

功能性杯芳烃的应用

李 扬 (天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

摘 要: 杯芳烃类化合物是超分子化学中研究最多的分子支架之一。其上缘和下缘具有潜在的易用性和易于官能化的功能, 同时, 杯芳烃还具有熔点高、热稳定性毒性低、化学稳定性好、毒性低、溶解性好等特殊性质。使杯芳烃成为分子识别、传感和自组装、催化、纳米技术的超分子平台等合成与应用中的重要受体。本文简要介绍了杯芳烃在主-客体疗法、超分子解毒剂、分子传感器方面研究的进展。

关键词: 杯芳烃; 主-客体疗法; 超分子解毒剂; 分子传感器

0 引言

在过去的三十年中, 诺贝尔化学奖两次被授予专注于超分子系统研究的科学家, 分别是对于“开发和使用具有高选择性结构和特异性相互作用的分子”与“分子机器的设计与合成”。并且其中大环分子是导致这些重大突破被发现的主要因素, 这些大环化合物包括杯芳烃、冠醚、糊精、穴状配体和葫芦科植物。由于大环化合物与其宿主分子存在稳定的物理化学性质, 和相对较高的生物相容性, 超分子系统在生物医学应用方面已经取得初步的成功。比如, 一些超分子聚合物已经达到临床水平。第一代和第二代超分子主体化合物分别为冠醚化学与环糊精化学, 这两种分子是科学家们重点研究的能形成超分子体系的主体分子。随后, 杯芳烃作为第三代超分子主体化合物, 杯芳烃与其衍生物的合成与生物活性研究领域得到了飞速发展。

杯芳烃是指由亚甲基桥连苯酚单元所构成的大环化合物, 是超分子化学中研究最多的分子支架之一。其简便合成, 具有独特的构象偏好、富含 π 电子的腔和独立的离子结合位点, 易于衍生化以及信号传递能力等优点。由于其具有大小可调节的空腔, 因此可以与不同大小形状的客体分子产生特异性结合, 络合作用是由于疏水作用, $\pi-\pi$ 相互作用或通过对杯芳烃上缘进行修饰而与供体分子之间产生的氢键而发生的。杯芳烃分子的上缘和下缘具有潜在的易用性和易于官能化的功能, 同时, 杯芳烃还具有熔点高、热稳定性毒性低、化学稳定性好、毒性低、溶解性好等特殊性质。使杯芳烃成为分子识别、传感和自组装、催化、纳米技术的超分子平台等合成与应用中的重要受体。本文综合介绍了杯芳烃在主-客体疗法、超分子解毒剂、化学传感器、生物技术方面研究的进展。

1 主-客体疗法

目前有许多关于刺激反应性药物载体的探索与研究。超分子材料中常见的刺激是指通过水解或酶促作用改变材料溶胀或促进键断裂。刺激可能引发主-客体复合物发生可逆或者不可逆的变化, 由于大环化合物具有良好的化学稳定性, 创建刺激响应只能通过刺激客体分子, 从而影响与宿主分子的结合能力。除此之外, 宿主-客体之间的亲和力同样会影响刺激响应的效果, 若亲

和力太强, 会导致释放过慢从而难以达到治疗浓度; 若亲和力过低, 则会导致泄漏或过早释放。基于此, 为基于主-客体的新的刺激性反应疗法提供了基础。

外部刺激响应的主客体疗法中常见的外部刺激包括光、超声和磁场, 这些刺激通常具有易于应用并且具有微创性, 在此介绍了一些特定用于主-客体化学的例子。千海等^[1]构筑了桥联磺化杯芳烃和偶氮苯桥联客体的超分子聚合物, 发现当以 365nm 紫外光照射时, 偶氮苯的构型会发生改变, 使聚合物收缩成超分子线团。王以轩^[2]等将杯[4]芳烃和 ATP 构筑了超分子纳米粒子, 形成了磷酸酶刺激响应的组装体, 通过磷酸酶对 ATP 的水解作用实现组装体的快速解聚, 从而释放药物分子。王振^[3]等人将四脯氨酸修饰的杯芳烃与紫精客体分子相互作用, 形成新型的三元超分子凝胶, 该水凝胶不仅具有优良的电刺激响应性, 同时可以通过 pH 和热等多种因素调控。

