1644 cm⁻¹和1541 cm⁻¹,与固体的波带基本相同,说明在凝胶体系中,C=O和N—H有确实参与了氢键形成。进一步观察图5(a, b)还会发现,SPAB在固体和乙醇/水混合溶剂的凝胶中归属于羧基C=O的伸缩振动峰存在明显不同。固体中C=O伸缩振动峰出现在1701 cm⁻¹,这是羧基二聚体形成的明显证据,表明固体中分子间羧基形成了氢键^[16]。而在凝胶中红移至1717 cm⁻¹,表现出游离羧基所具有的特征峰,这可能是由于水分子与羧基间的氢键作用强于SPAB分子间羧基的作用所致。这些结果说明在乙醇-水混合溶剂中,SPAB分子的酰胺间氢键作用以及水分子与羧基间的氢键作用是有机凝胶形成的重要驱动力。

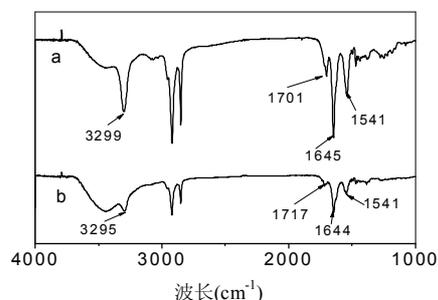


图5 SPAB固体(a)和乙醇-水溶液(V/V=1)干凝胶(b)的FTIR图谱

Fig.5 FTIR spectra of solid SPAB from ethanol (a) and xerogel obtained from ethanol/H₂O (V/V=1) (b)

另外,SPAB在氯仿溶液中亚甲基的反对称

(vasC-H) 和对称伸缩振动峰 (vsC-H) 分别出现在 2926 cm^{-1} 和 2854 cm^{-1} 处^[11]。而在乙醇/水混合溶剂的凝胶中, 这两个峰向低波数位移, 分别迁移至 2920 cm^{-1} (vasC-H) 和 2850 cm^{-1} (vsC-H), 这表明烷基链间因范德华力作用形成聚集结构, 其流动性降低^[17]。因而, **SPAB** 分子中烷基的疏水作用在凝胶的形成过程中也起着重要作用。

3 结论

总之, 单 L-苯丙氨酸衍生物 L-3-[(3-硬脂酰胺基)-3-苯基-丙酰基]丁酸 (**SPAB**) 可溶于乙醇而不溶于水, 但它在乙醇/水混合溶剂中的凝胶化行为随着混合溶剂中水含量的不同而不同, 它能使含有 10%~60% 水量的乙醇/水混合溶剂中能形成稳定的、热可逆的超分子凝胶。它对 50% 乙醇/水溶液的凝胶能力最强, 其最低凝胶化浓度只有 1.2 mg/mL 。扫描电镜观察到 **SPAB** 在乙醇/水混合溶剂中形成了相互交联的带状纤维聚集体。红外光谱结果揭示了 **SPAB** 分子中酰胺基团间的氢键、烷基间的范德华力以及水与 **SPAB** 分子中的羧基间的氢键是分子自组装的主要驱动力。

参考文献:

- [1] de Loos M, Feringa B L, van Esch J H. Design and application of self-assembled low molecular weight hydrogels[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2005(17): 3615-3631.
- [2] van Esch J H. We Can Design Molecular Gelators, But do we understand them[J]. *Langmuir*, 2009, 25(15): 8392-8394.
- [3] 王毓江, 唐黎明, 于建. 基于低分子量凝胶因子的超分子水凝胶: 从结构到功能[J]. *化学进展*, 2009, 21(6): 1312-1324.
- [4] Yan N, Xu Z, Diehn K K, et al. Pyrenyl-linker-gluconogelators. Correlations of gel properties with gelator structures and characterization of solvent effects[J]. *Langmuir*, 2013, 29(2): 793-805.
- [5] Fichman G, Gazit E. Self-assembly of short peptides to form hydrogels: Design of building blocks, physical properties and technological applications[J]. *Acta Biomaterialia*, 2014, 10(4): 1671-1682.
- [6] Draper E R, McDonald T O, Adams D J. A low molecular weight hydrogel with unusual gel aging[J]. *Chem. Commun.*, 2015, 51(3): 6595-6597.
- [7] Roy S, Banerjee A. Amino acid based smart hydrogel: formation, characterization and fluorescence properties of silver nanoclusters within the hydrogel matrix[J]. *Soft Matter*, 2011, 7(11): 5300-5308.
- [8] Ryan D M, Anderson S B, Senguen F T, et al. Self-assembly and hydrogelation promoted by F₅-phenylalanine[J]. *Soft Matter*, 2010, 6(3): 475-479.
- [9] Nanda J, Biswas A, Banerjee A. Single amino acid based thixotropic hydrogel formation and pH-dependent morphological change of gel nanofibers[J]. *Soft Matter*, 2013, 9(16): 4198-4208.
- [10] Pospišil T, Hamzić L F, Ahmed L B, et al. Synthesis, characterization and in vitro biocompatibility assessment of a novel tripeptide hydrogelator as a promising scaffold for tissue engineering applications[J]. *Biomater. Sci.*, 2016, 4(10): 1412-1416.
- [11] Feng G L, Chen H H, Cai J H, et al. L-Phenylalanine based low-molecular-weight efficient organogelators and their selective gelation of oil from oil/water mixtures[J]. *Soft Materials*, 2014, 12(4): 403-410.
- [12] 冯桂龙, 洪亮. 一种 L-苯丙氨酸衍生物的合成及其凝胶化研究 [J]. *井冈山大学学报: 自然科学版*, 2010, 31(6): 35-39.
- [13] Luo X, Lin B, Liang Y. Self-assembled organogels formed by mono-chain L-alanine derivatives[J]. *Chem. Commun.*, 2001(17): 1556-1557.
- [14] Huang X T, Erech P, Raghavan S R, et al. Kinetics of 5 α -cholestan-3 β -yl N-(2-naphthyl)carbamate/*n*-alkane organogel formation and its influence on the fibrillar networks[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127(12): 4336-4344.
- [15] 冯桂龙, 易绣光, 邵俊泉. DPBA 在有机凝胶中的自组装行为研究[J]. *井冈山大学学报: 自然科学版*, 2014, 35(4): 35-39.
- [16] Motulsky A, Lafleur M, Couffin-Hoarau A C, et al. Characterization and biocompatibility of organogels based on lalanine for parenteral drug delivery implants[J]. *Biomaterials*, 2005, 26(31): 6242-6253.
- [17] Suzuki M, Sato T, Shirai H, et al. Powerful low-molecular-weight gelators based on L-valine and L-isoleucine with various terminal groups[J]. *New J. Chem.*, 2006, 30(8): 1184-1191.