

柱[6]芳烃在功能材料方面的应用研究进展

陈 煜 田晓冲 唐 坤 李臣康 柏 松

(贵州理工学院化学工程学院, 贵阳 550003)

摘 要 柱[6]芳烃是新型超分子主体分子柱芳烃当中重要的一类。主要综述了柱[6]芳烃在智能控制释放材料和吸附材料方面的应用进展。

关键词 柱[6]芳烃, 主客体化学, 功能材料

Research progress on the application of pillar[6]arene in functional material

Chen Yu Tian Xiaochong Tang Kun Li Chenkang Bai Song

(School of Chemical Engineering, Guizhou Institute of Technology, Guiyang 550003)

Abstract Pillar[6]arenes are an important class of supramolecular host molecular pillar[n]arenes. The research progress on the application of pillar[6]arenes in intelligent controlled release materials and adsorption materials was summarized.

Key words pillar[6]arene, host-guest chemistry, functional material

超分子化学主要是研究两个及其以上的分子利用非共价键相互作用结合的分子聚集体的结构和特定功能。新的大环主体的出现将为超分子化学研究领域注入新的血液。继冠醚、环糊精、杯芳烃和葫芦脲 4 种传统经典的大环主体分子之后, 柱芳烃作为新生代超分子主体于 2008 年问世^[1], 它由于具有独特的刚性柱状空腔结构, 表现出区别于传统大环主体的分子识别能力, 从而迅速引起了超分子领域科学家的关注和研究^[2]。到目前为止, 柱[5-15]都已见报道^[3], 其中柱[6]芳烃是最为常见中的一种^[4], 它是由 6 个对苯二酚及其衍生物在路易斯酸催化下通过亚甲基桥对位连接而成的六元环状聚合物。它的空腔大小介于 β -环糊精和瓜[7]之间, 适合络合一些尺寸略大的客体分子(例如百草枯、二茂铁或钴、偶氮苯、天然氨基酸等)^[5]。这些优越而独特的主客体性已经被应用于构筑一些性能良好的功能材料, 例如智能控制释放材料、吸附材料及多孔碳纤维等。

1 智能控制释放材料

近年来, 对于智能控制释放材料的研究一直是

热点, 也是未来控制释放材料研究的潮流。它通过感应外界环境的改变而伴随产生化学或者物理信号的变化。科研工作者们利用柱[6]芳烃与客体分子的络合作用和组装性能构筑了各种具有不同刺激响应性能的胶束、囊泡、前药纳米粒子或纳米阀门等, 对药物、染料等物质进行装载, 再施于某种外界刺激条件(例如光、酶、竞争络合试剂、pH 等), 来破坏自组装体系, 使装载物得以释放。

1.1 钙黄素控制释放

2012 年, Yu 等^[6]报道称, 羧酸盐阴离子型水溶性柱[6]芳烃 PA₆1 能与对人体具有很强毒性的一种除草剂百草枯分子形成稳定的络合物, 它们之间极强的络合作用可以有效降低百草枯的毒性, 从而缓解百草枯中毒。另外, 通过 pH 的改变可以实现百草枯衍生物客体分子自组装形成的胶束和 PA₆1 $\cap$ 两亲性百草枯衍生物组装形成的囊泡之间的可逆转换。主体分子在酸性条件下被质子化, 使其在水中难以溶解从而破坏囊泡, 利用这一特性可以可逆地装载和卸载染料分子钙黄素, 达到控制性释放目的, 这个工作也是首次柱[6]芳烃在控制性释放领域的应用研究。2014 年, Yao 等^[7]利用咪唑盐类阳离

基金项目: 贵州理工学院大学生创新训练项目(201614440075); 贵州理工学院教育教学改革研究项目(2016JGYJ12); 国家自然科学基金(21602039)

