

Bruker-ARX400MHz 核磁共振谱仪; Bruker-RFS100/ Vector22 红外光谱仪; GF254 薄层层析板。

实验中所用展开剂系统: $V_{\text{二氯甲烷}} : V_{\text{甲醇}} = 15 : 1$ (A); $V_{\text{石油醚(60~90)}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 1 : 3$ (B); $V_{\text{石油醚(60~90)}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 1 : 1$ (C)。

硫丙基三乙氧基硅烷(化学纯), 减压蒸馏, 收集 78 / 1.33kPa 馏分; 三聚乙二醇(分析纯), 减压蒸馏, 收集 137 / 0.93kPa 馏分; 三聚乙二醇单甲醚(分析纯, Aldrich), 减压蒸馏, 收集 121 / 1.33kPa 馏分; 溴代乙醛缩二乙二醇(化学纯), 减压蒸馏, 收集 60 / 2.13kPa 馏分; 对甲苯磺酰氯(化学纯, 进口分装), 经四氯化碳重结晶; 四氢呋喃(分析纯), 经钠-二苯甲酮无水处理; 其余试剂、溶剂均为分析纯, 经无水处理。

1.2 蛋白质偶联剂(3)的合成与表征

1.2.1 11-乙氧基-3,6,9,12-四氧杂-1-十四碳醇(1)的合成

参考并改进文献[6]的方法, 得到淡黄色油状液体, 产率 30%。 $R_f = 0.515$ (展开剂 A)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ : 1.22 (t, 6H, CH_3); 2.87 (s, 1H, OH); 3.74 ~ 3.53 (m, 18H, OCH_2); 4.64 (t, 1H, CH), 与文献[6]相符。

1.2.2 11-乙氧基-3,6,9,12-四氧杂十四碳对甲苯磺酸酯(2)的合成

参考并改进文献[7]的方法, 得到淡黄色油状液体, 产率 60%。 $R_f = 0.571$ (展开剂 B)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ : 1.23 (t, 6H, CH_3CH_2); 2.45 (s, 3H, ArCH_3); 3.70 ~ 3.52 (m, 18H, OCH_2); 4.62 (t, 1H, CH); 7.34 (d, 2H, ArH^1); 7.80 (d, 2H, ArH^2)。

1.2.3 γ -(12-乙氧基-4,7,10,13-四氧杂十四碳-1-硫杂)丙基三乙氧基硅烷(3)的合成

氩气保护下, 把 253mg (15mmol) 金属钠溶于 4mL 绝对无水甲醇中, 之后加入 2.98g (12.5mmol) 硫丙基三乙氧基硅烷, 电磁搅拌, 回流 1h。冷却至室温。于 50mL THF 中溶解 5.25g (12.5mmol) 化合物 2, 把该溶液加入反应液中, 电磁搅拌 48h。过滤, 滤液经旋转蒸发浓缩, 硅胶柱层析纯化分离(展开剂 C), 得到 1.82g 淡黄油状液体, 产率 30%。 $R_f = 0.470$ (展开剂 C)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.85 (t, 2H, SiCH_2); 1.20 ~ 1.28 (m, 15H, CH_3); 1.73 (q, 2H, SiCH_2CH_2); 2.60 (t, 2H, CH_2SCH_2); 2.75 (t, 2H, CH_2SCH_2); 3.75 ~ 3.53 (m, 24H, OCH_2); 4.62 (t, 1H, CH)。IR (液膜), cm^{-1} : 1110 (缩醛); 1125 (C—O—C); 1087, 1092 ($\text{SiOCH}_2\text{CH}_3$); 2856, 2932

(S—CH₂)。

1.3 蛋白质吸附抑制剂(5)的合成与表征

1.3.1 3,6,9-三氧杂癸碳对甲苯磺酸酯(4)的合成

合成方法及步骤同 1.2.2, 得到淡黄色油状液体, 产率 60%。 $R_f = 0.470$ (展开剂 B)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ : 2.45 (s, 3H, ArCH_3); 3.33 (s, 3H, OCH_3); 3.70 ~ 3.52 (m, 18H, OCH_2); 7.34 (d, 2H, ArH^1); 7.80 (d, 2H, ArH^2)。

1.3.2 γ -(4,7,10-三氧杂癸碳-1-硫杂)丙基三乙氧基硅烷(5)的合成

合成方法及步骤同 1.2.3, 得到淡黄色油状液体, 产率 40%。 $R_f = 0.470$ (展开剂 C)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), δ : 0.75 (t, 2H, SiCH_2); 1.24 (t, 9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSi}$); 1.70 (q, 2H, SiCH_2CH_2); 2.56 (t, 2H, CH_2SCH_2); 2.70 (t, 2H, CH_2SCH_2); 3.38 (s, 3H, OCH_3); 3.75 ~ 3.52 (m, 20H, OCH_2)。IR (液膜), cm^{-1} : 1085, 1090 ($\text{SiOCH}_2\text{CH}_3$); 1130 (C—O—C); 2827 (OCH_3); 2858, 2930 (S—CH₂)。

2 结果与讨论

2.1 钠用量对巯基转换成硫钠反应的影响

用钠和甲醇反应生成的甲醇钠将巯基转换为硫钠时, 若用和巯基等物质的量的钠反应, TLC 显示巯基转换不完全; 此时若延长巯基和甲醇钠的反应时间, 则有副产物出现, 直至硫钠的点完全消失。当用 1.2 倍巯基量的钠时, 回流 1h 后, TLC 显示原料硫丙基硅烷的点消失, 硫钠的点非常清晰明显, 此时没有其他化合物的点出现。因此, 将巯基转换为硫钠的反应, 以 $n_{\text{巯基}} : n_{\text{钠}} = 1 : 1.2$, 回流反应 1h 最佳。

2.2 微量水的存在对亲核取代反应的影响

作者在合成过程中发现, 微量水的存在对亲核取代反应的影响很大, 使反应几乎不能按目标方向进行, 难以得到产物。当反应体系中有微量水存在时, TLC 显示一条从点样点至溶剂前沿的直线, 得不到产物点。这表明, 水的存在导致了副反应的发生而抑制了正反应的进行, 使亲核取代反应失败。可能发生的副反应是对甲苯磺酸酯的水解以及硫丙基三乙氧基硅烷的水解缩聚。因此投料、转移和反应过程必须严格按照无水无氧条件来操作, 以防水汽渗入。

2.3 亲核取代反应温度和反应时间的影响

实验发现,反应温度影响正反应的发生,而反应时间影响正反应的反应程度。TLC 显示,若在回流温度进行反应,则副反应很快发生,正反应被抑制。若在室温进行反应,则 TLC 显示清晰的产物点和原料点,随着反应时间从 12h 延长至 48h,原料点逐渐变淡,产物点逐渐变浓;此后反应时间继续延长,原料点和产物点的相对浓度几乎不变。据此,以在室温下反应 48h 为宜。

3 结论

以巯丙基三乙氧基硅烷为起始原料,利用巯丙基的亲核取代反应合成了两种新型的硅烷偶联剂:-(12-乙氧基-4,7,10,13-四氧杂十四碳-1-硫杂)丙基三乙氧基硅烷及-(4,7,10-三氧杂癸碳-1-硫杂)丙基三乙氧基硅烷。前者适用于偶联蛋白质和蛋白质芯片片基,后者适用于抑制蛋白质在蛋白质芯片片基上的非特异吸附,两者同时使用,能改善蛋白质芯片的制作。具体应用正在研究中。

参考文献:

- [1]张春秀,梅茵,顾莹.制备蛋白质芯片的玻璃表面修饰方法比较[J].中华检验医学杂志,2003,26(4):219-221.
- [2]侯伟健,潘忠诚,何群,等.构建玻片蛋白质芯片的实验研究[J].中国医科大学学报,2003,32(2):100-102.
- [3]姜忠义,高蓉,许松伟,等.药物蛋白的聚乙二醇修饰

[J].中国药学杂志,2002,37(6):409-412.