2 超分子解毒剂

实际上, 超分子系统已经在生物医学应用中取得了初步的成功。例如, 一些超分子聚合物甚至已经达到临床。在各种超分子系统中, 大环化合物和相关的宿主分子由于其稳定的物理或化学性质, 批次间的一致性以及相对较高的生物相容性而在生物医学应用中得到了广泛的研究。简单的宿主-客体复合物可以构成良好的药物递送系统, 当这些药物被宿主分子包裹时, 由于主体分子与客体通过氢键, 静电相互作用和疏水作用介导的相互作用, 使其在体外和体内在减轻或逆转药物的副作用或毒性的方面具有明显优势。事实上, 生物活性分子的毒性或无法预料的副作用会限制其临床应用性甚至导致药物开发计划的中断。随着报告的宿主分子数量的快速增长, 许多大环化合物已显示出对生物活性化合物的有趣结合特性, 其中一些对有毒化合物和具有不良副作用的药物具有良好的抑制或者逆转作用, 在开发可用于临床的超分子解毒剂中, 已有一种化合物取得了成功。

王桂芳和他的合作者^[4]研究了 SC[4]A, SC[5]A 和新引入的对-磺基邻硫杂杯[4]杯芳烃用作宿主化合物的潜力, 以百草枯和敌草快为毒剂治疗紫罗兰中毒。包封时, 减少了氧向超氧化物的转化, 从而抑制了羟基自由基的产生, 并降低了紫精的毒性。随后, 选择了 PQ·

SC[4]A 复合物进行体内药代动力学研究, 该研究表明, 当存在 SC[4]A 时, 肠道对 PQ 吸收存在抑制作用。

同时, 王魁等人^[5]设计合成了一系列的磺化杯芳烃衍生物, 研究了对联吡啶类除草剂的键合行为和热力学起源, 结果表明主客体之间可以形成稳定的包结配合物。客体被主体包结前后客体还原电势的变化以及主客体之间电荷转移络合物的形成告诉我们这一有效的键合使得此类除草剂更难被还原。进一步的小鼠实验证实磺化杯芳烃的摄入不仅可以大大降低百草枯中毒小鼠的死亡率, 而且可以使得由百草枯中毒导致的小鼠肺部和肝部的损伤得到有效地抑制。

3 分子传感器

总的来说, 杯芳烃的成功大部分归因于荧光衍生物。荧光光谱法是在分子水平上观察和监测事件的最佳无创光谱方法之一, 无论是在体外还是在体内进行分子识别。目前通过各种荧光团的共价或非共价结合进行基于杯芳烃的智能荧光材料的研究, 包括香豆素基、丹磺酰基、蔡二甲酰亚胺基、pyr 基、烯基、喹啉基和蒽基。这些荧光团通过激基复合物形成、光致电子转移、分子内电荷转移、激发态分子间质子转移和金属至配体电荷转移将其转化为光信号, 从而导致荧光强度增加或淬灭。目前开发荧光杯芳烃策略主要包括: ①将荧光团共价附于杯芳烃; ②用杯芳烃修饰发荧光的聚合物主链; ③开发两亲性自组装纳米颗粒; ④用杯芳烃涂层的二氧化硅或金属纳米粒子。这些制剂的最终目标是开发高效、灵敏的系统, 用于监测细胞、诊断、药物输送和高性能光学材料。

