

基于胆酸的功能性分子的研究进展

张佳玮^①, 朱晓夏^{①②*}

① 南开大学功能高分子材料教育部重点实验室, 天津 300071;

② Département de chimie, Université de Montréal, Montréal, QC, H3C 3J7, Canada

* 通讯作者, E-mail: julian.zhu@umontreal.ca

收稿日期: 2009-01-30; 接受日期: 2009-02-16

摘要 胆酸是存在于人和动物体内的天然分子, 由胆固醇在肝脏中合成. 其结构上具有亲水的一面和憎水的一面, 以其作为结构单元可以合成各种各样的功能性分子. 这些分子因其独特的物理化学特性, 被广泛应用到化学、生物医学等领域. 本文回顾了近几年来国内外研究人员以胆酸为结构单元合成的高分子和低聚物及这些分子在生物医用材料方面的应用.

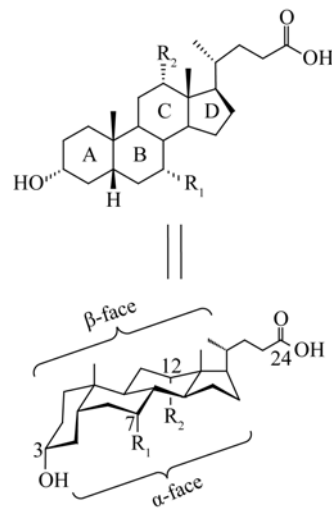
关键词

胆酸
两亲性
生物相容性
功能性分子

1 引言

胆酸是人和动物胆汁的主要成分, 在肝脏中由胆固醇合成, 并储存在胆囊中. 当食物进入肠道时, 胆酸通过胆管进入小肠, 帮助食物中脂肪和类脂的消化吸收, 然后在结肠中被吸收返回肝脏, 准备进行下次循环. 这一过程称为肠肝循环^[1]. 胆酸除了可以帮助消化外, 还可以与微溶于水的胆固醇形成胶束使其溶解. 因而当胆汁中胆酸和胆固醇比例失调, 胆酸含量过少时, 过饱和的胆固醇便会在胆囊中析出, 形成胆固醇结石(胆结石的一种)^[2]. 另外也有研究表明, 当胆汁中金属离子如 Ca^{2+} 浓度过高时, 由于胆酸等与 Ca^{2+} 形成的钙盐不易溶于水, 也有可能導致结石的形成^[3].

胆酸由一个刚性的甾环和一个脂肪侧链组成, 在高等脊椎动物中, 胆酸的A、B两环顺式相连, 形成一个凹腔(图 1). 胆酸的羟基都指向凹面, 同侧链上的羧基共同形成亲水的 α 面, 而三个甲基都指向另外一面, 形成憎水的 β 面, 因此胆酸是两亲性分子, 能够形成胶束或其他超分子结构^[4]. 而在青蛙、蜥蜴等低等脊椎动物体内, 胆酸的A、B两环则反式相连



	R1	R2
胆酸	OH	OH
脱氧胆酸	H	OH
鹅脱氧胆酸	OH	H
熊脱氧胆酸	β -OH	H
石胆酸	H	H

图 1 胆酸的化学结构

形成平面式结构, 且其侧链结构及总的碳原子数也和高等脊椎动物中的胆酸不同. 一般来说, 低等脊椎动物的胆酸含有 27 个碳原子, 与牛磺酸结合成结合胆酸; 而高等脊椎动物的胆酸则含有 24 个碳原子, 与牛磺酸(25%)或甘氨酸(75%)结合^[4]. 本文主要是讨论高等脊椎动物中的胆酸.

胆酸, 尤其是熊脱氧胆酸在医学上有很重要的应用价值. 胆结石病人口服熊脱氧胆酸可以增加体内胆酸含量, 从而与过饱和的胆固醇形成胶束促进结石溶解^[2]. 除此之外, 熊脱氧胆酸在治疗原发性硬化性胆管炎、肝脏囊性纤维化及结肠癌等疾病方面也有很好的疗效^[5-7]. 除了药用价值外, 由于胆酸的羟基和末端的羧基活性很高, 很容易被化学修饰, 而由胆酸制备的一些化学物质仍能保留胆酸的一些特性, 比如: 良好的生物相容性、甾环的高稳定性、分子的两亲性和手性、分子的自组装能力等^[8], 再加上胆酸来源广泛、价格低廉, 因而胆酸在化学、生物医学^[9,10]、仿生^[11]以及超分子领域^[12,13]都有很广泛的应用前景. 至今为止, 关于胆酸方面的研究已经有将近 200 年的历史了, 关于胆酸的报道也是层出不穷. 本文主要回顾了近几年来(2000 年以后)国内外研究人员以胆酸为结构单元合成的高分子和低聚物及这些分子在作为生物材料方面的应用.

2 基于胆酸的高分子

由于胆酸是一种天然存在的双亲性分子, 且具有刚性结构, 所以由胆酸构成的高分子具有良好的生物相容性和机械性能, 因而由胆酸制备的高分子可用于药物缓释^[14,15]和组织工程^[16]. 制备含有胆酸

的高分子通常有两种途径, 一是将含有胆酸的单体聚合, 二是通过化学键将胆酸连接到高分子上. 下面将分别对这两种情况进行介绍.

2.1 聚合单体含有胆酸

由于胆酸的羟基(羟基活性 $C3 > C12 > C7$)^[17]和 24 位的羧基活性很高, 很容易被修饰上功能基团, 从而进行聚合. 聚合而得的高分子大概有三种样式: 高分子主链上含有胆酸、胆酸作为侧基悬挂在高分子链上、胆酸作为星型高分子的中心.

2.1.1 主链上含有胆酸的高分子

制备主链上含有胆酸的高分子一直具有很大的挑战, 想得到分子量比较高的高分子尤其困难, 因而文献中关于这方面的报道还比较少. 目前, 得到主链上含有胆酸的高分子通常有缩聚和开环聚合两种方法. Ahlheim 和 Hallensleben 以对甲苯磺酸为催化剂, 第一次通过高温缩聚得到了主链上含有胆酸的高分子^[18]. 但是在高温条件下, 含有两个或三个羟基的胆酸常常缩聚得到交联高分子, 且分子量较低而难以溶解. 如果利用脂肪酶作为催化剂^[19]或利用 N, N' -二异丙基碳二亚胺、4-二甲氨基吡啶催化^[20], 则可以使胆酸在室温下缩聚得到分子量较高的高分子. 如果将两个胆酸分子通过小分子连接合成为二酸, 再缩聚或与癸二酸共聚则得到可以作为药物载体的可降解聚酸酐, 且其降解速度随着分子中癸二酸含量的增加而增大^[14,15].

最近, 本研究组的 Gautrot 和 Zhu 利用第二代 Grubbs 催化剂, 通过熵驱动的开环聚合成功得到了一类新的主链上含有石胆酸的高分子(图 2)^[21], 将这

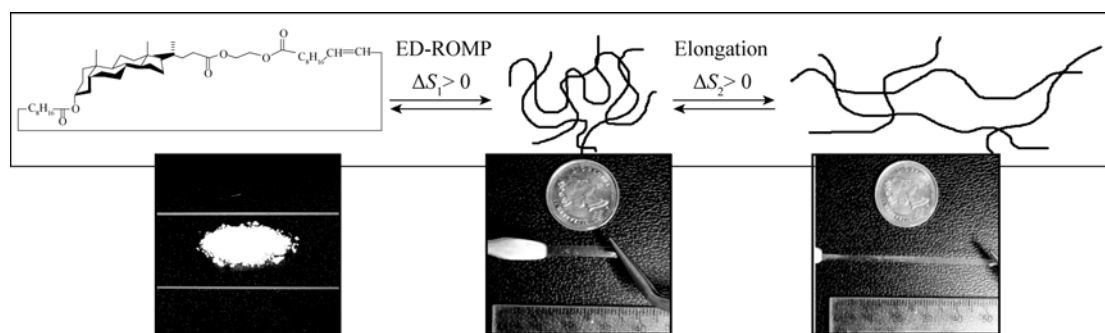
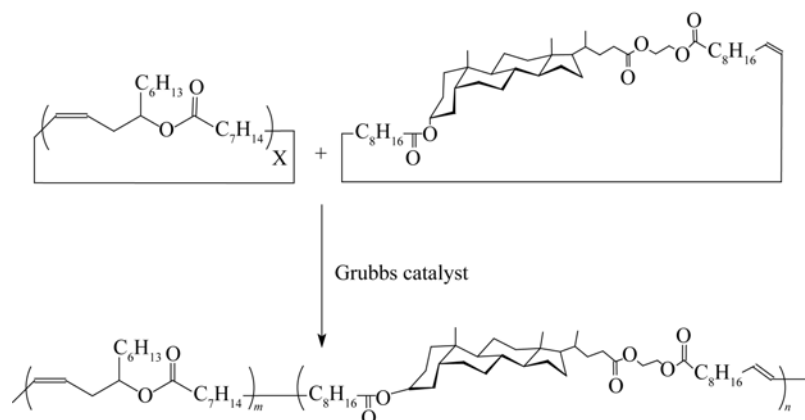


图 2 通过熵驱动的开环聚合得到的主链含有石胆酸的弹性高分子^[21,22]

图 3 通过开环聚合得到的主链上含有石胆酸的高分子^[23]

类高分子压制成膜后, 由于高分子链的互相缠绕和链与链作用力较弱, 此高分子薄膜不但具有很好的弹性(在 37℃时可拉伸至自身长度的 4 倍以上), 而且具有形状记忆的特性(加热到 T_g 以上施加外力改变其形状, 冷却至 T_g 以下将其形状固定, 再升温时可恢复原来的形状)。如果将含有胆酸的环状单体和含有蓖麻酸的环状单体共聚, 则可以得到分子量可控的高分子(图 3)^[23]。这类高分子同样具有很好的弹性, 且其玻璃化温度 T_g 和杨氏模量 E 都随着高分子中蓖麻酸含量的增加而降低, 因而可以利用这种方法得到特定机械强度的高分子。这类含有胆酸的高分子不但在作为皮肤、血管等软组织的替代材料及药物载体方面有潜在的应用价值, 而且作为一种生物相容性好且毒性低的形状记忆材料在生物医学的其他领域也有很广阔的应用前景。除了石胆酸和蓖麻酸外, 胆酸家族的其他成员和其他类型的脂肪酸也可以用来合成这方面的材料。而开环聚合无疑为制备主链含有胆酸的高分子提供了一个很好的方法。

2.1.2 侧基含有胆酸的高分子

将含有双键的功能基团直接或通过间隔臂连接在胆酸分子的 3 位或 24 位, 聚合后即得到以胆酸为侧基的功能高分子。一般说来, 这种侧基为胆酸的功能高分子通常是通过传统自由基聚合得到的。

含有胆酸的单体通常有以下几种形式(图 4), 将甲基丙烯酰氯通过酯键或酰胺键直接或通过间隔臂与胆酸的 3 位或 24 位相连, 然后以 AIBN 为引发剂,

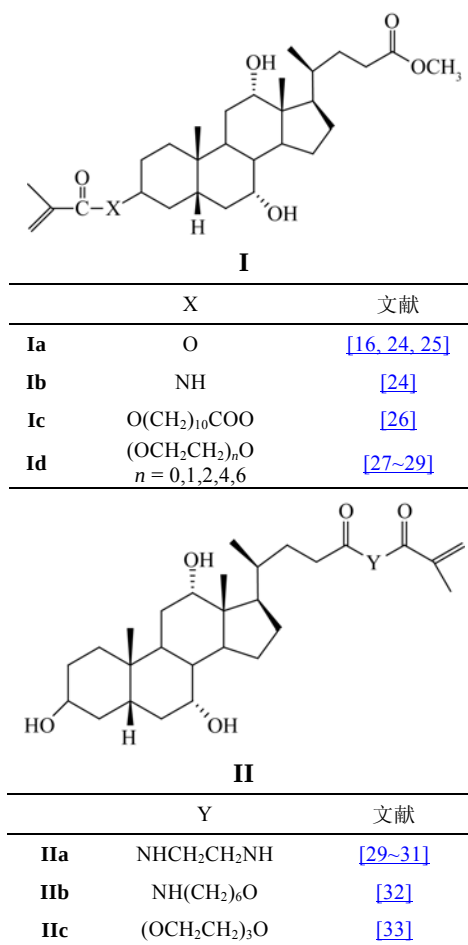


图 4 含有胆酸的甲基丙烯酸类单体结构

在 THF、 $CHCl_3$ 、DMF 等有机溶剂中通过自由基聚合即得到侧基为胆酸的高分子。当与胆酸的 3 位相连时,

通常先把 24 位羧基用甲酯保护起来, 以免其参与反应, 并且甲酯保护后的单体易溶于有机溶剂. 为了改善高分子的性质, 常常在胆酸与双键之间加入间隔臂, 作为间隔臂的基团通常为聚乙二醇, 乙二胺等. 图中单体 I_a、I_b 聚合后得到的高分子具有很高的玻璃化转变温度($T_g > 200^\circ\text{C}$). 将羧基脱保护后, 由于羧基间的静电作用力及氢键的形成, 所得高分子的 T_g 大于羧基脱保护前的 T_g , 且高分子变得易溶于水^[24]. 羧基脱保护后的 I_a 高分子在水溶液中可以组装成直径约 1 nm 的纤维状结构, 这些高分子纤维还可以进一步组装成纤维束. 如果将这种高分子纤维浸入模拟体液(SBF)中, 类似骨骼结构的羟基磷灰石晶体将会在高分子纤维表面沉积, 因而这种高分子具有诱导成矿的特性. 这对于了解自然界的生物成矿过程有很大的帮助, 在组织工程上也有潜在的应用价值^[16]. 如果将 I_a 与乙二醇二甲基丙烯酸酯共聚得到交联高分子, 再经选择性水解除去胆酸后, 又可得到专门识别胆酸的分子印迹聚合物^[25].

如果将含有胆酸衍生物的丙烯酸或丙烯酰胺与温敏性的丙烯酰胺类单体共聚, 可以得到具有良好生物相容性的温敏高分子^[30,31]. 如果胆酸是通过 3 位相连, 得到的高分子不但具有温敏的特性(图 5), 而且由于胆酸末端羧基的影响使得高分子同时具有 pH 敏感的特性(图 6), 并且胆酸分子的引入可以改变高分子的聚集行为^[28,29]. 与聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)相比, 胆酸分子的引入, 即便是很少量的胆酸分子(5% 以下), 就能很明显地改变高分子的最低临界溶解温度(LCST)^[28]. 一般来说, LCST 随着胆酸含量的增加而降低. 在 LCST 以下, 由于胆酸分子之间的疏水作用力, 高分子在溶液中发生聚集形成胶束^[28]. 从 DSC

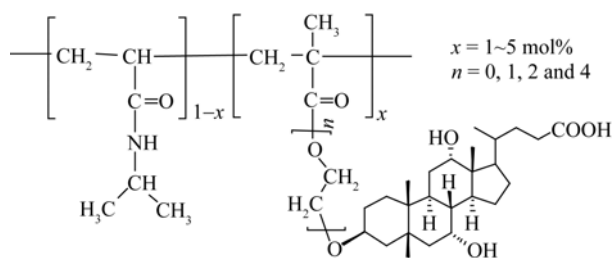


图 5 含有胆酸衍生物的甲基丙烯酸与 *N*-异丙基丙烯酰胺的嵌段共聚物的化学结构^[28]

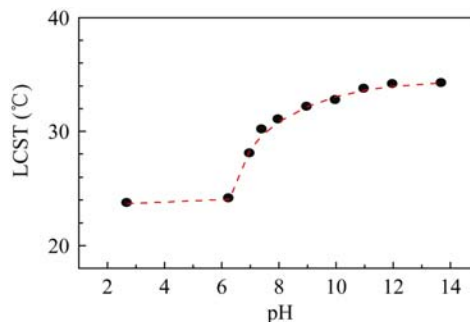


图 6 *N*-异丙基丙烯酰胺与 3 mol% 含有胆酸衍生物的甲基丙烯酸的嵌段共聚物的 LCST 随着 pH 的变化^[28]

结果来看, 所得到的高分子都只有一个 T_g , 说明各个单体之间是无规共聚^[30]. 通过改变间隔臂、胆酸的含量及共聚单体的种类, 可以得到符合各种要求的高分子. 这些温度、pH 双重敏感的高分子具有很好的生物相容性, 在生物医学领域具有很高的应用价值.

如果在胆酸分子上同时接上两个到四个丙烯酰基, 则得到具有良好生物相容性的交联单体(图 7)^[17]. 与 Bis-GMA、UDMA 等目前已商业化的牙科材料相比, 这类交联单体具有较小的聚合收缩率^[34], 且细胞毒性较小(含有三个或四个丙烯酰基的单体在其溶解度范围内都不影响细胞活性)^[35-37]. 因而这类交联单体可以用于替代牙科填充复合材料的有机基质和制备其他硬组织(骨、关节和齿等)修复材料的基体. 其交联聚合物在胆酸及其盐类的吸附、光学异构体拆分方面也有潜在的应用价值^[36].

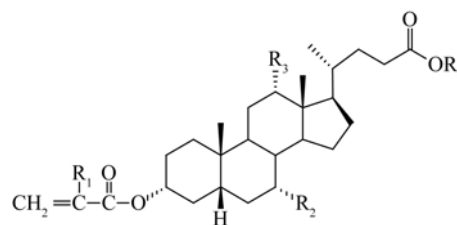


图 7 含胆酸的交联单体($R_1 = \text{H}$ 或 CH_3 ; $R_2, R_3 = \text{H}, \text{OH}$ 或 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}_1)\text{COO}$; $R_4 = \text{CH}_3$ 或 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}_1)\text{COO}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n$, $n=1\sim3$)^[36]

利用传统自由基聚合可以很方便的得到侧基为胆酸的高分子, 但是却不容易对高分子的分子量进行控制. 活性聚合出现后, 利用 ATRP 等活性聚合可

以得到分子量分布集中的侧基为胆酸的功能高分子^[33]. 这为设计合成新型的分子量可控的高分子提供了一个很好的方向.

2.1.3 以胆酸为核的星型高分子

以胆酸为核的星型高分子具有良好的生物相容性和可降解性, 而且各支链间的空隙可以容纳药物, 很适合作为药物载体(图 8). 卓仁禧等以胆酸为核, 丙交酯或己内酯为侧链通过开环聚合合成了一系列星型高分子, 这些高分子不但可以用于药物释放^[38-40]、基因传输^[41], 还可以作为支架材料吸附细胞并促进细胞生长^[42,43]. 如果将侧链改为其他类型的聚碳酸盐, 仍旧可以得到可以用于药物释放的高分子^[44,45]. 有趣的是, 如在胆酸的 24 位接上热敏性的高分子, 然后再开环聚合, 则可以得到热敏性的药物载体^[46].

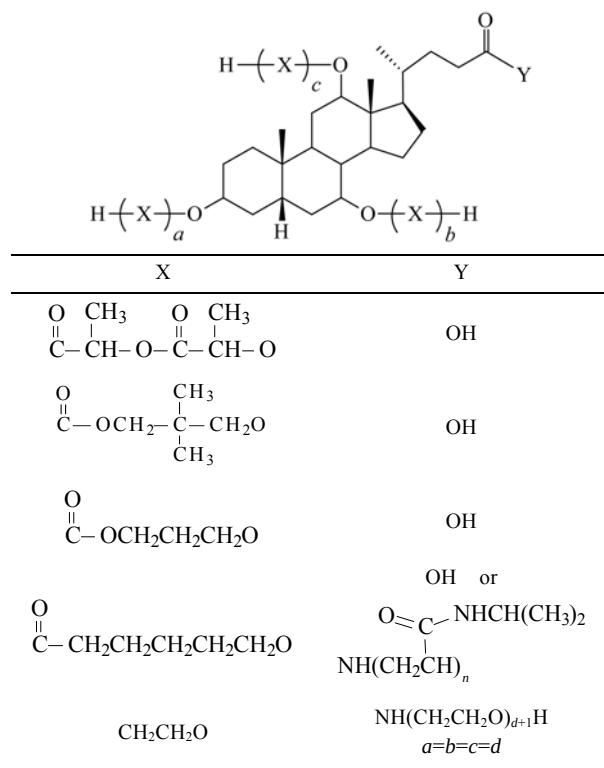


图 8 以胆酸为核的星型高分子^[38-47]

然而利用开环聚合得到的星型高分子分子量分布宽, 且侧链长度不一, 如果利用 ATRP 和阴离子聚合等活性聚合则可以得到分子量分布很窄, 且侧链

长度一致的星型高分子^[47-49], 这为制备分子量可控的药物载体提供了新的方法.

2.2 通过化学反应将胆酸接枝到高分子上

在高分子上连接胆酸分子, 可改变高分子的生物相容性及聚集行为^[8]. 通常是将胆酸分子连接在亲水性高分子上. 胆酸分子的引入, 可使所得高分子具有两亲性, 从而可以发生由于疏水作用力导致的聚集情况. 将胆酸分子通过化学键连接到高分子上, 这就要求高分子具有一OH、—NH₂或—CHO等活性基团, 然后将胆酸活性较高的 3 位或 24 位直接或通过间隔臂连接到高分子上.

2.2.1 胆酸作为高分子的侧基

胆酸分子作为高分子的侧基, 通常是将胆酸分子连接在壳聚糖^[50-52]、乙二醇壳聚糖^[53-56]、肝素^[57]、葡聚糖^[58-60]及纤维素^[61]等多糖上或牛血清白蛋白^[62,63]等蛋白质上. 通常是利用高分子活泼的一OH、—NH₂与胆酸分子的 3 位或 24 位形成酯键或酰胺键(图 9)^[64]; 也可以将高分子氧化, 通过所得的—CHO与胆酸相连(图 10)^[59,60]. 高分子链连接上胆酸的比例比较低, 一般在 35% 以下.

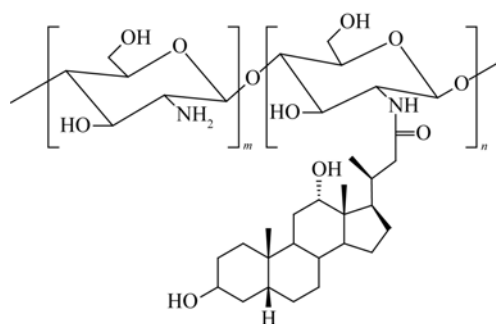
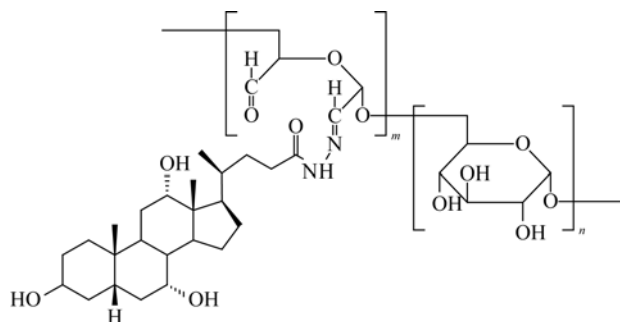


图 9 脱氧胆酸和乙二醇壳聚糖形成的高分子^[64]

连接上胆酸分子的高分子在疏水作用力下可以聚集成纳米级核-壳结构的微球, 且其聚集情况与高分子的性质及所用的胆酸分子有关. 当在壳聚糖上修饰脱氧胆酸后, 由于疏水作用力, 脱氧胆酸聚集成疏水的硬核, 壳聚糖链聚集成亲水的壳. 其临界聚集浓度(CAC)与所连接的脱氧胆酸的比例有关, 连上的脱氧胆酸的比例越大, 临界聚集浓度越低. 聚集形

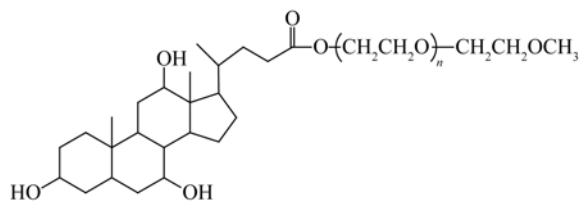

 图 10 胆酸和葡聚糖形成的高分子^[60]

成的微球的直径也与连接上脱氧胆酸的比例有关, 连上的脱氧胆酸的比例越大, 聚集成球所需要的高分子链就越少, 形成的微球也就越小^[55], 并且所形成的微球可以包裹疏水性的药物如阿霉素等. 由于壳聚糖链上具有一 NH_2 , 所以所得高分子也可以与DNA结合, 因而这种修饰上石胆酸的壳聚糖即可以作为DNA载体又可以用于药物缓释^[52,64]. 如果将疏水性能更好的 5 β -胆甾烷酸连接在乙二醇壳聚糖上, 根据所连上的 5 β -胆甾烷酸的比例不同, 所得到的高分子在PBS缓冲溶液中自聚集成直径 200~850 nm且稳定性能很好的微球, 且实验证明微球内的空腔可以容纳阿霉素^[54,65]、紫杉醇^[66]、喜树碱^[67]等不溶于水的抗癌药物, 并能进行药物释放.

另外, 由于胆酸分子具有手性结构, 将胆酸连接在硅胶上可以得到新型的手性固定相, 从而分离消旋化合物^[68].

2.2.2 胆酸作为高分子的末端基团

胆酸作为高分子链的末端基团, 一般是将胆酸分子连接到修饰后的聚乙二醇分子的一端(图 11)^[69~72]. 首先利用 N -羟基琥珀酰亚胺(NHS)或者 N,N' -羰基二咪唑(CDI)将胆酸 24 位羧基活化, 然后与聚乙二醇末端的羟基或者修饰成的氨基形成酯键或者酰胺键. 引入胆酸分子后所得的高分子在水溶液中能够形成纳米级核-壳结构的微球, 其临界胶束浓度比相应的胆酸分子钠盐的临界胶束浓度小几个数量级, 且其临界胶束浓度与聚乙二醇的分子量有关(一般来说, 聚乙二醇分子量越大, 所得高分子的临界胶束浓度越小). 实验证明, 这些核-壳结构的微


 图 11 末端为胆酸的聚乙二醇分子^[70]

球可以包裹疏水性的药物, 并进行药物控释, 因而这种末端为胆酸分子的聚乙二醇可以作为疏水性药物的载体^[69~72]. 当聚乙二醇的分子量降至 400 时, 末端连接胆酸分子的聚乙二醇分子在水溶液中可以形成凝胶, 张健等利用这种凝胶体系成功的制备了直径约为 9 nm的银纳米颗粒^[73]. 另外, Kim等还成功的将胆酸分子接在了末端为 NH_2 的聚(N -异丙基丙烯酰胺)的末端, 得到了热敏感性的且可以聚集成胶束的药物载体^[74]. 不过, 最近几年关于将胆酸作为高分子的末端基团的报道比较少, 我们认为除聚乙二醇外, 也许可以考虑将胆酸接到其他高分子的末端, 从而利用胆酸的特殊性质来得到符合特定要求的高分子.

3 基于胆酸的低聚物

除了高分子外, 胆酸还被用来合成各式各样的低聚物. 由胆酸得到的低聚物按形状划分主要有环形、伞形、线形、树枝状几种.

3.1 环形分子

设计和合成新型的环形分子是超分子领域很重要的一个部分. 由于胆酸分子的刚性和两亲性, 由胆酸构成的环形分子常常可以作为离子受体或离子载体^[75~77]. Tamminen总结了前几年由胆酸得到的各式各样的环形分子, 并把这些环形分子大致分为 cyclocholates 和 cholaphanes 两种类型^[13]. Cyclocholates 是指几个胆酸分子通过酯键首尾相连形成的环形分子(图 12(a))^[78], cholaphanes 则是指胆酸分子间通过间隔臂相连形成的环形分子(图 12(b))^[79~81]. 由于环形分子的性质可以根据间隔臂的不同而改变, 因而含有间隔臂的 cholaphanes 受到更多的关注.

最近 Maitra 等合成了如图 13 所示的环形分子, NMR 证明这种分子可以结合 F^- , 他们认为这是由于

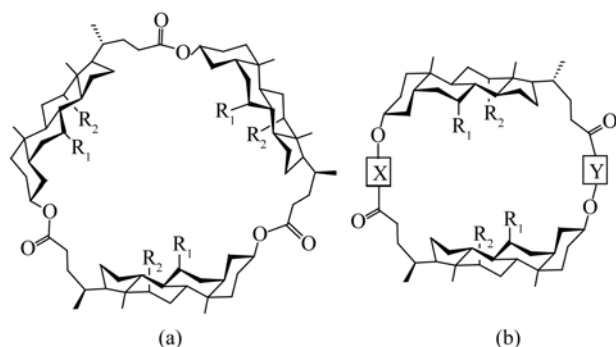


图 12 Cyclocholates(a)和cholaphanes(b)结构图(R_1 , R_2 为H, OH或其他基团; X, Y为间隔臂)

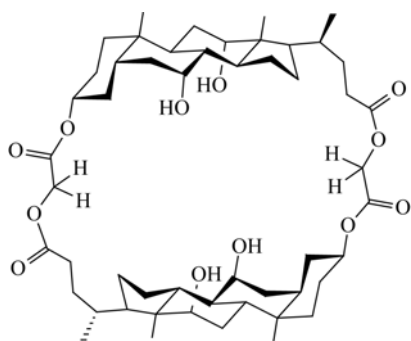


图 13 与 F^- 形成氢键的环形胆酸分子^[82]

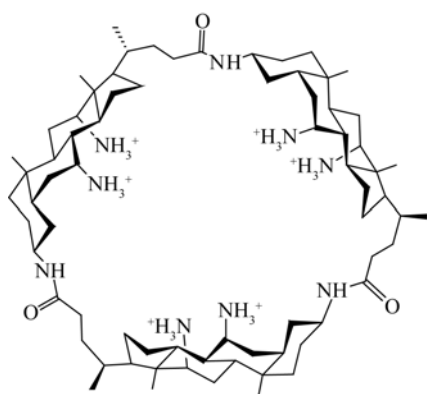


图 14 羟基被修饰为 NH_3^+ 的环形胆酸分子^[87]

环形分子与 F^- 形成了氢键^[82]. Pandey等也得到了类似的可以通过氢键识别黄素和尿嘧啶的环形分子^[83,84]. Davis等在 20 世纪 90 年代合成了许多以胆酸为结构单元的环形分子^[85,86], 近年来他们将胆酸的羟基修饰成 NH_3^+ , 得到了两亲性更明显的带有正电荷的环

形分子(图 14). 实验证明, 这种分子可以将 Cl^- 运输通过磷脂双分子膜^[87].

3.2 伞形分子

Regen等在 1996 年提出分子伞的概念^[88], 即模仿雨伞的结构和功能而设计合成的一类分子. 分子伞的伞面由两亲性分子组成, 当其处于极性环境中时, 伞面的亲水基团指向外侧, 从而形成一个疏水的空腔; 而处于非极性环境中时, 伞面的疏水基团指向外侧, 形成一个亲水的空腔. 由于伞内空腔的性质可以随着外界环境极性的改变而改变, 因而可以利用分子伞包裹与外部环境不相容的药物分子, 从而达到药物传输的目的. 胆酸作为一种天然的且具有刚性结构的两亲性分子, 非常适合充当分子伞的伞面.

Regen等利用胆酸和亚精胺分别作为分子伞的伞面和中心支撑架, 合成了双臂和四臂的分子伞(图 15), 实验表明, 这些分子伞可以将亲水性多肽^[89]、巯基化的AMP和ATP^[90]、寡核苷酸^[91]等运输通过磷脂双分子膜. 通过磷脂双分子膜时, 分子伞呈屏蔽构像, 使亲水性试剂处于亲水空腔内, 从而顺利将亲水试剂运输通过磷脂双分子膜(图 16)^[92].

Zhao等以胆酸作为分子伞的伞面, 合成了很多不同中心支撑架、不同臂数及不同臂长度的分子伞(图 17). 在不同极性的溶剂中, 这些分子伞的构像可以发生变化, 且其构像稳定程度与臂数及臂长度有直接联系^[93-95]. 如果在伞面修饰上光敏感的基团, 则可以得到对溶剂极性和光双重敏感性的分子伞^[96], 这为设计合成新型的具有多重敏感性的分子伞提供了一个很好的思路. Kobuke等合成了类似的分子伞作为人造离子通道, K^+ 等可以借助这种通道通过磷脂双分子膜(图 18)^[97,98]. Maitra等报道了一种可以作为凝胶试剂的三臂分子伞(图 19), 这种分子伞具有很强的凝胶化能力, 一个伞形分子可以使周围 10^5 个水分子形成凝胶, 而且形成的凝胶还可以作为制造金属氧化物纳米管的模板^[99-101].

本组也合成了一系列双臂、三臂和四臂的分子伞(图 20), 在水溶液中, 胆酸的羟基向外, 伞内的疏水空腔可以容纳 pyrene 等疏水性试剂; 而在有机溶剂 THF 中, 胆酸的羟基向内, 形成的亲水空腔可以容纳亲水性试剂荧光黄(HPTS). 而在水和 THF 的混合溶

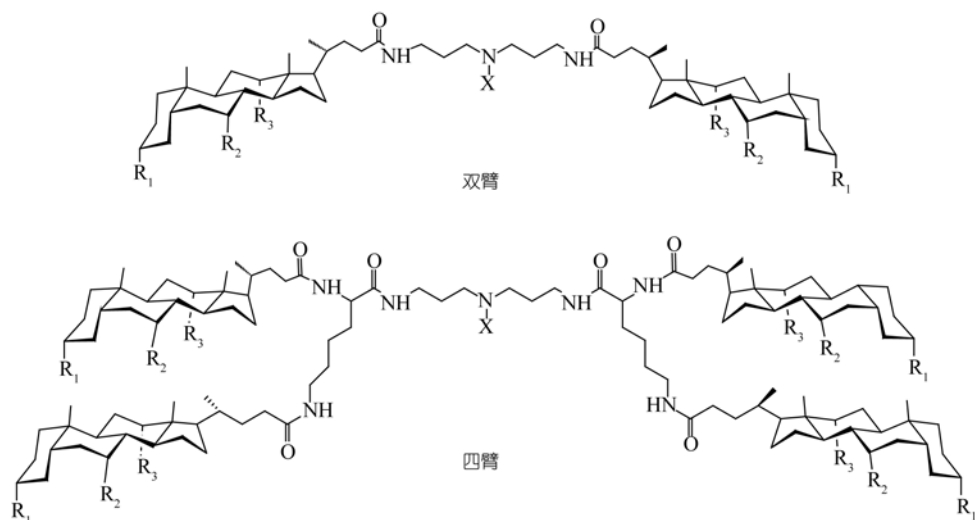


图 15 双臂分子伞和四臂分子伞(X指可与所运输基团相连接的伞柄, $R=OH, OCH_3, OCONH_2$ 或 OSO_3Na)^[92]

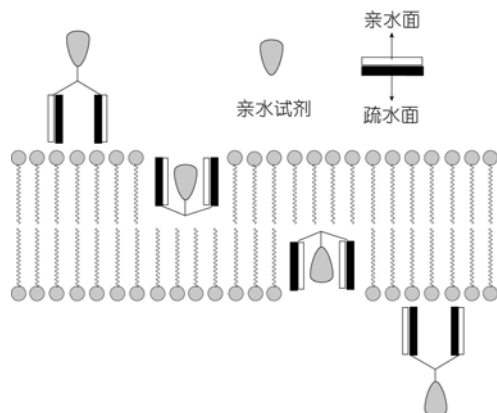


图 16 双臂分子伞穿越磷脂双分子层示意图^[92]

剂中, 当水的比例达到 80%时, 伞内为疏水空腔, 而当水的比例下降到 20%以下时, 分子伞翻转, 形成亲水空腔, 因而这些既可以容纳亲水性试剂又可以容纳疏水性试剂的分子伞在药物传输上有潜在的应用价值^[102,103].

3.3 线形分子

关于由两个以上的胆酸分子形成线形分子的报道一直很少, Virtanen等在用胆酸合成环形分子时得到了线形分子的副产物(图 21). 这种线形分子既可以形成线形构象, 也可以像环形分子一样形成环形构象. 然而与环形分子相比, 这种线形分子与 Ag^+ 、 Cd^{2+}

等金属离子的结合能力比较弱^[104]. 然而当分子链中含有 6 个胆酸分子时, 由于疏水作用力, 在非极性溶剂中, 分子链螺旋型折叠形成一个具有纳米空腔的环状结构(图 22)^[105-107]. 在分子链上修饰上不同的功能基团, 还可以使其成为对 Hg^{2+} 、 Zn^{2+} 敏感的离子检测器^[108,109].

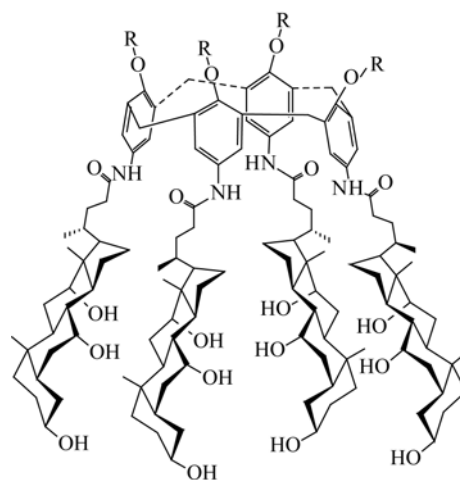
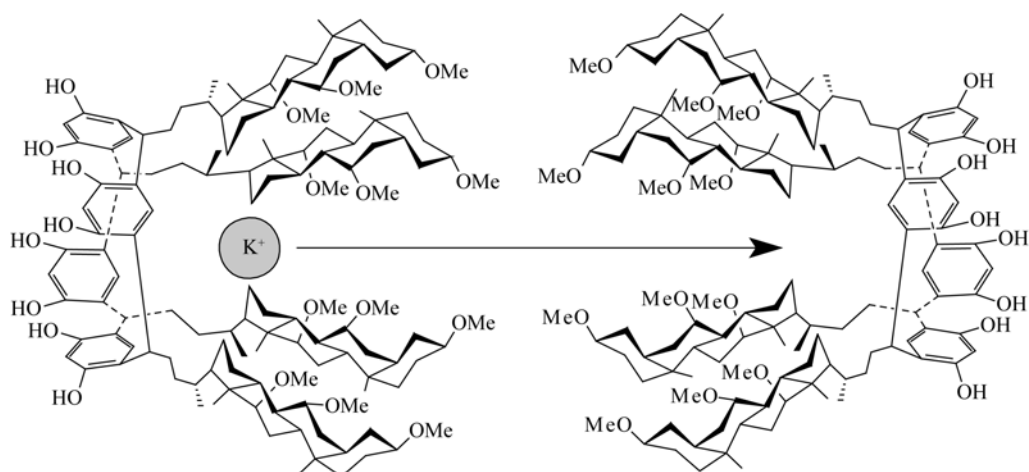
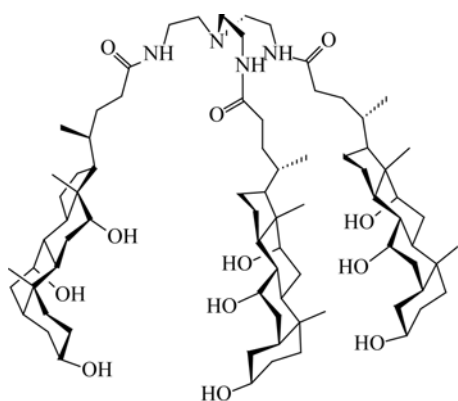


图 17 胆酸作为伞面的四臂分子伞^[93]

3.4 树枝状分子

自从Vögtle等人1978年报道了第一例树枝状分子后^[110], 由于其在主体-客体化学、催化、金属有机

图 18 人造离子通道^[97]图 19 可以作为凝胶化试剂的三臂分子伞^[101]

及药物输送等领域的广泛应用^[111~114], 树枝状分子受到了越来越多的关注. 如果在树枝状分子中引入双亲性分子, 则有可能形成单分子胶束, 这在分子封装、药物传输、纳米运输等方面都有潜在的应用^[115,116]. 胆酸作为一种天然存在的且具有刚性的双亲性分子, 也被广泛用于合成树枝状分子.

Maitra 等合成了各式各样的含有胆酸的树枝状分子(图 23)^[117~119]. 在极性环境中, 这些树枝状分子可以包裹非极性的染料分子, 而在非极性环境中, 则可以包裹极性的染料分子^[120], 因而这些分子可以作为分子封装剂. 再加上这些分子是由生物相容性好的胆酸分子通过易水解的酯键连接而成, 因而这些树枝状分子在生物学及药物传输方面也有应

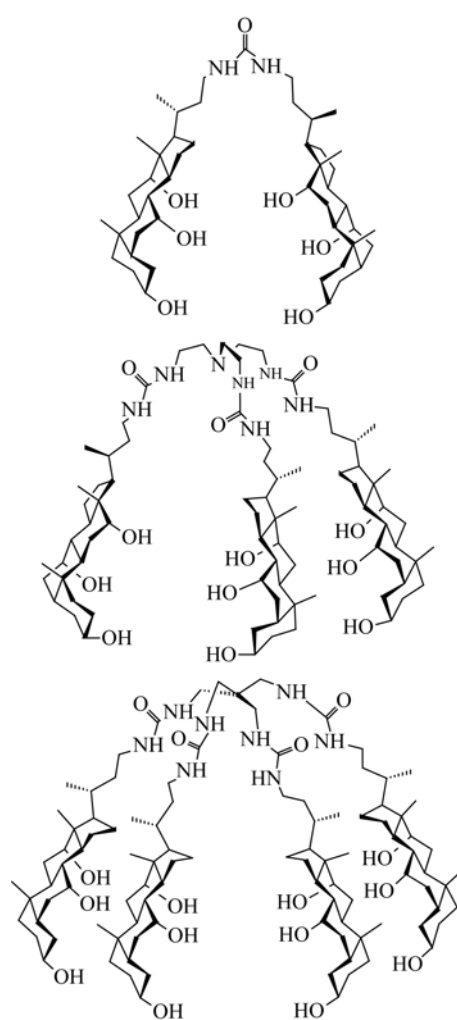


图 20 双臂、三臂和四臂分子伞

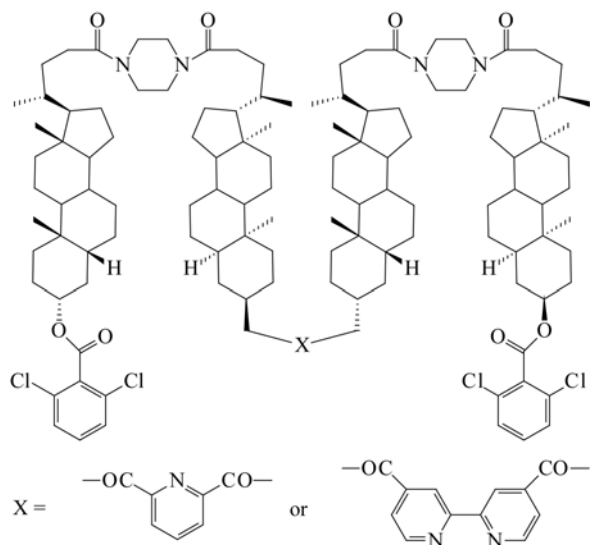


图 21 胆酸构成的线形分子^[104]

用价值. 如果引入亚精胺等作为树枝状分子的核, 则得到可以形成孔状结构的树枝状分子(孔径大于 0.96 nm). 实验证明, Na^+ 可以通过树枝状分子的孔, 顺利的穿过磷脂双分子膜, 且其运输离子能力与核的刚性程度有关, 因而这类树枝状分子可以用作离子载

体^[121].

Rissanen等合成了分别包含胆酸、石胆酸、脱氧胆酸、熊脱氧胆酸的树枝状分子(图 24), 由于这些分子的支链可以包裹药物, 而且可以通过改变胆酸的功能基团来改变树枝状分子的溶解度, 因而这些树枝状分子在药物传输方面有潜在的应用价值^[122,123].

4 结语与展望

早在 19 世纪初, 胆酸就以其良好的生物相容性

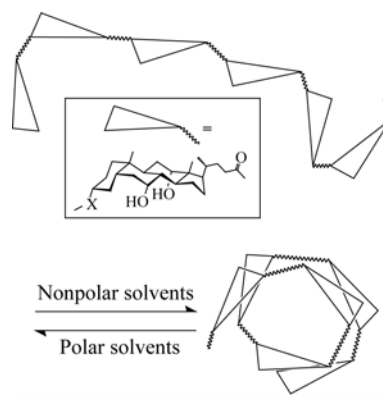


图 22 含有六个胆酸的线形分子的舒展与折叠示意图^[105]

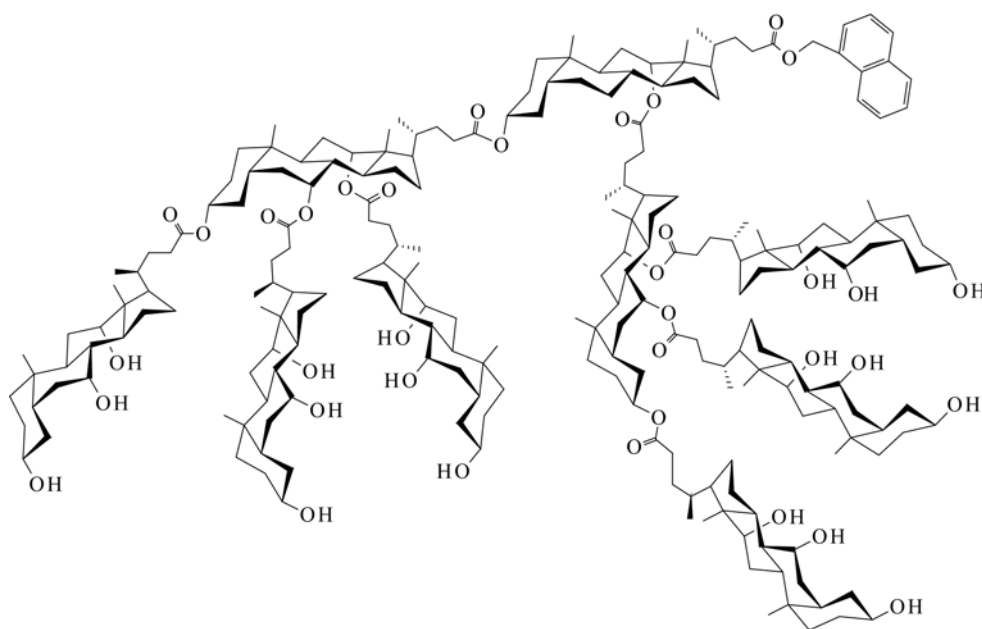
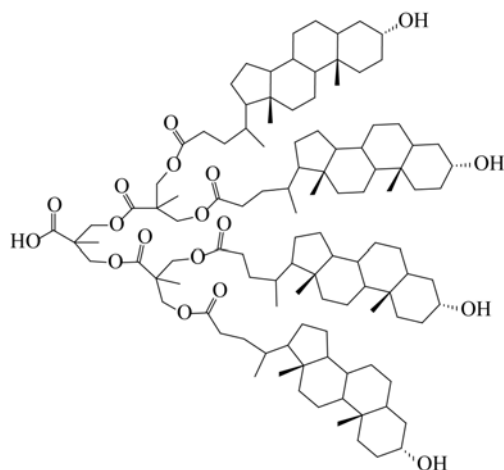


图 23 基于胆酸的树枝状分子^[119]

图 24 基于胆酸的树枝状分子^[122]

及独特的结构决定的双亲性引起了人们的关注. 尤其是近几十年来, 以胆酸为结构单元的环形、伞形、线形和树枝状的低聚体和各式各样的高分子不断地被合成出来. 活性聚合出现后, ATRP 和开环聚合等活性聚合也为合成含有胆酸的高分子提供了很好的途径. 这些以胆酸为结构单元的低聚物和高分子在药物缓释、分子识别、组织工程等各个方面都有潜在的应用价值. 随着对胆酸特性研究的深入和合成技术的进步, 基于胆酸的分子在结构设计上仍然有很大的潜力值得挖掘. 而这些具有特殊结构的基于胆酸的分子势必有着更为广泛的应用.

致谢 本工作得到加拿大自然科学基金会及魁北克自然科学与技术研究基金会项目资助, 特此致谢.

参考文献

- Hofmann A F. Bile acids: The good, the bad, and the ugly. *News Physiol Sci*, 1999, 14: 24—29
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Cholesterol gallstone disease. *Lancet*, 2006, 368(9531): 230—239^[DOI]
- 孙颖, 杨展澜, 中国荣, 周勇, 吴瑾光, 徐光宪, 周孝思. 胆结石组成和形成机理的研究进展. *中国科学 B 辑: 化学*, 2001, 31(5): 385—393
- Mukhopadhyay S, Maitra U. Chemistry and biology of bile acids. *Curr Sci*, 2004, 87(12): 1666—1682
- Silveira M G, Lindor K D. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*, 2008, 48: 692—694^[DOI]
- Desmond C P, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts S K. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. *Liver Int*, 2007, 27(10): 1402—1407
- Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res*, 2008, 38(2): 123—131
- Zhu X X, Nichifor M. Polymeric materials containing bile acids. *Acc Chem Res*, 2002, 35(7): 539—546^[DOI]
- Gautrot J E, Zhu X X. Biodegradable polymers based on bile acids and potential biomedical applications. *J Biomater Sci, Polymer Ed*, 2006, 17(10): 1123—1139^[DOI]
- Virtanen E, Kolehmainen E. Use of bile acids in pharmacological and supramolecular applications. *Eur J Org Chem*, 2004, 16: 3385—3399^[DOI]
- Davis A P, Wareham R S. Carbohydrate recognition through noncovalent interactions: A challenge for biomimetic and supramolecular chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 2978—2996^[DOI]
- Davis A P. Bile acid scaffolds in supramolecular chemistry: the interplay of design and synthesis. *Molecules*, 2007, 12: 2106—2122^[DOI]
- Tamminen J, Kolehmainen E. Bile acids as building blocks of supramolecular hosts. *Molecules*, 2001, 6: 21—46^[DOI]
- Gouin S, Zhu X X, Lehnert S. New polyanhydrides made from a bile acid dimer and sebacic acid: Synthesis, characterization, and degradation. *Macromolecules*, 2000, 33: 5379—5383^[DOI]
- Gouin S, Zhu X X. Biodegradable polyanhydrides derived from dimers of bile acids, and use thereof as controlled drug release systems. 2002, US Patent 5955068, Canadian Patent 2202676
- Zhang X, Li Z Y, Zhu X X. Biomimetic mineralization induced by fibrils of polymers derived from a bile acid. *Biomacromolecules*, 2008, 9(9): 2309—2314^[DOI]

- 17 Hu X Z, Zhang Z, Zhang X, Li Z Y, Zhu X X. Selective acylation of cholic acid derivatives with multiple methacrylate groups. *Steroids*, 2005, 70: 531—537[DOI]
- 18 Ahlheim M, Hallensleben M L. Kondensationspolymerisation von gallensäuren. *Makromol Chem, Rapid Commun*, 1988, 9: 299—302[DOI]
- 19 Noll O, Ritter H. Polymerizable oligoesters from cholic acid via lipase catalyzed condensation reactions. *Macromol Rapid Commun*, 1996, 17: 553—557[DOI]
- 20 Zuluaga F, Valderruten N E, Wagener K B. The ambient temperature synthesis and characterization of bile acid polymers. *Polym Bull*, 1999, 42: 41—46[DOI]
- 21 Gautrot J E, Zhu X X. Main-chain bile acid based degradable elastomers synthesized by entropy-driven ring-opening metathesis polymerization. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 6872—6874[DOI]
- 22 Zhu X X, Gautrot J E. Novel polymers, uses and methods of manufacture thereof. US Patent #60/952,702, filed on July 30, 2007
- 23 Gautrot J E, Zhu X X. High molecular weight bile acid and ricinoleic acid-based copolyesters via entropy-driven ring-opening metathesis polymerization. *Chem Commun*, 2008, 14: 1674—1676[DOI]
- 24 Zhang Y H, