

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 20520131151557

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

染料嵌层超分子囊泡的制备及其手性识别
应用初探

Fabrication and Chiral Recognition Application of Novel
Supramolecular Vesicles with a Chromogenic Interlayer

林若琳

指导教师姓名: 李顺华 副教授

专业名称: 分析化学

论文提交日期: 2016 年 5 月

论文答辩时间: 2016 年 5 月

学位授予日期: 2016 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2016 年 05

**Fabrication and Chiral Recognition Application of Novel
Supramolecular Vesicles with a Chromogenic Interlayer**

A Dissertation Submitted for the Degree of
Master of Science

By
Lin Ruolin

Department of Chemistry, Xiamen University

May 2016

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其它个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	III
第一章 绪论.....	1
1.1 水溶液中的超分子自组装.....	1
1.1.1 生命体系中的自组装结构.....	2
1.1.2 常见的水溶液功能自组装体.....	3
1.2 囊泡.....	5
1.2.1 囊泡的性质和功能.....	5
1.2.2 囊泡的人工制备.....	9
1.2.3 囊泡在分析化学中的应用.....	11
1.3 氨基酸的手性识别.....	12
1.3.1 常用的氨基酸手性识别方法.....	12
1.3.2 氨基酸手性识别可视化体系.....	17
1.4 论文设想.....	19
第二章 化合物的合成和表征.....	22
2.1 主要试剂.....	22
2.2 主要仪器.....	22
2.3 相关化合物的合成与表征.....	22
2.3.1 PAR-Pd 的合成与表征.....	22
2.3.2 PAR-2Pd 的合成与表征.....	23
2.3.3 L-Glu-C ₈ 的合成与表征.....	24
2.3.4 D-Glu-C ₈ 的合成与表征.....	26
2.3.5 L-Asp-C ₈ 的合成与表征.....	27
2.3.6 L-Asn-C ₈ 的合成与表征.....	29
2.3.7 TEA-C ₈ 的合成与表征.....	31
2.3.8 L-Pro-2C ₈ 的合成与表征.....	32
2.3.9 L-Pro-C ₁₂ 的合成与表征.....	33

2.3.10 D-Pro-C ₁₂ 的合成与表征.....	34
2.3.11 半胱氨酸的结构式.....	35
2.3.12 青霉胺的结构式.....	35
2.3.13 多果定的结构式.....	36
2.3.14 n-辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷的结构式.....	36
2.3.15 癸基-β-D-吡喃麦芽糖苷的结构式.....	36
第三章 不同手性端基囊泡的识别性能.....	37
3.1 前言.....	37
3.2 (L-Glu-C ₈) ₂ ParPd 自组装囊泡的手性识别性能.....	38
3.2.1 PAC 嵌层超分子囊泡的制备和性质.....	38
3.2.2 囊泡对氨基酸的光谱响应.....	41
3.2.3 囊泡的手性识别性能.....	42
3.3 囊泡的结构优化.....	46
3.3.1 多果定对囊泡的“钉入式”修饰.....	46
3.3.2 多果定修饰后囊泡对半胱氨酸的手性识别.....	47
3.4 改变手性端基后囊泡的手性识别性能.....	48
3.4.1 (D-Glu-C ₈) ₂ ParPd 自组装囊泡的手性识别性能.....	48
3.4.2 (L-Asp-C ₈) ₂ ParPd 自组装囊泡的手性识别性能.....	50
3.4.3 (L-Asn-C ₈) ₂ ParPd 自组装囊泡的手性识别性能.....	53
3.5 本章小结.....	54
第四章 手性修饰化囊泡的识别性能.....	56
4.1 前言.....	56
4.2 手性修饰(TEA-C ₈) ₂ ParPd 囊泡的识别性能.....	57
4.2.1 糖苷修饰(TEA-C ₈) ₂ ParPd 囊泡的识别性能.....	57
4.2.2 脯氨酸修饰(TEA-C ₈) ₂ ParPd 囊泡的识别性能.....	59
4.3 手性再修饰(Glu-C ₈) ₂ ParPd 囊泡的识别性能.....	64
4.3.1 糖苷修饰(Glu-C ₈) ₂ ParPd 囊泡的识别性能.....	64
4.3.2 脯氨酸修饰(Glu-C ₈) ₂ ParPd 囊泡的识别性能.....	66
4.4 本章小结.....	70

第五章 杂化型染料嵌层囊泡的识别性能	71
5.1 前言	71
5.2 生色团杂化型囊泡的识别性能	72
5.2.1 生色团杂化型囊泡的制备.....	72
5.2.2 生色团杂化型囊泡的识别性能.....	73
5.3 手性端基杂化型囊泡的识别性能	77
5.3.1 手性端基杂化型囊泡的制备.....	77
5.3.2 手性端基杂化型囊泡的识别性能.....	78
5.4 本章小结	81
第六章 总结与展望	82
6.1 论文工作总结	82
6.2 后续研究展望	83
参考文献	84
附录	93
致谢	94

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Supramolecular self-assemblies in aqueous solution	1
1.1.1 Self-assembled structures in biological system	2
1.1.2 Functional self-assemblies in aqueous solution.....	3
1.2 Vesicles	5
1.2.1 Properties and functions of vesicles.....	5
1.2.2 Artificial preparation of vesicles.....	9
1.2.3 Applications of vesicles in analytical chemistry.....	11
1.3 Chiral recognition of amino acids	12
1.3.1 Methods for chiral recognition of amino acids	12
1.3.2 Visual chiral recognition systems for amino acids	17
1.4 Objective of this thesis	19
Chapter 2 Synthesis and characterization	22
2.1 Reagents	22
2.2 Apparatus	22
2.3 Synthesis and characterization	22
2.3.1 Synthesis and characterization of PAR-Pd	22
2.3.2 Synthesis and characterization of PAR-2Pd	23
2.3.3 Synthesis and characterization of L-Glu-C₈	24
2.3.4 Synthesis and characterization of D-Glu-C₈	26
2.3.5 Synthesis and characterization of L-Asp-C₈	27
2.3.6 Synthesis and characterization of L-Asn-C₈	29
2.3.7 Synthesis and characterization of TEA-C₈	31
2.3.8 Synthesis and characterization of L-Pro-2C₈	32
2.3.9 Synthesis and characterization of L-Pro-C₁₂	33

2.3.10 Synthesis and characterization of D-Pro-C₁₂	34
2.3.11 Structural of cysteine	35
2.3.12 Structural of penicillamine.....	35
2.3.13 Structural of dodine.....	36
2.3.14 Structural of n-octylbeta-D-glucopyranoside.....	36
2.3.15 Structural of decyl β-D-maltopyranoside.....	36

Chapter 3 Sensing performance of vesicles with different chiral terminal groups

3.1 Introduction	37
3.2 Performance of (L-Glu-C₈)₂ParPd vesicles	38
3.2.1 Preparation and properties of the vesicles	38
3.2.2 Spectral responses of the vesicles to amino acids.....	41
3.2.3 Chiral recognition performance of the vesicles	42
3.3 Structural modification of the vesicles	46
3.3.1 "Plug-in" modification by dodine	46
3.3.2 Chiral recognition of cysteine	47
3.4 Performance of the vesicles with different chiral terminal groups	48
3.4.1 Performance of (D-Glu-C₈) ₂ ParPd vesicles	48
3.4.2 Performance of (L-Asp-C₈) ₂ ParPd vesicles	50
3.4.3 Performance of (L-Asn-C₈) ₂ ParPd vesicles	53
3.5 Summary	54

Chapter 4 Sensing performance of vesicles after chiral modification

4.1 Introduction	56
4.2 Performance of modified (TEA-C₈)₂ParPd vesicles	57
4.2.1 Performance of (TEA-C₈) ₂ ParPd vesicles modified with glycosides .57	
4.2.2 Performance of (TEA-C₈) ₂ ParPd vesicles modified with proline.....	59
4.3 Performance of modified (Glu-C₈)₂ParPd vesicles	64
4.3.1 Performance of (Glu-C₈) ₂ ParPd vesicles modified with glycosides...64	
4.3.2 Performance of (Glu-C₈) ₂ ParPd vesicles modified with proline	66