- [4]毛益斌,张蓓蓓.单甲氧聚乙二醇化学修饰药物酶的研究进展[J].中国医药工业杂志,2003,34(5):250-255.
- [5]Seok-Won L,Paul E.L. Protein-resistant coatings for glass and metal oxide surfaces derived from oligo(ethylene glycol)-terminated alkyltrichlorosilanes [J]. *Biomaterials*, 1998, 19(18):1669-1675.
- [6]Lopez Aparicio F J,Zorrilla Benitez F,Santoyo Gonzalez E. Synthesis and properties of some *O*-(2,2-dialkoxyethyl) glycolaldehydes[J]. *Carbohydr. Res.*, 1983, 114(2):297-302.
- [7]Julian M D,Fang Zhihao,Milton J H. Proton NMR characterization of poly(ethylene glycols) and derivatives[J]. *Macromolecules*, 1990, 23(16):3742-3746.

Synthesis of surface modifiers for protein microarray ZENG Dong-dong^{*1}, ZHANG Dong-hai¹, CHEN Yurfa¹, JIN Gang² (1. Institute of Processing Engineering, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China; 2. Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China), *Huaxue Shiji*, 2005, 27(6), 349~351

Abstract: Two kinds of surface modifiers for protein microarray, protein coupling agent and protein nonspecific absorption inhibitor, were designed and synthesized. Started from mercaptopropyl triethoxy silane (MPTIS) and mono-substituted triethylene glycol (R—TEG—OH), these agents were prepared via S_N reactions, which were carried out under mild conditions.

Key words: protein microarray; surface modifier; silane coupling agent; synthesis

(上接第 335 页)

- steroid library using molecularly imprinted polymers [J]. *Anal. Commun.*, 1998, 35(1):9-11.
- [22] Zhong Ning, Byun H, Bittman R. Hydrophilic cholesterol-binding molecular imprinted polymers [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42(10):1839-1841.
 - [23] Kugimiya A, Matsui J, Abe H, et al. Synthesis of castasterone selective polymers prepared by molecular imprinting [J]. *Anal. Chim. Acta*, 1998, 365(1):75-83.
 - [24] Whitcombe M J, Rodriguez M E, Villar P, et al. A new method for the introduction of recognition site functionality into polymers prepared by molecular imprinting: Synthesis and characterization of polymeric receptors for cholesterol [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117(27):7105-7111.
 - [25] Flores A, Cunliffe D, Whitcombe M J, et al. Imprinted polymers prepared by aqueous suspension polymerization [J]. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2000, 77(8):1841-1850.
 - [26] Perez N, Whitcombe M J, Vulfson E N. Surface imprinting of

cholesterol on submicrometer core-shell emulsion particles [J]. *Macromolecules*, 2001, 34(4):830-836.

The application of molecular imprinting technique in steroid recognition and analysis ZHANG Jie¹, WANG Yong-jian^{*2}, Yu Ao¹ (1. College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China; 2. Key Laboratory of Bioactive Materials, Ministry of Education, Nankai University, Tianjin 300071, China), *Huaxue Shiji*, 2005, 27(6), 331~335; 351

Abstract: Molecular imprinting is a research method developed by combining polymer chemistry, molecular design, molecular recognition and bio-mimic bioengineering. Molecular imprinted polymers (MIPs) prepared by molecular imprinting technique exhibit highly selective recognition properties. Steroids are one of the most important bioactive molecules, which play a crucial role in the process of metabolism in body. In this article, an overview of the application and the progress of molecular imprinting technique in steroid recognition and analysis is described.

Key words: molecular imprinting; steroid; molecular recognition