

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202306051

www.dxhx.pku.edu.cn

当表面活性剂遇到大环分子

阮文娟, 李悦, 耿文超, 郭东升*

南开大学化学学院, 天津 300071

摘要: 近年来, 表面和胶体化学与大环化学的结合引起了科学家的普遍关注。将多样的大环结构引入表面活性剂分子, 不仅极大地丰富了表面活性剂分子的种类, 还可以赋予其大环的主客体识别功能。由此所开发出的大环两亲和超两亲分子已在生物成像和药物递送中表现出很高的应用潜力。从传统表面活性剂到大环两亲和超两亲分子的发展、应用表明, 不同领域的交叉融合对科学研究的发展是非常重要的。

关键词: 表面活性剂; 胶束; 大环结构; 大环两亲分子; 超两亲分子

中图分类号: G64; O6

Encountering of Surfactants with Macrocyclic Molecules

Wen-Juan Ruan, Yue Li, Wen-Chao Geng, Dong-Sheng Guo *

College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

Abstract: In recent years, the combination of surface and colloid chemistry with macrocyclic chemistry has garnered widespread attention among scientists. The integration of diverse macrocyclic structures into surfactant molecules not only greatly enriches the diversity of surfactants, but also imparts them with the host-guest recognition functionality of macrocycles. Macrocyclic amphiphiles and supra-amphiphiles, developed from this approach, have demonstrated high potential in applications such as bioimaging and drug delivery. The evolution from traditional surfactants to macrocyclic amphiphiles and supra-amphiphiles underscores the importance of interdisciplinary integration in advancing scientific research.

Key Words: Surfactants; Micelles; Macrocycles; Macrocyclic amphiphiles; Supra-amphiphiles

表面活性剂及其所构筑的胶束是表面和胶体化学中所涉及的一类非常重要的体系。对于一定的溶剂(通常是水)而言, 凡是加入少量即能显著降低其表面张力的溶质都称为表面活性剂。表面活性剂在工业上用途广泛, 可作为去污剂、发泡剂、增溶剂、杀菌剂、乳化剂等使用, 因此被誉为“工业味精”。表面活性剂分子一般具有不对称结构, 一端亲水, 另一端亲油, 因此也被称为两亲分子。表面活性剂分子在水的表面可形成单分子膜, 使水与空气的实际接触面积减小, 由此导致表面张力的下降。除此之外, 表面活性剂分子还能在水相中聚集。胶束是最为常见的聚集形式, 由几十至几百个表面活性剂分子将亲水端向外、亲油端向内构成。胶束的尺寸已达到胶体范围。近年来, 随着超分子化学与表面和胶体化学的交叉融合, 两亲分子的自组装开拓了包括纳米材料、微反应器、药物传输、生物成像、组织工程在内的一系列新的应用前景^[1]。

收稿: 2023-06-27; 录用: 2023-08-01; 网络发表: 2023-08-11

*通讯作者, Email: dshguo@nankai.edu.cn

基金资助: 2021年基础学科拔尖学生培养计划2.0研究课题(20211014); 天津市首批虚拟教研室试点建设项目(化学类交叉人才培养课程建设虚拟教研室)

很显然,表面活性剂分子的结构将直接影响所形成胶束的结构和功能。不同表面活性剂分子,其亲油端通常是相似的,一般由长的烷基链构成(少数由碳氟链、硅氧链构成);主要区别在亲水端,例如可根据亲水端所带电荷将表面活性剂分为阳离子型、阴离子型和非离子型表面活性剂等。目前对表面活性剂的改进主要是针对亲水端进行。例如,将大环结构引入表面活性剂的亲水端就是近年来受到广泛关注的研究领域之一。大环化合物是超分子化学的主要研究对象,主要包括冠醚、环糊精、杯芳烃、柱芳烃以及葫芦脲等在内的一系列具有大环结构的化合物。这些大环化合物具有多个氧原子、羟基等氢键位点,且其中的环糊精、杯芳烃、柱芳烃还可通过修饰引入羧基、磺酸基、季铵基等亲水基团,形成两亲结构。而大环化合物的空腔结构可通过多重弱相互作用包结客体分子,由此形成主客体复合物。引入大环结构,不仅极大地丰富了表面活性剂分子的种类,而且可以使修饰后的表面活性剂分子具有主客体识别功能。本文将主要介绍引入大环化合物后,表面活性剂分子形成的两种新型两亲自组装体系:大环两亲和超两亲分子。这是新兴的超分子化学与传统的界面和胶体化学交叉融合的产物。