4.4 Summary.....	70
Chapter 5 Sensing performance of hybrid vesicles	71
5.1 Introduction.....	71
5.2 Recognition performance of hetero-chromogenic vesicles.....	72
5.2.1 Preparation of hetero-chromogenic vesicles.....	72
5.2.2 Recognition performance of hetero-chromogenic vesicles.....	73
5.3 Recognition performance of hetero-chiral vesicles	77
5.3.1 Preparation of hetero-chiral vesicles.....	77
5.3.2 Recognition performance of hetero-chiral vesicles	78
5.4 Summary.....	81
Chapter 6 Summary and prospect	82
6.1 Summary.....	82
6.2 Prospect.....	83
References.....	84
Appendixes.....	93
Acknowledgment.....	94

摘要

生命科学的发展对分析化学提出了越来越高的要求,当在活体中检测逐渐成为一种常态化的需求时,仪器分析迎来新的挑战 and 变革:如何将“探测器”送到活体中去工作?于是,旨在适应此需求的分子(或纳米)传感体系近二十年来迅猛发展。然而,对于兼具分离和检测功能的色谱分析系统,在分子或超分子水平上模拟其功能仍面临着极大的挑战。本论文尝试以染料嵌层超分子囊泡建立一种兼具分离和检测功能的新型光学传感模式:在叠堆趋势强且消光系数大的钚-偶氮染料上嫁接两亲性侧链,使其可在水溶液中自组装成囊泡,利用囊泡内外水相的浓度差驱动待测物的跨膜运输,以手性衍生化的亲水沿为识别部位,以核心染料层为光学响应部位,构建具有手性识别功能的超分子传感体系。论文以含巯基氨基酸为传感对象,初步阐明了此类染料嵌层超分子囊泡的制备、结构特性、环境敏感性、修饰途径、光学响应性能及其响应原理。本工作开辟了生物活性分子手性光学传感的新思路,也为超分子囊泡的其他分析应用打下良好的基础。论文共分为六章:

第一章主要介绍了超分子纳米囊泡的组装与应用研究进展,以及氨基酸手性可视化识别的研究进展。在此基础上,提出了本论文的研究设想。

第二章介绍了本工作中涉及的主要仪器、试剂以及相关化合物的合成与表征。

第三章探究了具有不同手性亲水端基的钚-偶氮染料嵌层囊泡的识别性能。制备了一系列具有不同手性亲水端基的钚-偶氮染料嵌层囊泡,考察了 pH、无机盐浓度和表面活性剂对囊泡的形成及其结构特性的影响。在此基础上,比较了不同种类、不同手性的亲水端基对于具有相同染料层和疏水链的囊泡的手性识别性能,阐明了表面活性剂对其手性识别性能的调控作用,分别组装了可用于青霉胺和半胱氨酸裸眼手性识别的智能响应超分子囊泡。

第四章探究了亲水沿经手性修饰的钚-偶氮染料嵌层囊泡的识别性能。首先,通过“钉入式”衍生在不具有手性位点的囊泡亲水沿上修饰糖苷或氨基酸,分别实现了半胱氨酸的裸眼手性识别和巯基胺(酸)同系物的光谱分辨。其后,在已

携带手性端基的囊泡亲水沿上进行手性再修饰，构建具有氨基酸/氨基酸和氨基酸/糖双重手性端基的染料嵌层囊泡，比较其与单重手性端基囊泡对含巯基氨基酸的手性识别性能的差异。

第五章探究了具有杂化染料层或杂化手性亲水端的染料嵌层囊泡的识别性能。为了提高囊泡的光谱响应性能，尝试将具有相同两亲性侧链、不同染料核的单体进行共组装，制备具有杂化染料层的染料嵌层囊泡，考察其手性识别和光谱响应性能。尝试将具有相同疏水链和染料核、但亲水端基手性相反的单体进行共组装，制备具有杂化亲水沿的染料嵌层囊泡，考察其对青霉胺和氨基酸的手性识别性能，深化对囊泡手性识别机理的理解。