金属离子在无数的生物过程中起着至关重要的作用, 因此是医学许多方面的关键。如果金属离子脱离环境, 以异常高的浓度存在或具有内在毒性, 则会对环境和人类健康产生有害影响。因此, 在多种情况下, 选择性和灵敏地检测硬和/或软金属离子至关重要。目前已经开发了具有合适的连接位点(O, N 和 S)和伴随的荧光团的杯芳烃荧光探针。吴福勇^[6]以硫杂杯[4]芳烃为主体分子结构平台, 修饰上荧光基团如蒽、芘、罗丹明、菲罗啉和香豆素等荧光基团得到一系列 1,2- 交替硫杂杯[4]芳烃衍生物, 其研究结果显示, 该探针可以高选择性、高灵敏度识别部分离子。孙春等人^[7]将苯并噻唑作为荧光基团对杯芳烃下缘进行修饰, 形成的荧光探针可特异性识别磷酸根离子, 并且荧光强度随着离子浓度的增加而增强, 具有高选择性。谢海芳等人^[8]合成含蒽硫杂杯[4]芳烃荧光探针, 结果表明, 该探针可选择性识别 Fe^{3+} , 且受常见金属阳离子和阴离子的干扰较小。王福利等人^[9]杯芳烃骨架和 1,3,4- 噁二唑结构单元相结合形成的荧光探针, 当该探针与 Cu^{2+} 相结合时, 荧光强度会发生显著淬灭, 结果表明该探针对于 Cu^{2+} 具有专一选择性荧光识别性质。

4 结论

在创建自组装两亲物中使用宿主-客体融合提供了

另一种途径, 将刺激响应功能整合到脂质体和胶束中, 这是最常用的药物载体形式。总体而言, 刺激反应性宿主-客体化学的设计空间很大, 使用此类技术设计新疗法的前景广阔。同时, 在超分子解毒剂方面, 随着大环化合物(例如杯芳烃或葫芦丁)的蛋白质结合的出现, 可以想象大环化合物能够靶向在病毒表面表达的蛋白质, 从而减少病毒结合并阻碍病毒感染的早期阶段, SARS-CoV-2 病毒出现后, 这些话题引起了高度关注。达到这一目的可能还有很长的路要走, 但是大环化合物和类似的主体化合物已经在更广阔背景下开辟了令人惊奇的观点。

近年来对杯芳烃的研究已取得很大的进展, 综合性能优于冠醚和环糊精的杯芳烃, 同时具有离子载体和分子识别及包合, 以及与许多有机和生物有机分子的结合能力, 易于进行化学修饰等特点。利用这些特点, 杯芳烃的应用发展到了化学传感器、离子识别、功能化的杯芳烃还用作抗菌剂, 抗病毒剂和抗癌剂等领域, 证明了其在制药工业中的潜在应用。可以预见这些领域的应用研究将是杯芳烃化学研究的热点。

参考文献:

- [1] 千海. 基于磺化杯芳烃的刺激响应超分子聚合物 [D]. 天津: 南开大学, 2013.
- [2] 王以轩, 郭东升, 曹钰, 等. 磷酸酶响应的杯芳烃-ATP 二元超分子组装体 [C]// 全国第十六届大环化学暨第八届超分子化学学术讨论会论文摘要集, 2012.
- [3] 王振, 郭东升, 张捷, 等. 基于杯芳烃和紫精的电刺激响应二元水凝胶 [J]. 化学学报, 2012, 70(16): 1709-1715.
- [4] 王桂芳, 任晓亮, 赵敏等. 通过药代动力学研究用对磺基杯[4]芳烃对百草枯排毒作用的影响 [J]. 农业与食品化学学报, 2011, 59(8): 4294-4299.
- [5] 王魁. 基于磺化杯芳烃的农药解毒及其生物应用 [D]. 天津: 南开大学, 2012.
- [6] 吴福勇. 基于 1,2- 交替硫杂杯芳烃荧光探针的合成与性质研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2015.
- [7] 孙春, 吴娇茹, 王彦美, 等. 基于杯芳烃的苯并噻唑: 一种新型高选择性 H_2PO_4^- 荧光探针 [C]. 中国化学会学术年会-第二十四分会: 超分子组装与软物质材料, 2016.
- [8] 谢海芳, 余昌金, 黄亚励, 等. 含蒽硫杂杯[4]芳烃荧光探针的合成及其对 Fe^{3+} 的识别 [J]. 分析实验室, 2020(8).
- [9] 王福利, 范霞, 韩杰. 1,3,4- 噁二唑修饰的杯芳烃对 Cu^{2+} 专一选择性荧光识别性质研究 [C]// 中国化学会第八届有机化学学术会议暨首届重庆有机化学国际研讨会, 2013.

作者简介:

李扬, 天津大学药物科学与技术学院在读硕士研究生, 研究方向: 药物化学。