1 大环两亲分子

顾名思义,大环两亲分子是通过对大环化合物进行两亲修饰而制成的^[2-6]。基于大环骨架的易修饰性,目前已经报道了很多基于环糊精、杯芳烃、柱芳烃等骨架的大环两亲分子。相比于传统的线型表面活性剂分子,大环两亲分子可集合多重亲水头基和疏水侧链于其预组织骨架之上,因此展现出诸多优良的组装特性,例如聚集稳定性好、临界聚集浓度低、组装致密、解组装动力学慢等。此外,大环两亲分子区别于传统两亲分子的最大特性在于大环结构的主客体识别功能,因此被誉为“具有特定识别位点的表面活性剂分子”。

单分散纳米粒子(颗粒间尺寸差异小于5%)一般具有比多分散纳米粒子更优异的应用性能。这是由于纳米材料的性质往往对其尺寸和结构极其敏感。均一的尺寸往往意味着每一个纳米粒子都具有相似的结构及统一的性质,进而使整个材料的性质严格可控。单分散纳米材料在药物递送、催化、传感、信息储存等领域发挥着重要的作用。然而,普通的表面活性剂很难形成单分散的组装体,在其溶液体系中通常是几种形状(如球状、棒状、层状或块状)的胶束共存,并且胶束的大小和形状受表面活性剂浓度、无机盐和有机添加剂所影响。这是由于这类分子的结构通常柔性较强,导致其构象多样,因此不存在最佳聚集形式,能量随着聚集数的增加单调降低。而多分散的聚集形式具有高的混乱度,是一种高熵状态,在热力学上是有利的。日本北九州市立大学Sakurai教授课题组合成了一系列两亲杯芳烃,发现它们在水中可以自组装形成单分散且具有确定聚集数的球形胶束^[7-10]。有趣的是,它们的聚集数往往与柏拉图多面体的面数相符(4、6、8、12、20等),因此这些胶束也被称为“柏拉图胶束”(图1)。这些两亲杯芳烃能形成单分散胶束的根本原因在于其刚性的几何构象以及合适的上下缘修饰。这种结构使其可以形成聚集数很小的胶束,降低多分散度。同时,以该聚集数堆积的组装体往往可以使亲水头基最有效率地覆盖疏水链,最大程度地降低界面自由能,因此更倾向于以单分散的形式存在。利用杯芳烃易于修饰的特点,可以根据需求调整两亲杯芳烃的结构,进而方便地调节组装体的聚集数。

两亲杯芳烃组装体相较于传统两亲组装体的另一大优势在于其更高的致密性。致密性是两亲组装体的一项关键物理性质,直接决定了相应材料的性能和适用范围。在以往的研究中,荧光各向异性、红外光谱等实验均证明两亲杯芳烃可以形成十分致密的组装体,其原因就在于杯芳烃环状的骨架结构可以使每一个分子集合多重疏水侧链,通过多重相互作用极大地增强分子间的范德华力,进而有效地提高组装的致密性。南开大学丁丹教授和郭东升教授合作将这一性质应用于聚集诱导发光(aggregation-induced emission, AIE)成像(图2)^[11]。负载于两亲杯芳烃十二烷基修饰羧基杯[5]芳烃(CC5A-12C)和十二烷基修饰聚乙二醇共组装体中的AIE探针,由于分子内运动受到限制,各种非辐射跃迁途径被抑制,吸收的能量大部分用于荧光发射,因而荧光增强。作为对比,作者也测试了一

种最常用的AIE探针掺杂基质二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺甲氧基聚乙二醇(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-*N*-[methoxy(polyethylene glycol)], DSPE-PEG)胶束对荧光探针的影响,发现其限制探针分子内运动的能力明显较弱,只能发出较弱的荧光。

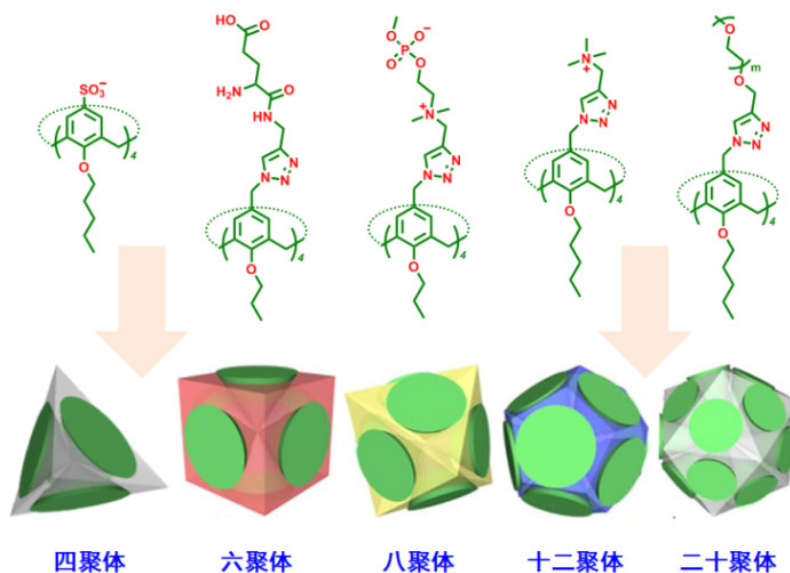


图1 柏拉图胶束

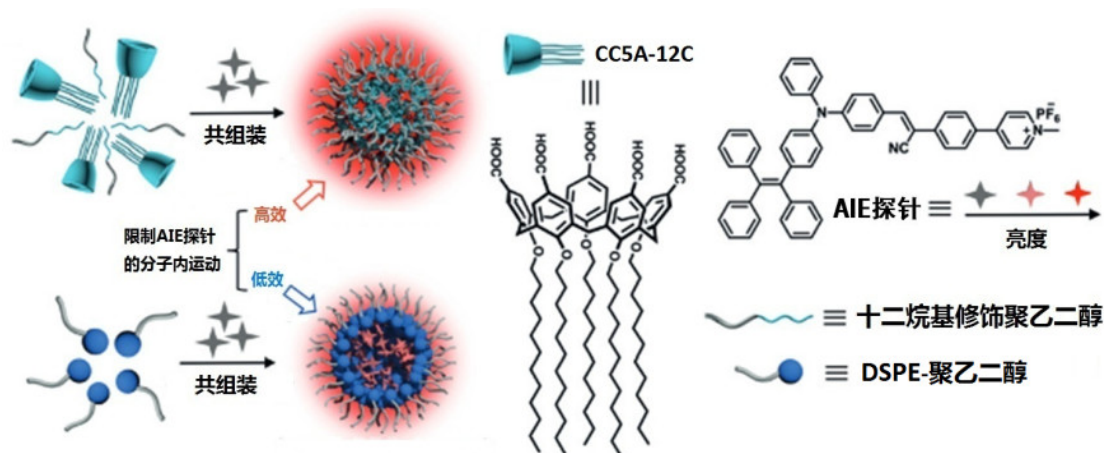


图2 使用两亲杯芳烃组装体实现聚集诱导发光

利用大环两亲组装体中大环结构所提供的主客体识别功能,郭东升教授和丁丹教授合作提出了生物标志物置换激活(biomarker displacement activation, BDA)策略^[12],从而为肿瘤选择性荧光成像以及靶向治疗提供了新的超分子策略(图3)。所构筑的两亲杯芳烃GC5A-12C纳米药物载体在负载光敏剂后可以将其荧光和光活性完全淬灭。当运输到肿瘤部位时,光敏剂被过表达的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)竞争出杯芳烃空腔,荧光和光活性同时得以恢复,从而实现活体中肿瘤选择性成像和靶向光动力治疗。相比于传统共价方法,该策略不仅避免了繁琐的合成与分离纯化,而且还具有一定的通用性,可根据实际需要灵活选择多种光敏剂与之适配,可扩展到其他治疗手段并适用于组合治疗。值得注意的是,所使用的光敏剂主要分布在杯芳烃的空腔中,与使用传统表面活性剂进行胶束增溶时被增溶物主要分布在胶束内部或者表面活性剂分子之间明显不同。这是使用大环两亲分子进行药物递送相较于传统表面活性剂分子的一个突出区别。

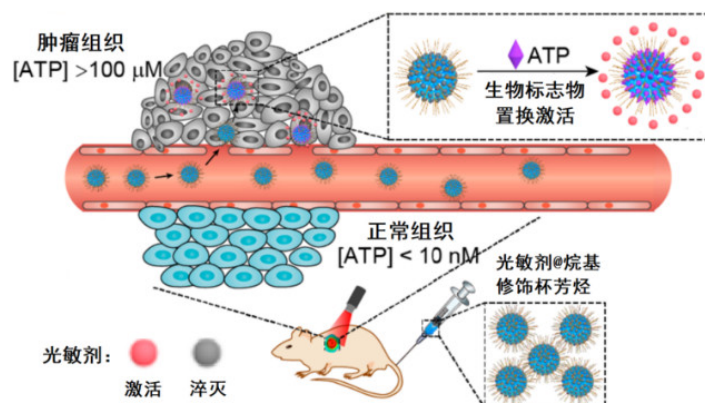


图3 生物标志物置换激活策略实现肿瘤选择性成像和靶向治疗

2 超两亲分子

“超两亲”分子的概念最早由清华大学张希院士提出^[13,14]。与基于共价键的两亲性分子相对照，超两亲分子是指基于非共价键构筑的具有两亲结构的超分子复合物。这一新概念的提出既丰富了传统的胶体化学，又为高级结构的可控组装提供了新的构筑基元。大环化合物就是构筑超两亲分子常用的单元之一。大环分子不仅可作为主体与其中的客体形成较强的相互作用，而且还可以增强其包结的不同客体分子之间的相互作用。例如张希院士课题组构筑了一个基于萘基葡萄糖胺、长链烷基紫精、葫芦[8]脲的三元超分子糖脂(图4)^[15]。葫芦[8]脲同时将萘基葡萄糖胺的萘基和长链烷基紫精的紫精基团包结进其空腔，增强了两者间的电荷转移相互作用。该超分子糖脂可在水中自组装形成球形囊泡状聚集体。由于葡萄糖单元作为亲水端暴露在聚集体外表面，因此该聚集体对刀豆球蛋白A具有特异性亲和力。

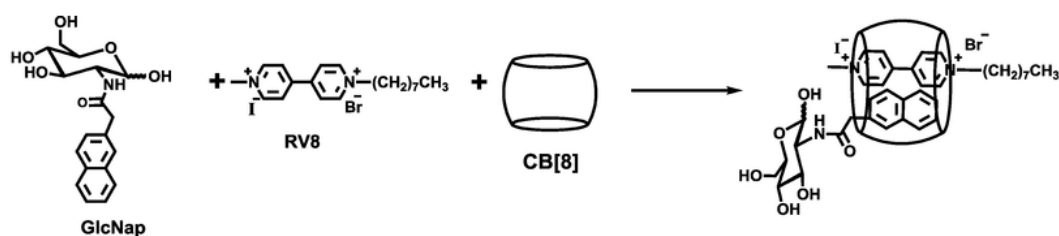


图4 萘基葡萄糖胺(GlcNap)、长链烷基紫精(RV8)和葫芦[8]脲(CB[8])构成三元超分子糖脂

在超两亲分子中，由于构筑单元是以非共价相互作用连接，因此可形成一些通过传统方法难以制备的拓扑结构。此外，由于非共价相互作用的灵活性，超两亲分子易于对外界刺激发生响应。例如张希院士课题组报道了一种具有轮烷结构的超两亲分子(图5)^[16]。该超两亲分子以含有偶氮苯基团的两亲分子和环糊精作为结构单元。偶氮苯基团可发生光致顺反异构，进而使环糊精在烷基链和偶氮苯基团之间可逆地滑动，起到分子穿梭的作用。该结构变化可使超两亲分子的两亲性从更亲水转变为更疏水，即引发亲水-亲油平衡(hydrophile-lipophile balance, HLB)值的改变，并由此进一步影响所形成胶束的组装和解离行为。