第六章是对本研究工作的总结及后续研究的展望。

关键词：自组装；超分子囊泡；氨基酸；手性识别；钯-偶氮配合物。

Abstract

Instrumental analysis is facing new problems when *in vivo* but not *in vitro* information is generally required in advanced researches of life science. For the purpose of *in vivo* monitoring, many molecular or nanoscale sensors have been developed during the last two decades. However, it remains a challenging task to design molecular or supramolecular analytical devices with the capacity of both separation and detection working like a chromatographic system. This dissertation was aimed at developing a new optical sensing mode involving both separation and detection based on novel supramolecular vesicles with a chromogenic interlayer. Self-assembling of palladium-azo chromophores bearing amphiphilic side chains results in the formation of the chromophore-embedded supramolecular vesicles (CESVs). Taking advantage of the concentration-driven diffusion from the outside solution to the compartment, the molecular recognition by the chiral hydrophilic terminal groups, and the chromogenic responses by the palladium-azo chromophores (PACs), a new type of supramolecular chiral sensing systems can be fabricated. Exemplified by the chromogenic chiral sensing of mercapto amino acids, the preparation, structural characteristics, environmental sensitivity, modification, chromogenic responses, and signaling mechanism were studied. This study opens a new way to optical chiral sensing of bioactive species and will base more advanced analytical applications of supramolecular vesicles. Six chapters are involved in this dissertation.

In chapter one, we introduce the principles for fabrication and application of supramolecular vesicles and the research progress of optical chiral sensing of amino acids. Based on the related analysis, the objective of this dissertation is presented.

In chapter two, we introduce the instruments and reagents involved in this research. The synthesis and characterizations of the related compounds are presented.

In chapter three, we explore the recognition performances of the CESVs bearing different chiral hydrophilic terminals. A series of CESVs with different chiral hydrophilic terminals have been prepared. The influences of pH, concentration of

inorganic salts and surfactants on the formation and properties of the CESVs were investigated. Variation of the chiral hydrophilic terminals or modification with surfactants was found to result in remarkable changes of the sensing performances. Supramolecular chiral sensing systems capable of naked-eyes recognition of penicillamine and cysteine, respectively, were established based on CESVs.

In chapter four, we explore the recognition performances of the CESVs modified with different chiral hydrophilic terminals. Modified with amphiphilic molecules containing amino acid or saccharide derived hydrophilic terminal, CESVs bearing ammonium-based achiral hydrophilic terminals were found to be able of naked-eyes recognition of cysteine or display different responses to L-Cys、L-Hcy、L-Pen, mercapto-ethylamine, and mercapto acetic acid, respectively. CESVs with amino-acid/saccharide or amino-acid/amino-acid binary chiral hydrophilic terminals were also fabricated via “plug-in” modification. Modified with alkylated β -D-glucopyranoside, β -D-maltopyranoside or L(D)-proline, the recognition performances of the CESVs with L(D)-glutamate terminals were found to be greatly changed.

In chapter five, we explore the recognition performances of the CESVs with hybrid chromophores or hybrid chiral hydrophilic terminals. For the purpose of obtaining remarkable color response, CESVs with hybrid chromophores were fabricated by the co-assembling of CESV precursors with different PACs yet uniform amphiphilic side chains and subject to chiral sensing test. For the in-depth investigation of chiral recognition mechanism, CESVs with hybrid chiral hydrophilic terminals were fabricated by the co-assembling of CESV precursors with different chiral hydrophilic terminals yet uniform PAC chromophores and subject to chiral sensing test.

In chapter six, the summarization and prospect of this research are presented.

Keywords: self-assemblies; supramolecular vesicles; amino acids; chiral recognition; palladium-azo complexes

第一章 绪论

手性是自然界的基本属性。一方面，手性问题与生命体的起源、生存和演化有着密切的联系，在星际碎冰样品及坠落于地球表面的碳质球粒陨石（如：默奇森陨石）样品中存在多种手性分子，分析发现左旋异缬氨酸的含量比右旋异缬氨酸高出 18%，这表明来自外太空的手性分子可能参与了地球原始生命的起源^[1]；另一方面，生命体中常见的生物分子（如蛋白质、DNA 和糖等）都具有手性结构，这些手性分子的对映异构体具有相似的物理特性和化学性质，但两者在生命体内的组成及其所起的作用却存在着极大的差别。

手性识别是生命活性分子相互作用的重要基础。手性对映体的生物活性决定着自然选择，组成蛋白质的天然氨基酸都是 L-构型，而天然存在的糖类则大多数为 D-构型，DNA 的螺旋构型都是右旋的。它们的作用过程（复制、转录、逆转录、翻译）始终体现着立体专一性和镜像对称性。在自然环境中唯有对应的手性环境才是开启手性识别和手性激活的关键钥匙^[2]。

随着生命科学的发展，对手性识别的环境和检出限等要求越来越苛刻。对于手性识别，除了仪器可表征的形式外，科学家们更多地希望可对手性分子进行直观可视化的快速识别。以颜色变化作为读出信号，检出速度较快，检出限低，较易满足在活体或细胞内手性识别的需求，但这同时要求该分析“仪器”不仅要有小于细胞的尺寸，而且需具备优良的生物相容性。以生命活性手性基元（如氨基酸和糖）为识别的物质基础，构建具有仿生形态的超分子或大分子受体来实现生命活性物种的手性识别，不仅可行性较高，而且研究成果对于相关生命现象的阐释有着重要的借鉴意义。

1.1 水溶液中的超分子自组装

1978 年，法国科学家 Lehn J. M.创造性的提出“超分子化学”的概念：超分子化学是基于分子间的非共价键相互作用而形成的分子聚集体的化学。分子间的相互作用是超分子化学的核心。Lehn J. M.与 1967 年冠醚的发现者 Pederson C. J.和提出主客体化学的 Gram D. J.共享 1987 年诺贝尔化学奖，超分子化学的提出使化学从分子层次发展到超分子层次，也赋予化学更为广阔的发展空间。

超分子化学中提到的“非共价键相互作用”包括：金属离子的配位键、氢键、 π - π 堆积作用、静电作用和疏水作用等，通过非共价键相互作用，把具有特定结构和功能的组分按照一定的方式组装成新的超分子化合物，而这些化合物能表现出单个分子所不具备的特有性质。根据这一原理，控制分子的自组装过程，就可能得到具有特定预期功能的超分子化合物。而所谓的自组装是指基本结构单元（分子，微纳材料或更大尺度的物质）在一定条件下，依靠非共价键分子间作用力自发连接成结构稳定的聚集体的过程^[3]。它并不是大量原子、离子、分子之间弱作用力的简单叠加，而是若干个体之间同时、自发地关联并集合在一起而形成一个紧密而有序的整体，是一种整体的、复杂的协同作用。其中，非共价键的弱相互作用维持着自组装体系结构的稳定性和完整性^[4]。

超分子化学被称为是“超越分子概念的化学”，其理论和方法在各个科研领域正发挥着重要作用，其中最具有重要理论意义和潜在前景的是在生命科学研究中的应用。例如，蛋白质的多样性、DNA 的稳定性、酶的催化作用、生物体内的信息输送（电子转移、化学转移、物质传输和能量传递）和受体-客体相互作用等，这些基本生命现象都包含着大量超分子化学范畴的内容^[5]。

1.1.1 生命体系中的自组装结构

很多超分子自组装过程最初是在生物学中被发现的，例如抗原-抗体的结合、基因编码的翻译和转录、神经转换信号的感应等。随着科学家的不断探索，发现在生命体系中天然存在着大量的超分子自组装结构，并且发挥着无可替代的作用。

核酸碱基是生物体中遗传物质的重要组成部分，通过多种氢键作用可以自组装形成多样并且高度有序的超分子结构，DNA 双螺旋结构就是核酸碱基根据 Watson-Crick 碱基配对原则而形成的^[6]。

磷脂双分子层是构成细胞膜的基本骨架，磷脂是由甘油、脂肪酸、磷酸等所组成的分子，其中磷酸作为亲水的“头部”、脂肪酸作为疏水的“尾部”，通过亲水作用/疏水作用，“背靠背”自组装形成双分子层的超分子结构。脂质体就是磷脂分散在水溶液中形成的一个类球状、含内水相的闭合囊泡，通常含有一层或多层磷脂膜，因其类似细胞膜，常被用作细胞膜模型和药物载体。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库