

# 基于修饰的 $\beta$ -环糊精的超分子体系研究及应用进展

李琳琳 段尊斌 朱丽君 项玉芝 夏道宏\*

(中国石油大学(华东)重质油国家重点实验室 山东 青岛 266580)

**摘要**  $\beta$ -环糊精是一类环状的、由7个D-吡喃葡萄糖单元通过 $\alpha$ -1,4-糖苷键连接而成的低聚糖,具有“内疏水、外亲水”的刚性锥形空腔结构。近年来,基于 $\beta$ -环糊精的超分子体系的制备及应用取得前所未有的显著进展。本文主要综述了 $\beta$ -环糊精衍生物、低聚物以及多聚物在合成方面的新进展,介绍了基于 $\beta$ -环糊精的分子组装,以及以 $\beta$ -环糊精及其修饰物为超分子主体的超分子体系在药物运输、基因传递、催化反应、污染治理等方面的最新应用。目前,对 $\beta$ -环糊精基本性质及应用的研究已日趋成熟,但仍存在许多实际性的问题需要解决。随着研究的进一步深入,有望实现 $\beta$ -环糊精在各领域的大规模、深层次应用。

**关键词**  $\beta$ -环糊精;修饰物;超分子;组装;应用

中图分类号:O641.3

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2017)02-0123-16

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2017.02.160282

超分子化学是一门致力于研究探索分子间组装和成键情况的前沿化学<sup>[1]</sup>。一个超分子是由两个或两个以上的分子基于分子间非共价键力的作用而形成的体系<sup>[2]</sup>。以冠醚、环糊精、杯芳烃等为代表的大环超分子主体的出现,不仅为研究超分子领域的自组装以及分子识别提供了更形象的模型,而且为超分子体系能够应用于更广泛的领域奠定了基础,有效推动了超分子化学的快速发展。

环糊精是一类环状的、通过 $\alpha$ -1,4-糖苷键连接的D-吡喃型葡萄糖单元组成的低聚麦芽糖。常见的有 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精,分别含有6、7、8个葡萄糖单元(如图1a所示)。环糊精相比于其它的大环分子,其特别之处在于它具有一个内腔疏水、外腔亲水的刚性锥形空腔结构,此空腔的窄口端称为环糊精的第一面,宽口端称为环糊精的第二面(如图1b所示)。这一特殊结构使环糊精可以通过疏水相互作用、范德华力、主客体分子间的匹配性等与有机分子、无机分子、稀有气体等多种化合物发生包合作用,从而成为近年来超分子化学领域研究的最主要对象之一。 $\beta$ -环糊精相比于 $\alpha$ -环糊精具有较大的空腔内径,相比于 $\gamma$ -环糊精生产成本较低,因此近年来迅速成为研究热点,应用范围更加广泛。为了更进一步拓宽环糊

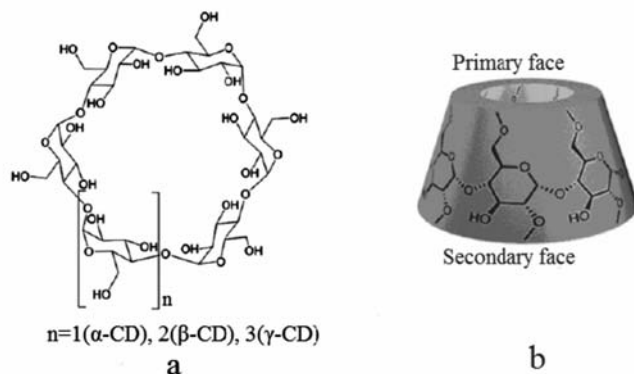


图1 环糊精的分子结构(a)和三维结构示意图(b)

Fig. 1 The molecular structure(a) and 3D structure(b) of cyclodextrin

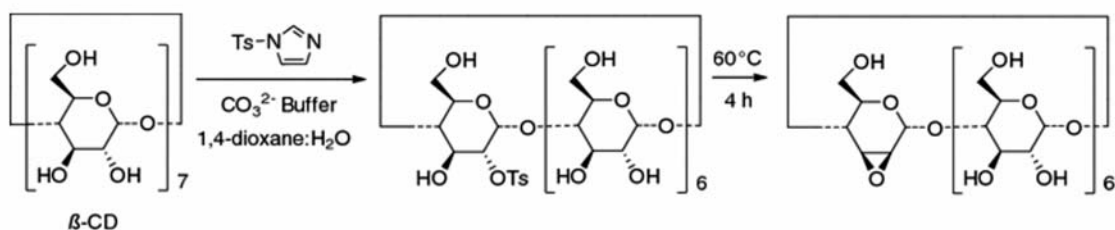
精主体的应用领域,需利用化学修饰或分子组装等方法对环糊精加以改性。本文主要综述了近年来 $\beta$ -环糊精及其修饰物的合成和以 $\beta$ -环糊精及其修饰物为超分子主体的超分子组装及应用进展。

## 1 以 $\beta$ -环糊精及其修饰物为超分子主体的研究

### 1.1 $\beta$ -环糊精衍生物

对于不同的使用场所,常常需要 $\beta$ -环糊精具有不同的溶解性、包埋性能或毒理学性质等,为达到这一目的,最简单的方式即在单个环糊精分子中引入相应的功能基团。通常,研究工作者们利用环糊精分子中的羟基或其他具有反应活性的基团来进行醚化、氧化、酯化等多种化学反应。近年来,随着对环糊精研究的进一步深入以及对环糊精性质更苛刻的要求,在环糊精分子中所引入的功能基团也趋于多样化、复杂化。

在 $\beta$ -环糊精的第一面引入功能基团的研究已经较为成熟,而对于在其第二面上功能基团的引入却相对困难。要在第二面引入功能基团通常要先将 $\beta$ -环糊精分子上的羟基进行磺酰化得到中间产物,再进行下一步反应。多年来,研究工作者们一直致力于改善中间产物单-2-对甲苯磺酰基- $\beta$ -环糊精的合成方法。Wang等<sup>[3]</sup>在1,4-二恶烷/碳酸盐缓冲溶液中以 $N$ -磺酰基咪唑为磺酰化试剂对单-2-对甲苯磺酰基- $\beta$ -环糊精中间体进行了有效制备。并且进一步研究显示,在相同的反应体系下如果延长反应时间可以得到另外一种重要的 $\beta$ -环糊精中间体(Scheme 1)。此合成方法避免了使用大量的极性有机溶剂、特定的催化剂以及易燃气体,因此具有较好的潜在应用价值。



Scheme 1 Synthesis method for monosulfonylation of  $\beta$ -CD at the 2-position<sup>[3]</sup>

环糊精空腔内疏水、外表面亲水的特殊结构使其被广泛应用于分离领域。Yu等<sup>[4]</sup>合成了一种新型手性离子液体功能化的 $\beta$ -环糊精,即6-*O*-2-羟丙基三甲基铵- $\beta$ -环糊精的四氟硼酸盐(HPTMA- $\beta$ -CD),可以作为手性选择剂用于多种药物对映体的拆分。研究表明,这种功能化的环糊精相对于母体环糊精在缓冲溶液中具有更高的溶解性,而且能够产生稳定的电渗电流,从而实现对映体的有效分离。

为克服 $\beta$ -环糊精在溶解性和安全性方面的缺陷,改善其对于蛋白质药物的口服给药方面的性能,Zhang等<sup>[5]</sup>合成了一种由羟丙基(HP)和羧甲基(CM)两种亲水性基团取代的 $\beta$ -环糊精衍生物。HP- $\beta$ -环糊精相比于 $\beta$ -环糊精水溶性更好,毒副作用更小,而CM- $\beta$ -环糊精是一类能够作为手性选择剂的阴离子环糊精衍生物,能够提高某些特定物质的生物制药属性。因此,将这两种基团同时引入 $\beta$ -环糊精分子中所制备的CM-HP- $\beta$ -环糊精,具有更低的细胞毒性,在临床应用方面更加安全。

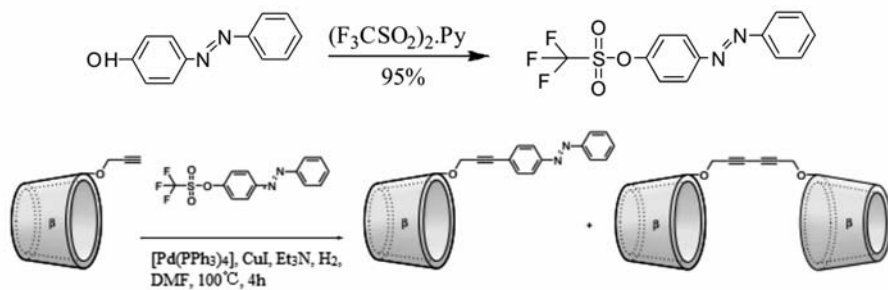
近年来,为适应环保要求,可生物降解和环境友好这一主题吸引了大量的关注。对于环糊精衍生物来说,要实现这一目标的关键在于溶剂的选择,要避免使用有机溶剂并且尽量在水溶液中进行反应。García等<sup>[6]</sup>将一水合磷酸钠和 $\beta$ -环糊精加入到琥珀酸水溶液中,制备出了可以作为药物超分子主体的琥珀酰- $\beta$ -环糊精,该合成过程所用原料成本低且环保,反应条件相对温和,而且产率较理想(76.2%),成功实现了 $\beta$ -环糊精衍生物的绿色合成。

### 1.2 $\beta$ -环糊精低聚物

环糊精分子低聚物是将环糊精分子空腔通过功能化基团桥连而成的环糊精为基础的超分子主体<sup>[7]</sup>。环糊精二聚体由于具有两个相邻的腔体结构,与普通环糊精相比具有更高的与客体分子结合的能力及反应选择性。因此,以二硫化物、联吡啶、乙二醇、偶氮苯以及对称二苯代乙烯等为桥连基团的环糊精二聚体相继被合成。

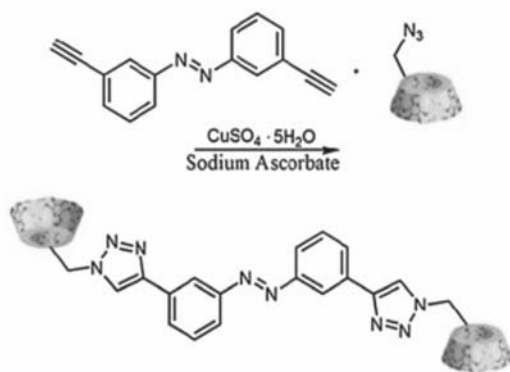
Tang 等<sup>[8]</sup>改进了二硫化物桥连的 $\beta$ -环糊精二聚体的合成方法,并测定了其在地喹氯铵(DQC,一种治疗口腔、牙龈等感染的抗菌药物)在水溶液中所形成的包合物的荧光光谱。结果显示此包合物产生的荧光强度相比于DQC与未改性的 $\beta$ -环糊精所形成的包合物的荧光强度有了显著增强,因此提高了DQC荧光光谱测定的灵敏度和选择性。Chen 等<sup>[9]</sup>测定了烯酰吗啉与硫化物桥连的 $\beta$ -环糊精二聚体所形成的包合物的荧光光谱,结果同样表明其测定的灵敏度和选择性有了显著提高。

为了能够通过外界刺激来调节主客体包合作用,Casas-Solvas 等<sup>[10]</sup>首次合成了在第二面上连有偶氮苯的 $\beta$ -环糊精(Scheme 2),偶氮苯可逆的顺反光学异构特性为环糊精在包合过程中能够实现光控提供了可能。



Scheme 2 Synthesis of  $\beta$ -CD derivatives functionalized with azobenzene<sup>[10]</sup>

Ma 等<sup>[11]</sup>又通过点击化学设计合成了哑铃状的偶氮苯- $\beta$ -环糊精(AZO- $\beta$ -CD)二聚物(Scheme 3),该合成路线能够实现定量合成并且得到高纯度产物。探究了水溶液中偶氮苯- $\beta$ -环糊精同偶氮苯改性的聚己内酯(AZO-PCL)的聚集行为(如图2所示),结果显示二者之间可以形成稳定的纳米颗粒,稳定期限



Scheme 3 Synthesis of AZO- $\beta$ -CD by click chemistry<sup>[11]</sup>

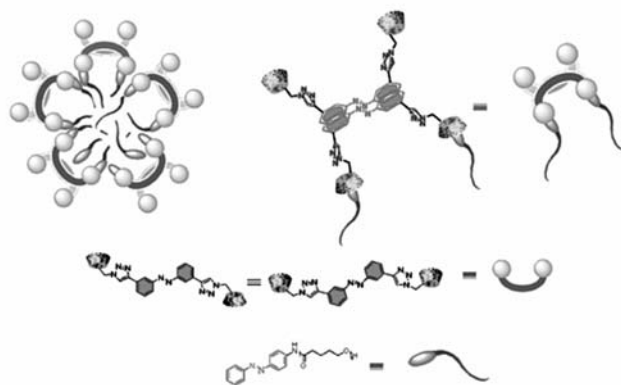
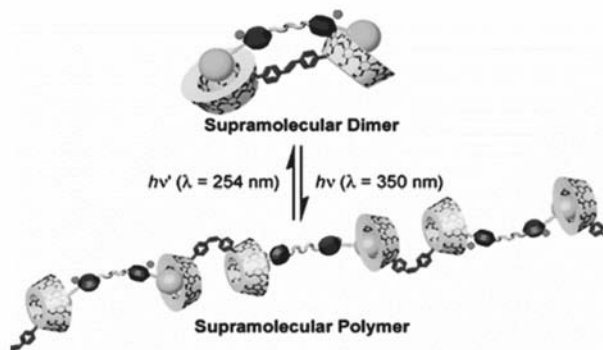


图2 偶氮苯 $\beta$ -环糊精与偶氮苯改性的聚己内酯在水溶液中可能的聚集模型示意图<sup>[11]</sup>

Fig. 2 Schematic representation of a possible aggregation mode of AZO- $\beta$ -CD and AZO-PCL supramolecular complexes<sup>[11]</sup>

至少 3 周,相比于普通囊泡具有明显的优势。而且光响应的偶氮苯改性的聚己内酯使这种聚集行为能够在外界刺激下表现出极好的选择性。

同样为了得到光控调节环糊精作为主体的超分子结构, Kuad 等<sup>[12]</sup> 合成了对称二苯代乙烯桥连的  $\beta$ -环糊精二聚物, 并探究了它与金刚烷衍生物在水溶液中的包合作用, 结果显示不同波长的光照射下所形成的超分子聚合物的结构是不同的, 但二者之间可以相互转化 (Scheme 4)。



Scheme 4 The proposed conformation change of cis stilbene bis( $\beta$ -CD) dimer stimulated by light<sup>[12]</sup>

### 1.3 $\beta$ -环糊精多聚物

$\beta$ -环糊精的多聚物的制备通常是环糊精及其衍生物进行交联、聚合或与其它聚合物相连, 所得到的多聚物呈现固定化、链状或网状等结构<sup>[13]</sup>。

Alsaiee 等<sup>[14]</sup> 为解决交联制备的  $\beta$ -环糊精聚合物吸附面积较低的问题, 成功制备了一种由刚性芳香化合物相连的具有介孔结构的  $\beta$ -环糊精聚合物 (如图 3 所示)。这种新型呈网状结构的  $\beta$ -环糊精聚合物具有很高的比表面积, 吸附性能也大大改善或提高。通过测定其对水中的有机污染物如双酚 A 等的吸附作用并与活性炭吸附进行比较发现, 其对水中有机污染物的吸收更加迅速并且彻底。进一步表明这种基于  $\beta$ -环糊精的多孔聚合物在水处理领域将有着广阔的应用前景。

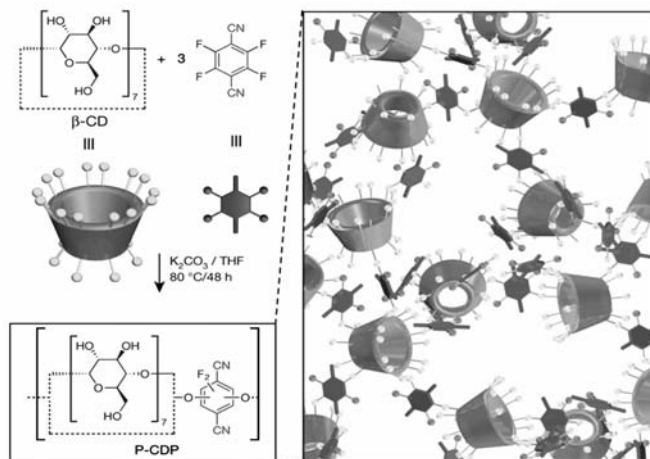


图 3 由刚性芳香化合物制得的环糊精聚合物网状结构<sup>[14]</sup>

Fig. 3  $\beta$ -CD polymer networks derived from nucleophilic aromatic<sup>[14]</sup>

除了以上介绍的几种  $\beta$ -环糊精修饰物外,  $\beta$ -环糊精还能与环氧氯丙烷、多聚羧酸、柠檬酸衍生物等多种物质交联生成不溶于水的基于  $\beta$ -环糊精的网状聚合物, 应用于水处理等领域<sup>[13]</sup>。或者与氯化胆碱、氯乙酸等交联生成离子聚合物, 应用于膜分离等领域<sup>[15]</sup>。

## 2 基于修饰的 $\beta$ -环糊精的分子组装研究

### 2.1 基于 $\beta$ -环糊精的一次组装

基于环糊精的轮烷一般是指在一个具有一定长度的线状分子上穿有一个或多个环糊精单元,并且线状分子的两端有体积较大的分子封端,以防止环糊精从线状分子上滑脱,这种超分子体系被称为轮烷。而没有用大体积分子进行封端的体系,则被称为准轮烷,拥有多个环糊精单元的轮烷分子,称为聚轮烷<sup>[16]</sup>。在轮烷和准轮烷的结构中,构筑块上的功能取代基通常紧密排列在有限的空间内,这就使其能够同时与底物的多个结合位点反应,从而有效增强构筑块的功能,这在生物分子领域意义重大。例如,未组装前的蒽基改性的 $\beta$ -环糊精上的蒽基官能团只能插入 DNA 最小的沟槽内从而对 DNA 产生一个稳定的吸引力。Liu 等<sup>[17]</sup>将蒽基改性的 $\beta$ -环糊精穿在线状分子聚丙二醇双(2-氨基丙基)醚(PPG-NH<sub>2</sub>)上,成功制备了两种荧光准轮烷(如图4所示),形成准轮烷后的蒽基基团既能够插入 DNA 的最小沟槽又能插入最大沟槽,证明此准轮烷对于 DNA 有良好的感应性能,并且能将原本松散的 DNA 浓集成稳固的微粒结构。可见,轮烷作为分析感应的工具在基因表达和运输方面有着巨大的潜在应用价值。

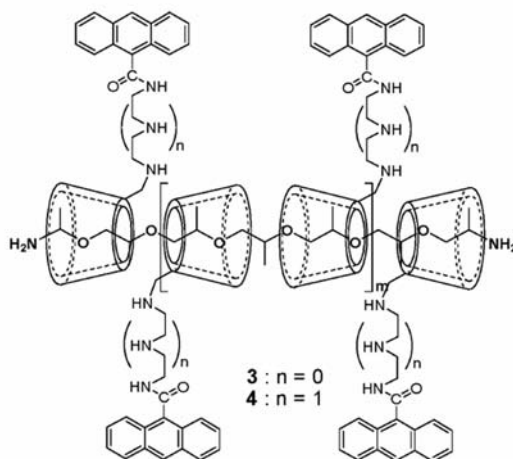


图4 蒽基改性 $\beta$ -环糊精与 PPG-NH<sub>2</sub>形成的准轮烷结构示意图<sup>[17]</sup>

Fig. 4 The structure of  $\beta$ -CD-based polypseudorotaxanes with anthryl grafts<sup>[17]</sup>

此外,Gonzalez 等<sup>[18]</sup>首次制备了一种骨架上包含 $\beta$ -环糊精的线性阳离子聚合物,并将其用于基因运输。这种含有环糊精的阳离子聚合物具有低毒性,并且能够有效的在细胞体系中运输 DNA。更重要的是,它与 DNA 所形成的这种复合物由于具有多个环糊精结构因此能够通过包合作用进一步被修饰<sup>[19]</sup>。近年来,基于准轮烷的一些优点,Li 等<sup>[20]</sup>将低聚糖乙烯亚胺(OEI)修饰的 $\beta$ -环糊精穿在线状分子聚环氧乙烷(PEO)和聚氧化丙烯(PPO)的三嵌段共聚物(PEO-PPO-PEO)上,合成了一种新型阳离子轮烷(如图5所示)。在适当的条件下,这种阳离子轮烷在封端前能够根据氨基的密度和超分子的灵活

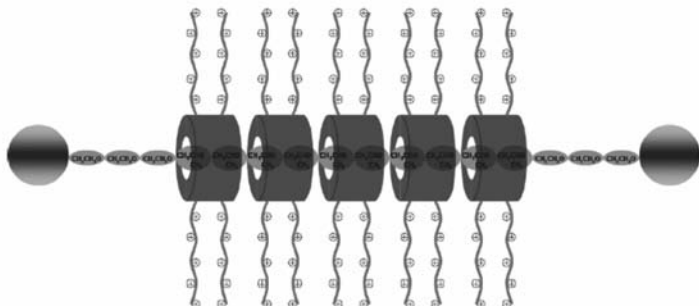


图5 OEI 修饰的 $\beta$ -环糊精与 PEO-PPO-PEO 形成的轮烷结构示意图<sup>[20]</sup>

Fig. 5 The structure of cationic polyrotaxanes with multiple OEI-grafted  $\beta$ -CD rings<sup>[20]</sup>

性来调控其结构和构象,得到性质不同的基因载体,从而得以更广泛的应用。

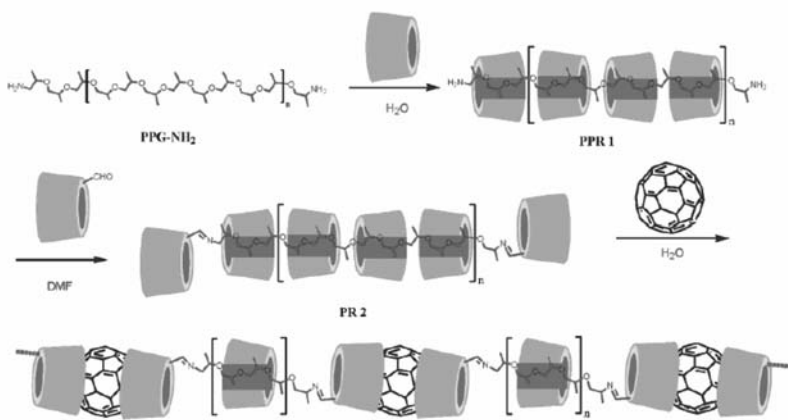
除了应用于基因运输,基于  $\beta$ -环糊精的轮烷和准轮烷制备的水凝胶在药物运输领域也有着广阔的应用前景<sup>[21]</sup>。

$\beta$ -环糊精与量子簇的超分子作用对于量子簇的改性也有显著效果。Mathew 等<sup>[22]</sup>用  $\beta$ -环糊精对 4-叔丁基苯基甲硫醇保护的  $\text{Au}_{25}$  原子簇 ( $\text{Au}_{25}\text{SBB}_{18}$ ) 进行了改性。环糊精除能改变其光电学性质,对于其稳定性和光响应性也有所改善。由于  $\text{Au}_{25}\text{SBB}_{18}$  对外界刺激比较敏感,环糊精的加入可以像伞一样保护脆弱的原子簇不与金属离子、配合体等不稳定因素直接接触,这也为原子簇应用于更广泛的领域奠定了基础。

## 2.2 基于修饰的 $\beta$ -环糊精的二次组装

通常,轮烷和准轮烷的长度要取决于作为“轴”的线状分子的长度,这就使得要获得一个长的超分子线性结构存在一定困难<sup>[23]</sup>。而且为了防止环糊精从线状分子上脱除而存在的封端基团,往往会影响轮烷在水中的溶解性并且阻止其进一步组装<sup>[24]</sup>。

为解决这些问题,很多研究人员采用了二次组装的方法。Liu 等<sup>[24]</sup>成功制备了一种拥有金属中心、通过分子内协调作用或包合作用组装的超分子产物。首先,用  $\beta$ -环糊精代替其它的大型基团作为准轮烷的终端基团,得到相应的轮烷。此轮烷两端各有一个环糊精空腔,因此能够以 2:1 的摩尔比与多种憎水客体发生包合作用,从而完成二次组装。他们探究了此种轮烷与憎水客体  $\text{C}_{60}$  的组装过程 (Scheme 5)。这种以环糊精本身作为终端集团的轮烷具有良好的水溶性,并且在结合了  $\text{C}_{60}$  后能够达到初始轮烷长度的 13 倍。



Scheme 5 The secondary assembly of  $\beta$ -CD-based polyrotaxanes with  $\text{C}_{60}$ <sup>[24]</sup>

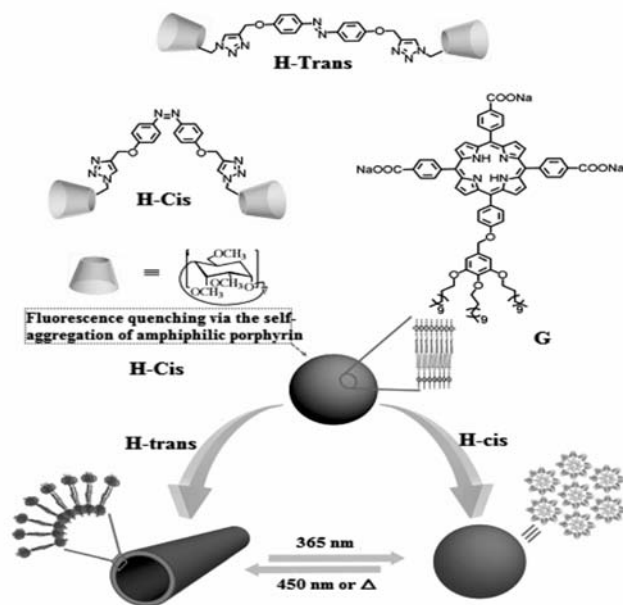
具有线性结构的超分子的二次组装除了可以发生在主链方向上,同样能发生在垂直于主链方向,由此形成的新的超分子结构能够将 DNA 进一步浓集,对基因的表达和运输有重要意义。Ke 等<sup>[25]</sup>用葫芦脲[6]对基于  $\beta$ -环糊精的准轮烷超分子线性结构的侧链进行二次组装,得到一种新型超分子产物,这种超分子能根据准轮烷与葫芦脲的二次组装程度来控制其对 DNA 的浓集程度,当有 70% 的  $\beta$ -环糊精侧链与葫芦脲[6]相结合时可达最大 DNA 浓集效率。

此外,基于  $\beta$ -环糊精的超分子二次组装还能够形成纳米管或纳米颗粒的结构。并且在特定条件下,这些纳米管和纳米颗粒之间还可以相互转化。

Li 等<sup>[26]</sup>利用酞菁分子桥连的双全甲基- $\beta$ -环糊精和带有长疏水烷基侧链的阴离子卟啉组成的准轮烷为结构单元,进行二次组装,形成了中空的纳米管结构。纳米管内外表面都是由有着刚性酞菁垫片的全甲基化- $\beta$ -环糊精/卟啉关联的结构单元组成,而纳米管壁的中间部分则是交织在一起的疏水烷基侧链。这种纳米管不仅能提供大量的阴离子卟啉作为催化中心的固定位,而且能够提供一个疏水的微环境。也就是说,烷基链相互作用所产生的疏水区域,恰好为憎水反应物提供了一个靠近催化中心的位点,这就使得该纳米管在适宜条件下能够有效促进催化反应。例如,对于卤代芳烃和苯硼酸衍生物之间

的偶联反应,室温 1 h 即可达到 93% ~ 99% 的分离产率,并且易回收、易循环使用,无活性损失。

前面提到的以偶氮苯来修饰 $\beta$ -环糊精而实现光控的例子,主要探究的是光控下的组装和解组装,而对于光控下超分子组装产物的形态变化鲜有涉及。Sun 等<sup>[27]</sup>报道了亲水卟啉和偶氮苯桥连的双全甲基- $\beta$ -环糊精的二次组装产物在光控下纳米管-纳米颗粒之间可逆的形态转换(Scheme 6)。



Scheme 6 Reversible conversion of nanotube and nanoparticle mediated by  $\beta$ -CD dimers<sup>[27]</sup>

### 2.3 基于修饰的 $\beta$ -环糊精的多层次组装

除了简单的一次组装、二次组装,环糊精作为具有独特空腔结构和性质的第二代超分子主体,还能够与多种有机、无机分子通过非共价相互作用协同构筑高级有序的聚集体,从而展现出比简单构筑单元更优异的性能。中国科学家在这方面研究取得了领先进展。

Guo 等<sup>[28]</sup>利用多层次组装这一概念,通过向由金刚烷(Ada)单边修饰的低质均相对分子质量( $M_w \leq 2K$ )聚乙二醇(PEG)和 $\alpha$ -环糊精制备的超分子凝胶中加入 $\beta$ -CD-SiO<sub>2</sub>纳米颗粒的方法,制备出了一种有机-无机杂合水凝胶(结构如图6所示),这种新型杂合水凝胶与原生水凝胶相比,在机械强度和粘度等性质方面有了很大改善。

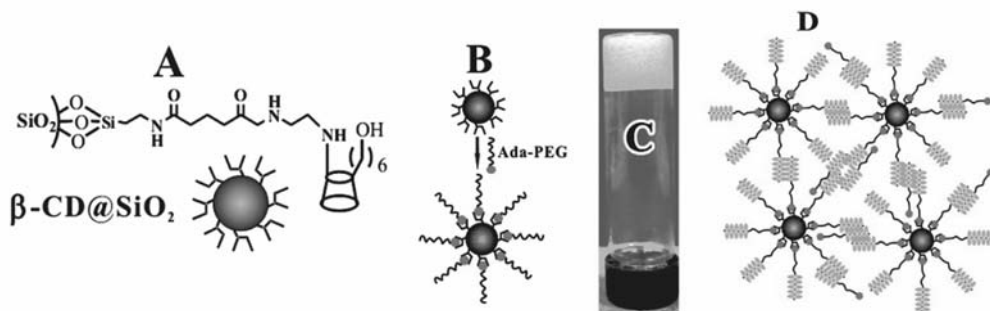
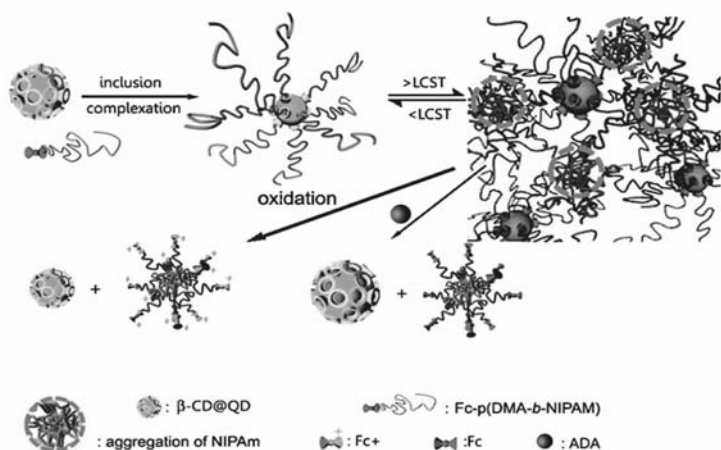


图6  $\beta$ -CD-SiO<sub>2</sub>的化学结构(A)和与Ada-PEG包合作用模型(B);由Ada-PEG2K(10 mg/mL), $\alpha$ -CD(96.7 mg/mL), $\beta$ -CD-SiO<sub>2</sub>(10 mg/mL)组成的超分子水凝胶的光学图片(C)和结构示意图(D)<sup>[28]</sup>

Fig.6 (A) Chemical structure and (B) schematic representation of  $\beta$ -CD-SiO<sub>2</sub> and its inclusion complex with Ada-PEG. (C) Optical photo and (D) schematic representation of the supramolecular hydrogels made of Ada-PEG2K(10 mg/mL),  $\alpha$ -CD(96.7 mg/mL), and  $\beta$ -CD-SiO<sub>2</sub>(10 mg/mL)<sup>[28]</sup>

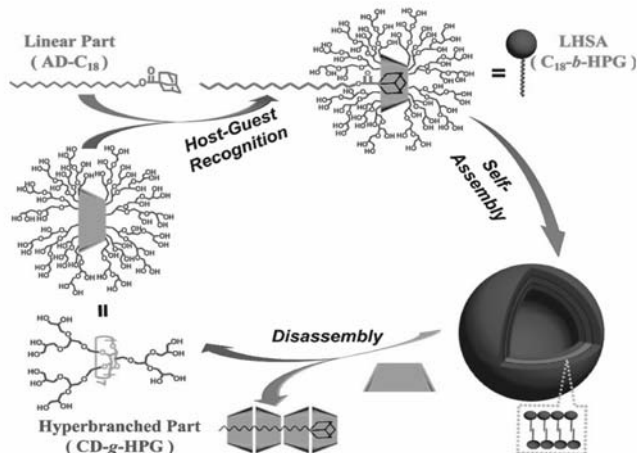
Liu 等<sup>[29]</sup>以 $\beta$ -环糊精修饰的CdS量子点( $\beta$ -CD@QD)为核,然后使 $\beta$ -环糊精与偶氮苯(AZO)末端

修饰的二嵌段共聚物 AZO-PDMA-*b*-PNIPAM 的偶氮苯部分发生主客体包合,从而得到一种杂化包合物(HIC)。此种水凝胶能够对温度和超分子取代这两种刺激做出响应。此外,同样是用 AZO-PDMA-*b*-PNIPAM,若与 $\beta$ -环糊精修饰的氧化石墨烯片层发生非共价键作用,也可形成杂化石墨烯包合物(HGIC),经加热后转化成超分子聚合水凝胶<sup>[30]</sup>。后来,在此基础上,同一课题组的 Du 等<sup>[31]</sup>以 $\beta$ -环糊精修饰的量子点为核,二茂铁(Fc)末端修饰的二嵌段共聚物 p(DMA-*b*-NIPAM)为壳,设计制备了一种新型的二茂铁杂化包合物(Fc-HIC)。由此得到的水凝胶具有良好的电化学活性,能够根据温度变化实现溶胶-凝胶的可逆转换,并对化学氧化和超分子竞争做出响应(Scheme 7)。为进一步探究具有电化学活性的凝胶,Du 等<sup>[32]</sup>又以环糊精修饰的量子点(CD@QD)和单体功能化的二茂铁(Fc-M)所形成的包络合物作为超分子交联点(Fc-SCL),与 *N,N*-二甲基丙烯酰胺(DMA)共聚从而得到一种新型的杂化水凝胶。此种水凝胶的机械和荧光性质有望实现永久性电化学响应。



Scheme 7 Schematic illustration of the formation and dissociation of the supramolecular Fc-HIC hydrogel<sup>[31]</sup>

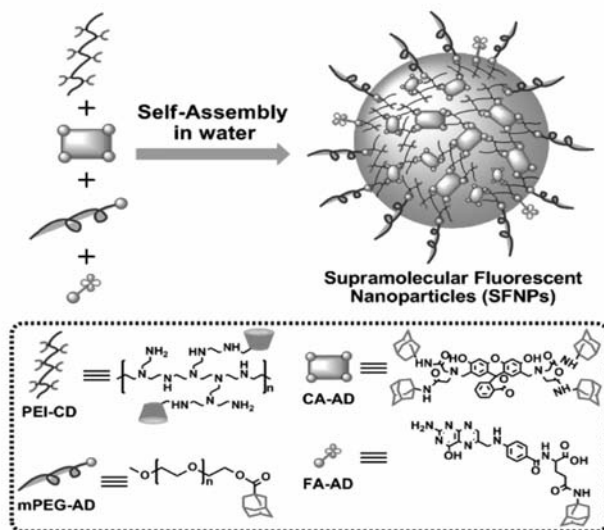
为进一步验证应用小分子或聚合物片段通过非共价键力制备超分子两亲性化合物的设想,Tao 等<sup>[33]</sup>通过接枝有超支化聚缩水甘油的 $\beta$ -环糊精(CD-*g*-HPG)与金刚烷修饰的长烷基链 AD-C<sub>18</sub>的主客体包合作用,首次合成出了一种线性超支化超分子两亲性化合物(LHSAs)。LHSAs 在水中能够通过自组装形成具有良好稳定性和柔顺性的囊泡,而在主体 $\beta$ -环糊精竞争时会可实现解组装(Scheme 8)。后来,同课题组的 Liu 等<sup>[34]</sup>用顶端连有偶氮苯的超支化聚(3-乙基-3-环氧丙烷甲醇)(AZO-*g*-HBPO)代替 AD-C<sub>18</sub>制备了与此相似的 Janus 型超支化超分子聚合物,李惠梅等<sup>[35]</sup>用偶氮苯基团修饰的线性聚苯乙烯(AZO-PS)代替 AD-C<sub>18</sub>制备了另外一种线性超分子超支化聚合物 PS-*b*-HPG。而 Dong 等<sup>[36]</sup>则利用“bricks and mortar”的超分子合成方法,基于(i)金刚烷修饰的钙黄绿素(CA-AD),(ii)枝接有 $\beta$ -CD 的



Scheme 8 Preparation, self-assembly, and disassembly processes of C<sub>18</sub>-*b*-HPG<sup>[33]</sup>

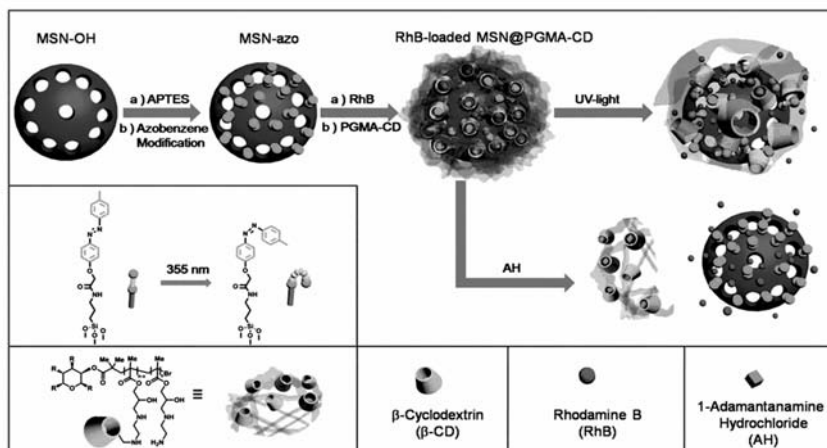


聚乙烯亚胺(PEI-CD), (iii) 金刚烷修饰的聚乙二醇衍生物(mPEG-AD)和(iv) 金刚烷修饰的叶酸(FA-AD)制备了一种水溶性的超分子荧光纳米颗粒(SFNPs)(Scheme 9), 这种纳米颗粒不仅大小可调控, 而且对于肿瘤特异性运输具有智能靶向能力。



Scheme 9 Schematic representation of calcin-based supramolecular fluorescent nanoparticles(SFNPs) self-assembled in water *via* host-guest interactions of  $\beta$ -cyclodextrin( $\beta$ -CD) and adamantine(AD)<sup>[36]</sup>

此外, Li 等<sup>[37]</sup> 利用超分子的组装和解组装, 设计合成了一种基于包含  $\beta$ -环糊精的聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯)(PGMAs)的有机-无机杂化介孔纳米复合材料(Scheme 10), 可作为纳米阀门系统, 用于可控运输。Gu 等<sup>[38]</sup> 同样利用同时包含  $\beta$ -环糊精和偶氮苯的聚(甲基丙烯酸缩水甘油酯), 自组装形成直径约 200 nm 的超分子聚合物囊泡, 可用于结肠药物的运输, 并在  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  刺激下完成释放。



Scheme 10 Schematic representation of the preparation process of RhB-loaded MSN@PGMA - CD and its release of cargos in response to UV light or competitive binding<sup>[37]</sup>

### 3 $\beta$ -环糊精及其修饰物的应用

#### 3.1 $\beta$ -环糊精及其修饰物在药物运输方面的应用

$\beta$ -环糊精的疏水空腔结构使得它能够与小分子、离子、蛋白质等多种化合物发生包合作用, 并且它的低毒性和低免疫原性使其能够作为超分子主体与药物发生包合作用从而应用于药物运输领域。 $\beta$ -环糊精的应用能够改善药物的溶解性和稳定性, 提高药物吸收率, 控制药物在局部释放并减轻毒性等。

树状分子因具有独特的结构以及性质已经在药物运输领域引起广泛关注。Toomari 等<sup>[39]</sup>为将树状分子特性与 $\beta$ -环糊精的优异性质相结合,通过点击化学的方式合成了一种 $\beta$ -环糊精-树状分子(如图 7 所示),进一步研究发现,这种新型树状分子对抗癌药物甲氨蝶呤(MTX)的包合率可达到 79.8%,而且体外实验表明无论是这种新型树状分子还是所形成的包合物都是没有细胞毒性的。在缓冲溶液中的体外药物释放结果显示 $\beta$ -环糊精-树状分子有望作为一种可控的药物运输的纳米级载体用于癌症的治疗。

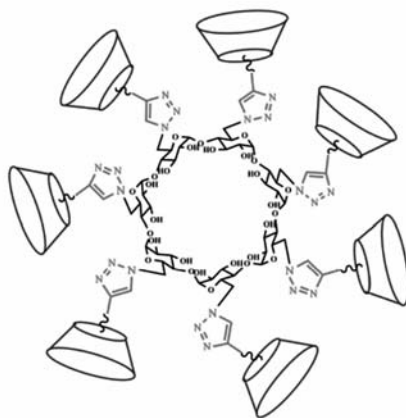


图 7 基于 $\beta$ -环糊精-树状分子结构示意图<sup>[39]</sup>

Fig. 7 The molecular structure of  $\beta$ -CD-based dendrimer<sup>[39]</sup>

Yin 等<sup>[40]</sup>合成了一种叶酸缀连的、以抗癌药物阿霉素为靶向药物的新型 $\beta$ -环糊精衍生物,其具有良好的药物结合性、生物相容性以及生理稳定性。细胞吸收及叶酸受体结合的竞争实验显示,这种新型分子能够有效的将阿霉素运输到具有活跃的叶酸受体的癌细胞中,而且进一步研究显示,此种情况下阿霉素的毒性可以得到缓解。后来, Tofzikovskaya 等<sup>[41]</sup>通过体外实验探究了 6-脱氧-6-[(1-(2-氨基)乙胺基)叶酸]- $\beta$ -环糊精(CDEnFA)在不同细胞体系中的细胞毒性以及其与 MTX 发生包合之后生物性质的变化,结果显示, CDEnFA 在所研究的细胞体系中是没有细胞毒性的,并且与 MTX 相比,  $n(\text{CDEnFA}) : n(\text{MTX}) = 1:1$  包合物的细胞毒性对于癌细胞显著提高,而对于正常的细胞则降低了 4 倍。此外, Shu 等<sup>[42]</sup>、Shi 等<sup>[43]</sup>、Huang 等<sup>[44]</sup>、Wei 等<sup>[45]</sup>等也相继探究了基于 $\beta$ -环糊精的衍生物对于抗癌药物的携带作用,可见其在抗癌领域的巨大潜在应用价值。

Ye 等<sup>[46]</sup>合成了一种新型铁乳蛋白改性的 $\beta$ -环糊精用于脑靶向药物的运输。结果显示,这种新型 $\beta$ -环糊精衍生物有效提高了血脑屏障的运输效率。因此,这种新型的纳米药物运输系统不仅有望用于脑靶向药物的运输,而且可用于神经系统疾病的治疗以及作为诊断试剂。

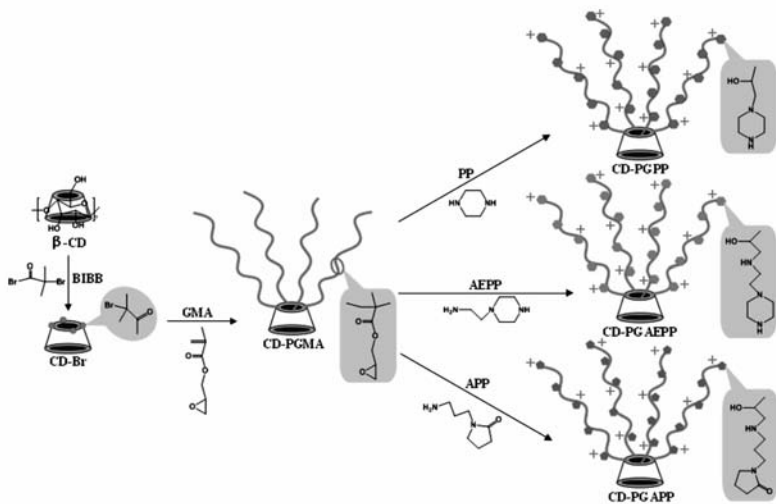
Li 等<sup>[47]</sup>通过控制不同交联密度合成了一系列 $\beta$ -环糊精共轭透明质酸,用于治疗伤口愈合的抗炎药物双氯酚酸钠的持续运输。这种共轭 $\beta$ -环糊精有效延长了运输时间至 28 d,这对于伤口愈合过程中的抗炎作用是非常有利的。

### 3.2 $\beta$ -环糊精及其修饰物在基因运输方面的应用

$\beta$ -环糊精具备非免疫原性、低毒性及优异的生物相容性等优点,并且在生物介质中能够通过增强细胞膜对基因的吸收或稳定性来提高基因的生物利用度。因此,近年来,在基因领域有着越来越广泛的应用。

Ping 等<sup>[48]</sup>利用 $\beta$ -环糊精与低质均相对分子质量的 PEI( $\text{LM}_w$  PEI)组装的超分子作为母体基因载体(PEI- $\beta$ -CD),并将其与一种 11 肽(MQLPLATGGGC)共轭得到了一种新型的靶向基因载体(MPC)来调节靶向纤维母细胞生长因子受体(FGFR)对于 DNA 的运输。利用含二硫化物的金刚烷-PEG 共轭物(Ad-SS-PEG)可以将 MPC 进一步聚乙二醇化,从而得到包合物 MPC/Ad-SS-PEG。相比于非靶向聚合物, MPC 基因转染效率更高。而包合物 MPC/Ad-SS-PEG 在携带肿瘤的小鼠体内能够有效调节靶向肿瘤基因的运输,这表明这种包合物能够作为一种潜在且安全有效的非病毒载体应用于癌症基因的治疗。

Li 等<sup>[49]</sup>合成了一系列以 $\beta$ -环糊精为核心的星状基因运输载体(Scheme 11)。这类阳离子聚合物能够将 pDNA 浓集为聚合物或足够小的质粒纳米颗粒从而供细胞吸收以及之后的转染。而且,此类运输载体溶血现象极低,这就表明其与血液具有很好的相容性。后来,Yin 等<sup>[50]</sup>又报道了一种新的透明质酸共轭的 $\beta$ -环糊精星型聚合物。研究表明,这种新型聚合物细胞毒性低,能够高效浓集 pDNA,尤其对于乳腺癌细胞的阳性 CD44 基因具有较高的转染效率。



Scheme 11 The synthesis and structure of  $\beta$ -cyclodextrin-cored starlike polymers<sup>[49]</sup>

### 3.3 $\beta$ -环糊精及其修饰物在催化反应方面的应用

环糊精具有的疏水空腔能够对疏水有机物或有机金属等进行封装,而且其外表面又具有亲水性,因此环糊精及其衍生物在绿色化学方面受到广泛关注。环糊精表面的亲水羟基能够被硫醇盐、磺丁基醚、羟丙基等多种官能团修饰,修饰之后的环糊精不仅在自组装和药物运输等领域有着广泛的应用,而且能够用于稳定具有催化活性的纳米颗粒。

Liang 等<sup>[51]</sup>制备了3种水溶性的(二茂铁-1,2,3-三唑甲基)苯- $\beta$ -环糊精的衍生物作为支撑剂用于具有催化活性的钯纳米颗粒(PdNPs)的制备和稳定。并用由此得到的PdNPs在一定条件下催化Miyaura-Suzuki反应,得到目的产物的产率可达98%,而同样条件下用仅含 $K_2[PdCl_4]$ 的水溶液进行催化反应所得目的产物的产率仅有13%。这可能是由于支撑剂三唑二茂铁-环糊精衍生物中的杂原子配体与PdNP所形成的 $\pi$ 键为其提供了弱的超分子稳定作用,从而使其催化效率大大增加。为了使Miyaura-Suzuki反应能够在环境友好的水溶液或纯水中进行,从而实现此反应的绿色化,Decottignies等<sup>[52]</sup>成功利用 $\beta$ -环糊精开发了一种无配体的以水为基础的反应方法。在使用低负载量催化剂的情况下,通过对比添加少量 $\beta$ -环糊精和未添加 $\beta$ -环糊精的实验表明,添加了 $\beta$ -环糊精之后目标产物产率明显提高。

Potier 等<sup>[53]</sup>利用甲基化的 $\beta$ -环糊精在水/有机相界面作为稀释剂,成功解决了加氢甲酰化反应中含烯烃的有机相和含催化剂的凝胶相两相中出现的油滴饱和现象。这是因为适量的甲基化 $\beta$ -环糊精的加入可以控制相界面的性质,并且可以作为超分子主体参与底物的转化,从而达到更高的烯烃转化率。而且,加入甲基化 $\beta$ -环糊精之后,无论是催化剂活性还是反应选择性都有所改善。

### 3.4 $\beta$ -环糊精及其修饰物在分离方面的应用

在某些特定情况下, $\beta$ -环糊精形成包合物的过程与手性识别和物质分离的过程类似。He 等<sup>[54]</sup>制备了一种新型的手性吸收材料, $\beta$ -环糊精的L-苯丙氨酸衍生物键合二氧化硅(L-Phe-CD/SiO<sub>2</sub>),相同条件下分别进行其对L-丙氨酸和D-丙氨酸的吸收实验发现,L-Phe-CD/SiO<sub>2</sub>对L-丙氨酸的吸收能力远高于对D-丙氨酸的吸收能力,这就表明L-Phe-CD/SiO<sub>2</sub>对于L-丙氨酸具有很好的选择性。这可能是由于 $\beta$ -环糊精被L-苯丙氨酸修饰后,导致其对于L-丙氨酸识别位点增加,识别能力增强,而相应的对于D-丙氨

酸的手性结合位点则减少,结合能力减弱,从而表现出较好的选择性。因此,*L*-Phe-CD/SiO<sub>2</sub>可以应用于手性外消旋丙氨酸的分离。此外,Hong等<sup>[55]</sup>将硫酸酯化 $\beta$ -环糊精衍生物吸附于二氧化锆载体上,得到更为稳定的固定相,用于毛细管电色谱对同一系列手性化合物对映体的分离。Chang等<sup>[56]</sup>将羧基化的单层碳纳米管(SWCNT-COOH)与羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)相连,再与硅胶键合,所得到的新型化合物被用于高效液相色谱法中的固定相,对相关物质进行分离。通过进一步探究其对多环芳烃及其类似物的分离发现,这种新型的固定相比HP- $\beta$ -CD或只有单层碳纳米管键合的硅胶具有更高的选择性,从而得到更好的分离效果。

### 3.5 $\beta$ -环糊精及其修饰物在脱除水中污染物方面的应用

由于 $\beta$ -环糊精的疏水空腔能够包合疏水分子,因此在水污染物脱除领域引起广泛关注。而 $\beta$ -环糊精具有一定的水溶性,导致其不能直接用于水中污染物的脱除。Morin-Crimi等<sup>[13]</sup>报道过水不溶性的 $\beta$ -环糊精-环氧氯丙烷聚合物对水中污染物的脱除具有良好的效果。后来,Bhattarai等<sup>[57]</sup>将 $\beta$ -环糊精涂覆于硅表面制备了吸附剂,用于水中多种污染物的脱除,结果显示脱除率高达90%,并且脱除率随着环糊精负载量的增加而增加(最合理负载量为0.23 g/g)。其吸附能力也优于活性炭,而且易再生、吸附能力损失小。Mamba等<sup>[58]</sup>合成了一种碳纳米管-环糊精聚合物用于脱除低浓度的水污染物,并且其对于有机污染物和无机污染物均有脱除效果。

### 3.6 $\beta$ -环糊精及其修饰物在其它方面的应用

由于 $\beta$ -环糊精不仅能通过多种分子间相互作用(范德华力、静电作用力、疏水作用力、偶极-偶极作用力和氢键作用力等)来形成包合物,而且能够在温和的条件下进行可逆的分子组装,可被用于合成分子印迹聚合物(MIPs)以简化制备过程和人工受体的回收过程。Kyzas等<sup>[59]</sup>合成了 $\beta$ -环糊精的分子印迹聚合物(CD-MIPs)并探究了其吸附染料的最有利条件。通过比较其与壳聚糖分子印迹聚合物(CHI-MIPs)的吸附效果发现,在任何温度下,CD-MIPs与染料的再结合能力均要优于CHI-MIPs。

$\beta$ -环糊精的低毒性和生物兼容性使其在食品方面也有广泛应用。Mangolim等<sup>[60]</sup>探究了制备姜黄素和 $\beta$ -环糊精包合物的有效方法,并将所制得包合物用于制作香草冰激淋。这种包合物与纯的染料添加剂制作出的冰激淋相比,无论是外观还是口感上均无差别。而且,与 $\beta$ -环糊精形成包合物后的姜黄素具有更好的分散性,要达到相同的效果,需要的用量要远小于纯染料,从而节省染料。

Jeong等<sup>[61]</sup>首次将超支化的 $\beta$ -环糊精聚合物( $\beta$ -CDp)用作一种新型的硅电极粘结剂。这种超支化 $\beta$ -环糊精的网状结构能够与硅颗粒形成多维氢键,在二者之间形成很强的相互作用,有效延长其生命周期。

Liu等<sup>[62]</sup>用丙烯酰胺和模块化的 $\beta$ -环糊精合成了一种新型的水溶性共聚物用于提高原油采收率。通过与部分水解的聚丙烯酰胺(HPAM)比较发现,这种新型共聚物的粘度、耐热性、抗剪切强度、抗盐性和长期稳定性均得到了很大提高。其采收率比水驱提高了18.3%,比HPAM驱提高了12.5%。

我们课题组首次提出以分子识别方法脱除油品中硫化物、氮化物的设想,并探索研究了 $\beta$ -环糊精或修饰的 $\beta$ -环糊精作为超分子主体对油品中有机硫化物<sup>[63-64]</sup>、氮化物<sup>[65-66]</sup>的脱除效果。研究表明, $\beta$ -环糊精对油品中的硫化物和氮化物具有包合脱除作用,而且客体分子的尺寸及空间效应等决定着分子识别包合脱除的效率;利用该方法对某些硫化物、氮化物的脱除率可分别达到56.5%及84.2%。将分子识别方法应用于分离油品中硫化物、氮化物是炼油工业的创新思路,可以实现通过绿色化学方法对油品进行加工,进而达到获得超低硫、超低氮油品的新思路、新方法,具有很强的原创性。

## 4 总结与展望

$\beta$ -环糊精腔体外表面上由于具有许多反应活性的—OH,因此能够根据需求与多种物质发生反应,从而得到性能更为优良的修饰的 $\beta$ -环糊精产物。而环糊精的疏水空腔结构使其能够与其它分子组装形成轮烷、准轮烷等多种超分子,并进一步形成纳米管、纳米颗粒等更加复杂的二次组装产物,这均为环糊精及以环糊精为主体的超分子在药物运输、基因运输、催化反应、分离等方面的应用奠定了基础,极大地改善了相关反应的效率和选择性等。

虽然目前对 $\beta$ -环糊精及以 $\beta$ -环糊精为主体的超分子化学的研究已经取得很大进展,但仍然有一些具有挑战性的实际问题需要解决。如 $\beta$ -环糊精及其修饰物在水中或其它有机溶剂中的溶解度问题;基于 $\beta$ -环糊精的超分子对酸碱或其它化学试剂的不稳定性问题等。而在环糊精化学未来的发展中,除了努力开发新技术,竭力解决现阶段遇到的问题,还要扬长避短,最大程度发挥环糊精自身优势,如其低毒无污染、独特疏水空腔的结构等。可以预见,未来将会有更多的新型分子被设计合成,并实现传统的共价聚合物无法实现的一些反应,比如刺激响应、分子机器等,从而为其在各领域,尤其是生物技术、药物运输方面实现更深层次的应用提供可能。此外,一些更精密的催化体系或能量转换体系也可能通过修饰的 $\beta$ -环糊精而得以实现,这对于可持续社会发展具有重大意义。

## 参 考 文 献

- [1] Steed J W, Atwood J L. Supramolecular Chemistry[M]. ZHAO Yaopeng, SUN Zhen, Trans. Beijing: Chemical Industry Press, 2006:1-2 (in Chinese).  
斯蒂德 J W, 阿特伍德 J L. 超分子化学[M]. 赵耀鹏, 孙震译, 译. 北京: 化学工业出版社, 2006:1-2.
- [2] Lehn J M. Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives[M]. Weinheim: VCH, 1995.
- [3] Wang Z Z, Fu X Y, Dai G D, et al. Efficient and Improved Syntheses of Two Key Intermediates for Functionalization of  $\beta$ -Cyclodextrin at the Secondary Hydroxyl Face[J]. *Monatsh Chem*, 2011, **142**(3):317-319.
- [4] Yu J, Zuo L H, Liu H J, et al. Synthesis and Application of a Chiral Ionic Liquid Functionalized  $\beta$ -Cyclodextrin as a Chiral Selector in Capillary Electrophoresis[J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, **27**(8):1027-1033.
- [5] Zhang L F, Zhang Z H, Li N, et al. Synthesis and Evaluation of a Novel  $\beta$ -Cyclodextrin Derivative for Oral Insulin Delivery and Absorption[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, **61**:494-500.
- [6] García A, Leonardi D, Lamas M C. Promising Applications in Drug Delivery Systems of a Novel  $\beta$ -Cyclodextrin Derivative Obtained by Green Synthesis[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, **26**(2):602-608.
- [7] Chen Y, Liu Y. Cyclodextrin-based Bioactive Supramolecular Assemblies[J]. *Chem Soc Rev*, 2010, **39**(2):495-505.
- [8] Tang B, Liang H L, Xu K H, et al. An Improved Synthesis of Disulfides Linked  $\beta$ -Cyclodextrin Dimer and Its Analytical Application for Dequalinium Chloride Determination by Spectrofluorimetry[J]. *Anal Chim Acta*, 2005, **554**(1/2):31-36.
- [9] Chen D M, Chen Z Z, Xu K H, et al. Studies on the Supramolecular Interaction Between Dimethomorph and Disulfide Linked  $\beta$ -Cyclodextrin Dimer by Spectrofluorimetry and Its Analytical Application[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, **59**(9):4424-4428.
- [10] Casas-Solvas J M, Martos-Maldonado M C, Vargas-berenguel A. Synthesis of  $\beta$ -Cyclodextrin Derivatives Functionalized with Azobenzene[J]. *Tetrahedron*, 2008, **64**(48):10919-10923.
- [11] Ma H C, Wang F, Li W F, et al. Supramolecular Assemblies of Azobenzene- $\beta$ -Cyclodextrin Dimers and Azobenzene Modified Polycaprolactones[J]. *J Phys Org Chem*, 2014, **27**(9):722-728.
- [12] Kuad P, Miyawaki A, Takashima Y, et al. External Stimulus-responsive Supramolecular Structures Formed by a Stilbene Cyclodextrin Dimer[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(42):12630-12631.
- [13] Morin-Crini N, Crini G. Environmental Applications of Water-insoluble-cyclodextrin-epichlorohydrin Polymers[J]. *Prog Polym Sci*, 2013, **38**(2):344-368.
- [14] Alsbaiee A, Smith B J, Xiao L L, et al. Rapid Removal of Organic Micropollutants from Water by a Porous  $\beta$ -Cyclodextrin Polymer[J]. *Nature*, 2016, **529**(7585):190-U146.
- [15] Yang S Y, Hooner R, Jin H S, et al. Synthesis and Characterization of Cationic and Anionic Cyclodextrin Oligomers and Their Use in Layer-by-Layer Film Formation[J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2013, **34**(7):2016-2022.
- [16] LIAO Ping, HE Ping, WANG Yu, et al. Process on Nano-assembly Based on Cyclodextrins[J]. *Chem World*, 2009, **50**(3):178-185 (in Chinese).  
廖萍, 何平, 王玉, 等. 基于环糊精的纳米功能组装体的研究进展[J]. 化学世界, 2009, **50**(3):178-185.
- [17] Liu Y, Yu L, Chen Y, et al. Construction and DNA Condensation of Cyclodextrin-based Polypseudorotaxanes with Anthryl Grafts[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(35):10656-10657.
- [18] Gonzalez H, Hwang S J, Davis M E. New Class of Polymers for the Delivery of Macromolecular Therapeutics[J]. *J Am Chem Soc*, 1999, **10**(6):1068-1074.
- [19] Davis M E, Brewster M E. Cyclodextrin-based Pharmaceuticals: Past, Present and Future[J]. *Nat Rev Drug Discovery*, 2004, **3**(12):1023-1035.

- [20] Li J, Yang C, Li H Z, *et al.* Cationic Supramoleculars Composed of Multiple Oligoethylenimine-grafted  $\beta$ -Cyclodextrins Threaded on a Polymer Chain for Efficient Gene Delivery[J]. *Adv Mater*, 2006, **18**(22):2969-2974.
- [21] Li J, Loh X. Cyclodextrin-based Supramolecular Architectures: Syntheses, Structures, and Applications for Drug and Gene Delivery[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2008, **60**(9):1000-1017.
- [22] Mathew A, Natarajan G, Lehtowaara L, *et al.* Supramolecular Functionalization and Concomitant Enhancement in Properties of Au<sub>25</sub> Clusters[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **8**(1):139-152.
- [23] Chen Y, Liu Y. Construction and Functions of Cyclodextrin-based 1D Supramolecular Strands and Their Secondary Assemblies[J]. *Adv Mater*, 2015, **27**(36):5403-5409.
- [24] Liu Y, Yang Y W, Chen Y, *et al.* Polyrotaxane with Cyclodextrins as Stoppers and Its Assembly Behavior [J]. *Macromolecules*, 2005, **38**(13):5838-5840.
- [25] Ke C F, Hou S, Zhang H Y, *et al.* Controllable DNA Condensation Through Cucurbit[6]uril in 2D Pseudopolyrotaxanes [J]. *Chem Commun*, 2007, **32**(32):3374-3376.
- [26] Li Z Q, Zhang Y M, Chen Y, *et al.* A Supramolecular Tubular Nanoreactor[J]. *Chem Eur J*, 2014, **20**(28):8566-8570.
- [27] Sun H L, Chen Y, Zhao J, *et al.* Photocontrolled Reversible Conversion of Nanotube and Nanoparticle Mediated by  $\beta$ -Cyclodextrin Dimers[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, **54**(32):9376-9380.
- [28] Guo M Y, Jiang M, Pispas S, *et al.* Supramolecular Hydrogels Made of End-functionalized Low-molecular-weight PEG and R-cyclodextrin and Their Hybridization with SiO<sub>2</sub> Nanoparticles Through Host-guest Interaction[J]. *Macromolecules*, 2008, **41**(24):9744-9749.
- [29] Liu J H, Chen G S, Guo M, *et al.* Dual Stimuli-Responsive Supramolecular Hydrogel Based on Hybrid Inclusion Complex (HIC)[J]. *Macromolecules*, 2010, **43**(19):8086-8093.
- [30] Liu J H, Chen G S, Jiang M. Supramolecular Hybrid Hydrogels from Noncovalently Functionalized Graphene with Block Copolymers[J]. *Macromolecules*, 2011, **44**(19):7682-7691.
- [31] Du P, Liu J H, Chen G S, *et al.* Dual Responsive Supramolecular Hydrogel with Electrochemical Activity[J]. *Langmuir*, 2011, **27**(15):9602-9608.
- [32] Du P, Chen G S, Jiang M. Electrochemically Sensitive Supra-crosslink and Its Corresponding Hydrogel[J]. *Sci China Chem*, 2012, **55**(5):836-843.
- [33] Tao W, Liu Y, Jiang B B, *et al.* A Linear-hyperbranched Supramolecular Amphiphile and Its Self Assembly into Vesicles with Great Ductility[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(2):762-764.
- [34] Liu Y, Yu C Y, Jin H B, *et al.* A Supramolecular Janus Hyperbranched Polymer and Its Photoresponsive Self-assembly of Vesicles with Narrow Size Distribution[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(12):4765-4770.
- [35] LI Huimei, WANG Jie, NI Yunzhou, *et al.* Synthesis of a Linear-hyperbranched Supramolecular Polymer and Its Light-responsive Self-assembly Behavior[J]. *Acta Chim Sin*, 2016, **74**(5):415-421 (in Chinese).  
李惠梅, 王洁, 倪云洲, 等. “线性-超支化”超分子聚合物的制备及光响应性自组装行为研究[J]. *化学学报*, 2016, **74**(5):415-421.
- [36] Dong R J, Chen H Y, Wang D L, *et al.* Supramolecular Fluorescent Nanoparticles for Targeted Cancer Imaging[J]. *ACS Macro Lett*, 2012, **1**(10):1208-1211.
- [37] Li Q L, Wang L Z, Qiu X L, *et al.* Stimuli-responsive Biocompatible Nanovalves Based on  $\beta$ -Cyclodextrin Modified Poly (glycidyl methacrylate) [J]. *Polym Chem*, 2014, **5**(10):3389-3395.
- [38] Gu W X, Li Q L, Lu H G, *et al.* Construction of Stable Polymeric Vesicles Based on Azobenzene and Beta-cyclodextrin Grafted Poly (glycerol methacrylate)s for Potential Applications in Colon-specific Drug Delivery[J]. *Chem Commun*, 2015, **51**(22):4715-4718.
- [39] Toomari Y, Namazi H, Akbar E A. Synthesis of the Dendritic Type  $\beta$ -Cyclodextrin on Primary Face *via* Click Reaction Applicable as Drug Nanocarrier[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, **132**:205-213.
- [40] Yin J J, Sharma S, Shumyak S P, *et al.* Synthesis and Biological Evaluation of Novel Folic Acid Receptor-targeted,  $\beta$ -Cyclodextrin-based Drug Complexes for Cancer Treatment[J]. *Plos One*, 2013, **8**(5):e62289.
- [41] Tofzikovskaya Z, Casey A, Howe O, *et al.* *In Vitro* Evaluation of the Cytotoxicity of a Folate-modified  $\beta$ -Cyclodextrin as a New Anti-cancer Drug Delivery System[J]. *J Includ Phenom Macrocyclic Chem*, 2015, **81**(1/2):85-94.
- [42] Shu C, Li R X, Guo J, *et al.* New Generation of  $\beta$ -Cyclodextrin-chitosan Nanoparticles Encapsulated Quantum Dots Loaded with Anticancer Drug for Tumor-target Drug Delivery and Imaging of Cancer Cells[J]. *J Nanopart Res*, 2013, **15**(12):1-14.
- [43] Shi Y J, Chang S, Cui W Y, *et al.* Gefitinib Loaded Folate Decorated Bovine Serum Albumin Conjugated Carboxymethyl-beta-cyclodextrin Nanoparticles Enhance Drug Delivery and Attenuate Autophagy in Folate Receptor-positive Cancer Cells [J]. *J Nanobiotechnol*, 2014, **12**(1):1-11.

- [44] Huang X, Yi C X, Fan Y J, *et al.* Magnetic Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles Grafted with Single-chain Antibody(scFv) and Docetaxel Loaded  $\beta$ -Cyclodextrin Potential for Ovarian Cancer Dual-targeting Therapy[J]. *Mater Sci Eng C*, 2014, **42**:325-332.
- [45] Wei G C, Dong R H, Wang D, *et al.* Functional Materials from the Covalent Modification of Reduced Graphene Oxide and  $\beta$ -Cyclodextrin as a Drug Delivery Carrier[J]. *New J Chem*, 2014, **38**(1):140-145.
- [46] Ye Y J, Sun Y, Zhao H L, *et al.* A Novel Lactoferrin-modified  $\beta$ -Cyclodextrin Nanocarrier for Brain-targeting Drug Delivery [J]. *Int J Pharm*, 2013, **458**(1):110-117.
- [47] Li R C, Zhang X T, Zhang Q Y, *et al.*  $\beta$ -Cyclodextrin-conjugated Hyaluronan Hydrogel as a Potential Drug Sustained Delivery Carrier for Wound Healing[J]. *J Appl Polym Sci*, 2016, **133**(9):1-8.
- [48] Ping Y, Hu Q D, Tang G P, *et al.* FGFR-targeted Gene Delivery Mediated by Supramolecular Assembly Between  $\beta$ -Cyclodextrin-crosslinked PEI and Redox-sensitive PEG[J]. *Biomaterials*, 2013, **34**(27):6482-6494.
- [49] Li R Q, Niu Y L, Zhao N N, *et al.* Series of New  $\beta$ -Cyclodextrin-cored Starlike Carriers for Gene Delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, **6**(6):3969-3978.
- [50] Yin H, Zhao F, Zhang D H, *et al.* Hyaluronic Acid Conjugated  $\beta$ -Cyclodextrin-oligoethylenimine Star Polymer for CD44-targeted Gene Delivery[J]. *Int J Pharm*, 2015, **483**(1-2):169-179.
- [51] Liang L Y, Diallo A K, Salmon L, *et al.* Catalysis of C—C Cross-coupling Reactions in Aqueous Solvent by Bis- and Tris (ferrocenyltriazolylmethyl) arene- $\beta$ -cyclodextrin-Stabilized, Pd<sup>0</sup> Nanoparticles [J]. *Eur J Inorg Chem*, 2012, **17**:2950-2958.
- [52] Decottignies A, Fihri A, Azemar G, *et al.* Ligandless Suzuki-Miyaura Reaction in Neat Water with or Without Native  $\beta$ -Cyclodextrin as Additive[J]. *Catal Commun*, 2013, **32**:101-107.
- [53] Potier J, Manuel S, Monflier E, *et al.* Synergetic Effect of Randomly Methylated  $\beta$ -Cyclodextrin and a Supramolecular Hydrogel in Rh-catalyzed Hydroformylation of Higher Olefins[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **4**(7):2342-2346.
- [54] He K C, Qiu F X, Qin J, *et al.* Preparation and Characterization of L-Phenylalanine-derivatized  $\beta$ -Cyclodextrin-bonded Silica and Its Application on Chiral Separation of Alanine Acid Racemates[J]. *Korean J Chem Eng*, 2013, **30**(11):2078-2087.
- [55] Hong J S, Park J H. Chiral Separation of Basic Compounds on Sulfated  $\beta$ -Cyclodextrin-coated Zirconia Monolith by Capillary Electrochromatography[J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2013, **34**(6):1809-1813.
- [56] Chang Y X, Bai B, Du L M, *et al.* Effect of Single-walled Carbon Nanotubes on Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin Stationary Phase[J]. *J Chil Chem Soc*, 2013, **58**(58):2209-2212.
- [57] Bhattarai B, Muruganandham M, Suri R P S. Development of High Efficiency Silica Coated  $\beta$ -Cyclodextrin Polymeric Adsorbent for the Removal of Emerging Contaminants of Concern from Water[J]. *J Hazard Mater*, 2014, **273**:146-154.
- [58] Mamba G, Mbianda X Y, Govender P P. Phosphorylated Multiwalled Carbon Nanotube-Cyclodextrin Polymer: Synthesis, Characterisation and Potential Application in Water Purification[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, **98**(1):470-476.
- [59] Kyzas G Z, Lazaridis N K, Bikiaris D N. Optimization of Chitosan and  $\beta$ -Cyclodextrin Molecularly Imprinted Polymer Synthesis for Dye Adsorption[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, **91**(1):198-208.
- [60] Mangolic C S, Moriwaki C, Nogueira A C, *et al.* Curcumin- $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complex: Stability, Solubility, Characterisation by FT-IR, FT-Raman, X-ray Diffraction and Photoacoustic Spectroscopy, and Food Application[J]. *Food Chem*, 2014, **153**(153):361-370.
- [61] Jeong Y K, Kwon T, Lee I, *et al.* Multidimensional Binder for Silicon Anodes in Lithium Rechargeable Batteries[J]. *Nano Lett*, 2014, **14**(2):864-870.
- [62] Liu X J, Jiang W C, Gou S H. Synthesis and Evaluation of Novel Water-soluble Copolymers Based on Acrylamide and Modular  $\beta$ -Cyclodextrin[J]. *Carbohydr Polym*, 2013, **96**(1):47-56.
- [63] Sun Y, Xia D H, Xiang Y Z. A Novel Method for Removing Sulfur Compounds from Light Oil by Molecular Recognition with  $\beta$ -Cyclodextrin[J]. *Pet Sci Technol*, 2008, **26**(17):2023-2032.
- [64] XIA Daohong, DUAN Zunbin, BU Tingting, *et al.* A Light Oil Desulfurizer and Its Usage Based on Supramolecular Inclusion; CN, 2015105126768. A [P]. 2015-12-0 (in Chinese).  
夏道宏, 段尊斌, 卜婷婷, 等. 一种基于超分子包合作用的轻质油品脱硫剂及其使用方法: 中国, 2015105126768. A [P]. 2015-12-09.
- [65] XIA Daohong, BU Tingting, DUAN Zunbin, *et al.* A Fuel Oil Denitrifier and Its Usage Based on Supramolecular Inclusion; CN, 2015105087050. A [P]. 2015-11-25 (in Chinese).  
夏道宏, 卜婷婷, 段尊斌, 等. 一种利用超分子包合作用的燃料油品脱氮剂及其使用方法: 中国, 2015105087050. A [P]. 2015-11-25.
- [66] Duan Z B, Li L L, Bu T T, *et al.* A Green & Natural Method for Removing of Nitride from Light Oil by  $\beta$ -Cyclodextrin Aqueous Solution Through Molecular Recognition [C]//The Second Annual International Conference on Energy, Environmental & Sustainable Ecosystem Development. Kunming, 2016: N/A.

# Progress in Study and Application of Supramolecular System Based on $\beta$ -Cyclodextrin

LI Linlin, DUAN Zunbin, ZHU Lijun, XIANG Yuzhi, XIA Daohong\*

(State Key Laboratory of Heavy Oil Processing, China University of Petroleum, Qingdao, Shandong 266580, China)

**Abstract**  $\beta$ -Cyclodextrin( $\beta$ -CD) is a class of cyclic oligosaccharide which consists of seven *D*-galactose units linked by  $\alpha$ -1,4-glycosidic bonds.  $\beta$ -CD has a rigid and cone-like molecular structure with hydrophilic outer surface and hydrophobic inner cavity. Recently, unprecedented progress about the preparation and application of supramolecular system based on  $\beta$ -CD has been made. In this paper, the synthesis of derivatives, oligomers and polymers of  $\beta$ -CD, molecular assemblies based on  $\beta$ -CD, and their latest application of supramolecular system that uses  $\beta$ -CD and its modifier as host in drug delivery, gene transfer, catalytic reaction, pollution control and so on, are reviewed. Until now, studies on basic properties of  $\beta$ -CD are becoming mature, but there are still some realistic problems remaining to be solved. With further studies, wider and deeper applications of  $\beta$ -CD may be finally achieved in various fields.

**Keywords**  $\beta$ -cyclodextrin; modifier; supramolecular; assembly; application

## 《应用化学》2017 年征订启事

《应用化学》创刊于 1983 年,是经国家科委批准向国内、国外公开发行的学术性期刊。由中国科学院主管,中国化学会和中国科学院长春应用化学研究所主办,科学出版社出版。为中国科技核心期刊。

《应用化学》设有综合评述、研究论文、研究简报、研究快报栏目。出版周期短,报道新成果快。

《应用化学》期刊被 14 家国内外重要检索机构、文摘收录。

《应用化学》面向科研单位、大专院校和化学化工领域的科研技术人员。

本刊承揽各类化学、化工材料、分析测试仪器及各类化学产品介绍和相关领域科技信息等广告业务。

《应用化学》投稿全部采用网上投稿方式(<http://yyhx.ciac.jl.cn> 点击“网上投稿”或“投稿注册”,按照提示步骤操作)。

- 中国科学院主管,中国化学会和中国科学院长春应用化学研究所主办。
- 多次获国家、省、部级奖励,发行量大,广告宣传效果好。
- 国内外公开发行,月刊,每月 10 日出版。
- 国内统一刊号 CN 22-1128/O6; 国际标准刊号 ISSN 1000-0518。
- 全国各地邮局订阅,国内邮发代号 8-184; 每册定价 30.00 元,全年定价 360 元
- 广告经营许可证号:吉工商广字 206 号
- 中国国际图书贸易总公司办理国外订阅(国外发行代号 M809)
- 如未能在邮局订阅,可与编辑部联系订阅。

《应用化学》编辑部地址:吉林省长春市人民大街 5625 号 邮编:130022

电话:0431-85262016,85262330 传真:0431-85685653 E-mail: yyhx@ciac.ac.cn 网址: <http://yyhx.ciac.jl.cn>

Received 2016-07-11; Revised 2016-08-31; Accepted 2016-09-30

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 21376265)

Corresponding author: XIA Daohong, professor; Tel: 0532-86981869; Fax: 0532-86981711; E-mail: xiadh@upc.edu.cn; Research interests: petroleum chemistry and refining