基于超两亲的概念，南开大学刘育教授提出了杯芳烃诱导聚集的构筑策略^[17,18]。以碘化杯芳烃为主体，肉豆蔻酰胆碱为客体，构筑了二元超分子囊泡(图6)。该囊泡对胆碱酯酶(BChE)具有特异性响应性。BChE可以水解肉豆蔻酰胆碱客体，进而引发囊泡的破裂。因此，用该囊泡负载药物，可使负载后的药物选择性释放于富含胆碱酯酶的部位，并且释放量和释放速度可由酶活性调节，避免了药物摄入过快、过量。这对于胆碱酯酶相关疾病的治疗具有潜在的应用价值。

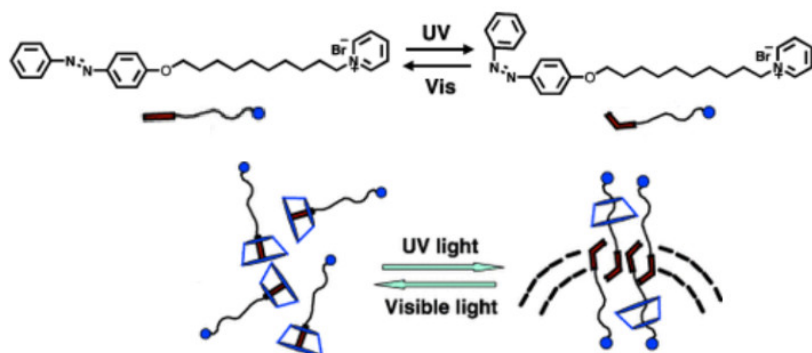


图5 轮烷状超两亲分子的光致异构以及对胶束自组装行为的影响

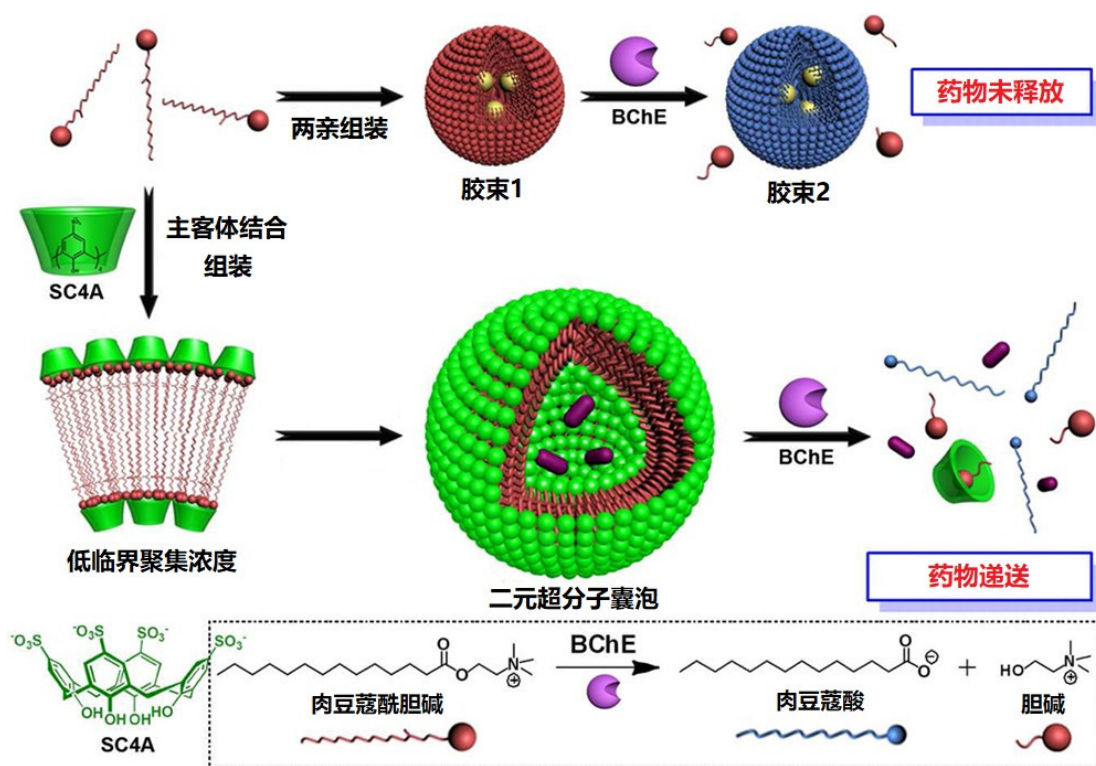


图6 以磺化杯芳烃-肉豆蔻酰胆碱复合物构筑的超分子二元囊泡用于药物刺激响应释放

3 结语

将大环化合物引入两亲分子所开发出的大环两亲分子和超两亲分子极大地丰富了界面、胶体化学的研究内容。引入大环结构，一方面可利用其刚性的构型对所形成胶束的结构以及致密性产生影响；另一方面还可以利用大环的超分子识别功能，使所形成的胶体具有识别和刺激响应性能。由于以上优势，大环两亲分子和超两亲分子在生物成像和药物载体领域具有卓越的应用性能。大环化学和胶体化学的结合已展现出的广阔研究前景，为学科间的交叉融合提供了良好范例。

参 考 文 献

- [1] Sorrenti, A.; Illa, O.; Ortuño, R. M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (21), 8200.
- [2] Jie, K.; Zhou, Y.; Yao, Y.; Huang, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44 (11), 3568.

-
- [3] Zhang, H.; Liu, Z.; Zhao, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (14), 5491.
- [4] Zhu, H.; Shangguan, L.; Shi, B.; Yu, G.; Huang, F. *Mater. Chem. Front.* **2018**, *2* (12), 2152.
- [5] Tian, H.-W.; Liu, Y.-C.; Guo, D.-S. *Mater. Chem. Front.* **2020**, *4* (1), 46.
- [6] Varan, G.; Varan, C.; Erdoğan, N.; Hincal, A. A.; Bilensoy, E. *Int. J. Pharmaceut.* **2017**, *531* (2), 457.
- [7] Kellermann, M.; Bauer, W.; Hirsch, A.; Schade, B.; Ludwig, K.; Böttcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (22), 2959.
- [8] Takahashi, R.; Matsumoto, S.; Fujii, S.; Narayanan, T.; Sakurai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (24), 6734.
- [9] Fujii, S.; Sanada, Y.; Nishimura, T.; Akiba, I.; Sakurai, K. *Langmuir* **2012**, *28* (6), 3092.
- [10] Fujii, S.; Yamada, S.; Matsumoto, S.; Kubo, G.; Yoshida, K.; Tabata, E.; Miyake, R.; Sanada, Y.; Akiba, I.; Okobira, T.; *et al. Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 44494.
- [11] Chen, C.; Ni, X.; Tian, H.-W.; Liu, Q.; Guo, D.-S.; Ding, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (25), 10008.
- [12] Gao, J.; Li, J.; Geng, W.-C.; Chen, F.-Y.; Duan, X.; Zheng, Z.; Ding, D.; Guo, D.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (14), 4945.
- [13] Wang, C.; Wang, Z.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (4), 608.
- [14] Kang, Y.; Liu, K.; Zhang, X. *Langmuir* **2014**, *30* (21), 5989.
- [15] Yang, L.; Yang, H.; Li, F.; Zhang, X. *Langmuir* **2013**, *29* (40), 12375.
- [16] Wang, Y.; Ma, N.; Wang, Z.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (16), 2823.
- [17] Guo, D.-S.; Wang, K.; Wang, Y.-X.; Liu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (24), 10244.
- [18] Guo, D.-S.; Liu, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47* (7), 1925.