作者简介: 陈煜(1985-), 女, 副教授, 博士, 主要从事超分子有机功能材料的研究。

子型水溶性柱[6]芳烃 PA₆3 与两亲性客体分子对十八烷氧基苯甲酸钠相互主客体作用,形成直径和壁厚分别在 80nm 和 10nm 左右的双层囊泡结构。由于该客体分子具有 pH 响应性,当体系 pH ≤ 4 时,由于客体分子质子化后不溶于水使得大量不规则集聚体出现,导致囊泡消失;当体系 pH ≥ 7.4 时,则集聚体消失,囊泡结构重现。由此可见,可以通过调节 pH 实现自组装形式改变,且能控制性释放钙黄素。同时,该研究团队^[8]又将 PA₆2 修饰到金纳米粒子上,与百草枯衍生物构筑了一个杂化超两亲分子。研究表明,PA₆2 与客体分子的混合比例不同,体系进行自组装形貌截然不同,随着客体分子浓度的不断增大,自组装形貌也从胶束到洋葱状胶束,最后转变为直径和壁厚分别在 400nm 和 10nm 左右的双层囊泡结构。由于主体分子被质子化后水溶性很差,降低体系 pH,囊泡结构就会被破坏。此外,进一步利用金纳米棒的光热转化性质,杂化纳米棒囊泡也能在红外光作用下可逆转化,因此,利用 pH 和光响应这两个性能能够实现 pH 和近红外控制释放钙黄素染料分子。同年,Zhou 等^[9]将偶氮苯与胆碱通过酯基键合成为一个具有光响应性的客体分子(AzoCh),PA₆1 能与该客体分子的胆碱端络合形成一个具有光、酶和 pH 多重刺激响应的超分子两亲体系。PA₆1 ⊃ AzoCh 自组装形成的囊泡可以封装钙黄素染料,然后调节溶液为酸性、添加 α-CD 或者加入酶都可以破坏囊泡结构从而将染料释放出来。Zhou 等^[10]报道了第 1 个两亲性柱[6]芳烃 PA₆4,它在水溶液中自组装形成小的胶束,当加入腺苷三磷酸(ATP)后,其临界浓度显著下降,且 PA₆4 可以与 ATP 相互作用形成囊泡。研究发现,该囊泡可以封装水溶性染料分子钙黄素,当向体系中加入磷酸酶促使 ATP 分子水解时,会使得自组装形式发生改变,即囊泡转换为胶束,由此钙黄素得以释放,从而达到对钙黄素的控制性释放。这中酶刺激响应特性有望应用于生物成像和药物缓释控制释放领域。

1.2 抗肿瘤药物的控制释放

南京大学 Duan 和 Hu 研究团队在将柱[6]芳烃应用于抗肿瘤药物的控制释放方面做了非常多细致而深入的工作。2013 年,Duan 等^[11]基于 PA₆1 与二茂铁衍生物客体分子之间较强的络合作用,构筑了一个超分子两亲体。在弱碱性水溶液中,该两亲体可以组装成超分子囊泡并应用于封装抗癌药物米托蒽醌(MTZ),但在酸性条件下可以将其释放出

来,从而实现了 MTZ 的转运,这是柱[6]芳烃首次在药物控制释放领域的应用。接着,他们利用 PA₆1 与偶氮苯的衍生物客体分子通过络合作用构筑的具有光 and pH 刺激响应的二元囊泡也成功地实现了 MTZ 的装载和释放。更重要的是,细胞毒性实验表明,这种囊泡具有良好的生物相容性,同时,被负载在囊泡中的 MTZ 的抗肿瘤活性比自由的 MTZ 更强,尤其是通过紫外光刺激释放的 MTZ 的细胞毒性会明显下降^[12]。2014 年,Cao 等^[13]进一步利用 PA₆1 与具有一个吡啶基和两个烷基链的两亲吡啶衍生物(SAINT)分子之间的主客体作用,构筑了一个具有 Ca²⁺、pH 和热多重刺激响应的超分子囊泡体系。该囊泡可以成功地装载抗肿瘤药物阿霉素(DOX),并可以通过调节 pH 和引入 Ca²⁺ 将其释放出来。值得一提的是,Ca²⁺ 是人体内最重要的元素之一,广泛参与机体各项生理活动,因此具有 Ca²⁺ 刺激响应的超分子囊泡在未来的生物医药方面具有潜在的应用价值。

2015 年,Yu 等^[14]构筑了一个三元超分子载药体系,通过苣酯键将有荧光基团苣和抗肿瘤药物苯丁酸氮芥(瘤可宁)分子连接起来,合成了一个可光降解的抗肿瘤前药分子(Py-Cbl)。大环主体 PA₆1 可以通过疏水作用与 Py-Cbl 键合形成主客体复合物,向该体系中加入亲水的二嵌段共聚物甲氧基-聚(乙二醇)₁₁₄-*b*-聚(*L*-赖氨酸盐酸盐)₂₀₀(PEG-*b*-PLKC)将其聚乙醇化,可以增加 PA₆1 ⊃ Py-Cbl 的膜渗透性。以 PA₆1 ⊃ Py-Cbl 作为超分子阴离子交联剂,带正电荷的聚赖氨酸作为核,PEG 作为壳,三者形成了一个非常稳定的三元超分子载药体系,可在紫外线光照条件下将药物释放到细胞当中,并且由于荧光基团的引入,可以准确地检测药物释放情况。同年,Cao 等通过类似的设计思路,报道了两篇关于 PA₆1 与阿霉素(DOX)的前药分子通过主客体作用自组装形成在生理环境下能保持稳定存在的超分子两亲体系^[15-16]。由于 DOX 的前药分子中含有脲键,在模拟内环境 37℃、pH=5.5 的条件下,该胶束可以通过酸裂解脲键,在 30min 内接近 100% 的释放 DOX,这一特性有望运用在未来的癌症治疗中。

南京大学 Huang 等^[17]将二甲基苯并咪唑阳离子或联吡啶阳离子修饰到介孔氧化硅纳米粒子(MSN)表面,利用 PA₆1 与二甲基苯并咪唑和联吡啶有较强的络合作用,构筑了多重刺激响应的超分子纳米阀门。他们分别将染料分子联吡啶钌配合物

或抗肿瘤药物阿霉素 DOX 封装在 MSN 纳米孔道内,可控组装柱[6]芳烃阀控的苯并咪唑阳离子或联吡啶阳离子功能化的 MSN 纳米载药系统。在酸性条件下,加入金属离子(Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Ca^{2+} 或 Mg^{2+})或者甲基紫精时,均能削弱柱[6]芳烃与修饰在 MSN 表面的客体分子的键合能力,使超分子阀门被打开,药物得以释放,由此实现了 pH、金属配位和竞争结合多重刺激的药物控制释放。另外,该柱[6]芳烃阀控的 MSN 系统的细胞毒性比较低。同时,由于肿瘤细胞内为弱酸环境,有利于柱[6]芳烃阀门打开,可以精准地将 DOX 释放到肿瘤细胞中,增强了 DOX 在肿瘤细胞中的药物活性,使得肿瘤细胞存活率降低至 20%,这也表明了柱[6]芳烃纳米阀门在靶向药物释放方面的潜在运用价值。

2017 年, Li 等^[18]报道了一个基于水溶性柱[6]芳烃 PA₆2 与抗肿瘤药物奥沙利铂(OX)的络合作用构筑的 pH 响应的药物传递系统(DDS)。与以往报道的载药系统的不同点在于,这个 DDS 系统是通过柱[6]芳烃与肿瘤药物直接络合作用实现对药物的封装,并且在生物相关的 pH 变化范围内,相互之间的络合能力有明显的改变,由此可以实现对 OX 的运载和释放。通过生物对比性研究实验,推断被柱[6]芳烃封装的 OX 并不影响其体外细胞毒性,且可以加强它在血浆中的稳定性。从统计学意义上显示,这个复合物能增强 OX 抑制小鼠移植瘤中的 S180 肿瘤生长的能力。另外,类似的载药系统也被相继报道,例如利用水溶性柱[6]芳烃对血根碱^[19]、他莫昔芬^[20]和喜树碱类^[21]抗肿瘤药物的封装来增强其溶解性和生物相容性。

2 吸附材料

2014 年, Ogoshi 等^[22]报道了基于全羟基柱[6]芳烃 PA₆5 的多孔吸附材料,利用柱[6]芳烃上下沿 12 个羟基形成分子内氢键,形成稳定的高度有序的一维通道,其直径为 6.7 Å。该通道可以捕获各种尺寸匹配的气体和饱和碳氢化合物的蒸汽,如 CO_2 (3.3 Å)、 N_2 (3.7 Å)、正丁烷(4.3 Å)、正己烷(4.9 Å)和环己烷(6.7 Å)。2017 年, Jie 等^[23]发现全乙氧基柱[6]PA₆6 可以作为碘的吸附剂。它不仅捕获升华在空气中的碘,还可以捕获溶解在有机溶剂或者水溶液中的碘。通过单晶数据显示,碘并没有络合到空腔中,而是通过碘分子与苯环的电荷转移相互作用处于相邻的两个 PA₆6 分子之间。由于 PA₆6 易溶于许多有机溶剂,捕获的碘分子可以通过溶解

在环己烷中被释放出来,更重要的是,这些柱[6]芳烃可以被多次重复利用而不丢失捕获碘的能力。

2015 年, Zhou 等^[24]将全羟基柱[5,6]芳烃负载到二氧化硅表面,并测试了其除草剂百草枯的吸附能力。实验发现,与柱[5]芳烃硅基材料相比,基于柱[6]芳烃的硅材料对百草枯的络合能力大大增强,其吸附量是柱[5]硅基材料的两倍。2016 年,清华大学的 Yuan 等^[25]将 PA₆1 与甲基紫精通过主客体相互作用得到主客体复合物,此复合物再与重氮树脂进行交替沉积组装构筑多层薄膜。通过紫外光的交联,薄膜中的甲基紫精客体分子被移除,由此可以得到柱[6]芳烃作为印迹位点的多层薄膜。该工作利用柱芳烃的刚性结构以及分子识别性质,为多层薄膜提供了一种稳定的印迹位点,并且实现了对含有紫精基团的分子的选择性识别和吸附。

本文所涉及的柱[6]芳烃结构示意图见图 1。

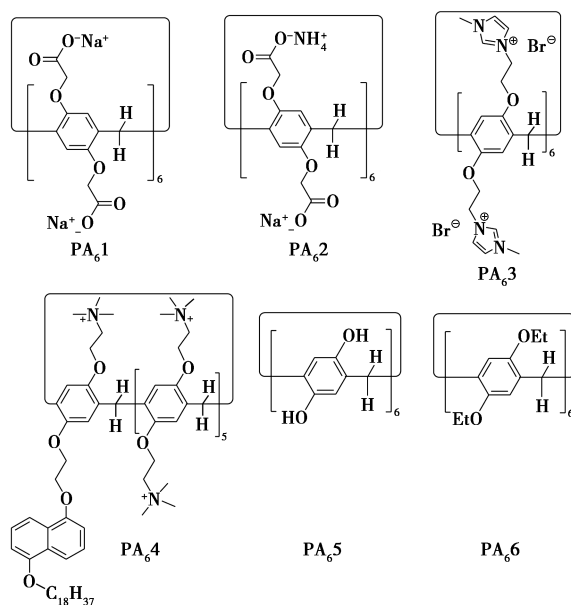


图 1 柱[6]芳烃结构示意图

3 结语与展望

目前,柱[6]芳烃不仅在智能控制释放材料和吸附材料领域得到了广泛应用,它们还在多孔碳纤维、碳纳米管分散、人工跨膜通道、分子探针、液晶等方面显示了应用潜力。但受限于功能化的柱[6]芳烃衍生物的种类并不多见,柱[6]芳烃的应用范围相比于柱[5]芳烃还是稍显逊色。截至目前的报道,不难发现水溶性柱[6]芳烃在构筑各种功能材料方面应用最为广泛,并表现出了良好的生物相容性和低毒性,有望在未来的生物医药领域有进一步的发展。预期,未来更多新颖的功能化柱[6]芳烃结构将被

科学家们合成和报道,它们在各个领域的应用潜质也将被进一步研究和探索。

参考文献

- [1] Ogoshi T, Kanai S, Fujinami S, et al. Para-bridged symmetrical pillar[5]arenes; their lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(15): 5022-5023.
- [2] Strutt N L, Zhang H, Schneebeli S T, et al. Functionalizing pillar[n]arenes[J]. *Acc Chem Res*, 2014, 47(8): 2631-2642.
- [3] Ogoshi T, Ueshima N, Sakakibara F, et al. Conversion from pillar[5]arene to pillar[6-15]arenes by ring expansion and encapsulation of C60 by Pillar[n]arenes with nanosize cavities[J]. *Org Lett*, 2014, 16(11): 2896-2899.
- [4] Cao D R, Kou Y H, Liang J Q, et al. A facile and efficient preparation of pillararenes and a pillarquinone[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(51): 9721-9723.
- [5] Cao D, Meier H. Synthesis of pillar[6]arenes and their host-guest complexes[J]. *Synthesis*, 2015, 47(8): 1041-1056.
- [6] Yu G, Zhou X, Zhang Z, et al. Pillar[6]arene/paraquat molecular recognition in water; high binding strength, pH-responsiveness and application in controllable self-assembly, controlled release and treatment of paraquat poisoning[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(47): 19489-19497.
- [7] Yao Y, Li J, Dai J, et al. A water-soluble pillar[6]arene: synthesis, host-guest chemistry, controllable self-assembly, and application in controlled release[J]. *Rsc Adv*, 2014, 4(18): 9039-9043.
- [8] Yao Y, Wang Y, Huang F. Synthesis of various supramolecular hybrid nanostructures based on pillar[6]arene modified gold nanoparticles/nanorods and their application in pH- and NIR-triggered controlled release[J]. *Chem Sci*, 2014, 5(11): 4312-4316.
- [9] Zhou Q, Jiang H, Chen R, et al. A triply-responsive pillar[6]arene-based supramolecular amphiphile for tunable formation of vesicles and controlled release[J]. *Chem Commun*, 2014, 50(73): 10658.
- [10] Zhou J, Chen M, Diao G W. Synthesis of the first amphiphilic pillar[6]arene and its enzyme-responsive self-assembly in water[J]. *Chem Commun*, 2014, 50(80): 11954-11956.
- [11] Duan Q, Cao Y, Li Y, et al. pH-responsive supramolecular vesicles based on water-soluble pillar[6]arene and ferrocene derivative for drug delivery[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(28): 10542-10549.
- [12] Hu X Y, Jia K, Cao Y, et al. Dual photo- and pH-responsive supramolecular nanocarriers based on water-soluble pillar[6]arene and different azobenzene derivatives for intracellular anticancer drug delivery[J]. *Chemistry*, 2015, 21(3): 1208-1220.
- [13] Cao Y, Hu X Y, Li Y, et al. Multistimuli-responsive supramolecular vesicles based on water-soluble pillar[6]arene and SAINT complexation for controllable drug release[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(30): 10762-10769.
- [14] Yu G, Yu W, Mao Z, et al. A pillararene-based ternary drug-delivery system with photocontrolled anticancer drug release[J]. *Small*, 2015, 11(8): 919-925.
- [15] Cao Y, Zou X, Xiong S, et al. Cover picture: supramolecular prodrug micelles constructed by drug-drug conjugate with water soluble pillar[6]arene for controllable and rapid drug release[J]. *Chin J Chem*, 2015, 33(3): 329-334.
- [16] Cao Y, Li Y, Hu X Y, et al. Supramolecular nanoparticles constructed by DOX-based prodrug with water-soluble pillar[6]arene for self-catalyzed rapid drug release[J]. *Chem Mater*, 2015, 27(3): 1110-1119.
- [17] Huang X, Du X Z. Pillar[6]arene-valved mesoporous silica nanovehicles for multiresponsive controlled release[J]. *ACS Appl Mat Interfaces*, 2014, 6(22): 20430-20436.
- [18] Li B, Meng Z, Li Q, et al. A pH responsive complexation-based drug delivery system for oxaliplatin[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(6): 4458-4464.
- [19] Ping G, Wang Y, Shen L, et al. Highly efficient complexation of sanguinarine alkaloid by carboxylatopillar[6]arene: pKa shift, increased solubility and enhanced antibacterial activity[J]. *Chem Commun*, 2017, 53(53): 7381-7384.
- [20] Shangguan L, Chen Q, Shi B, et al. Enhancing the solubility and bioactivity of anticancer drug tamoxifen by water-soluble pillar[6]arene-based host-guest complexation[J]. *Chem Commun*, 2017, 53(70): 9749-9752.
- [21] Liu Y, Chen X, Ding J, et al. Improved solubility and bioactivity of camptothecin family antitumor drugs with supramolecular encapsulation by water-soluble pillar[6]arene[J]. *ACS Omega*, 2017, 2(8): 5283-5288.
- [22] Ogoshi T, Sueto R, Yoshikoshi K, et al. One-dimensional channels constructed from per-hydroxylated pillar[6]arene molecules for gas and vapour adsorption[J]. *Chem Commun*, 2014, 50(96): 15209-15211.
- [23] Jie K, Zhou Y, Li E, et al. Reversible iodine capture by non-porous pillar[6]arene crystals[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(43): 15320-15323.
- [24] Zhou T, Song N, Yu H, et al. Pillar[5,6]arenes-functionalized silicon dioxide: synthesis, characterization and adsorption of herbicide[J]. *Langmuir*, 2015, 31(4): 1454-1461.
- [25] Yuan B, Xu J F, Sun C L, et al. Pillar[6]arene containing multilayer films: reversible uptake and release of guest molecules with methyl viologen moieties[J]. *ACS Appl Mat Interfaces*, 2016, 8(6): 3679-3685.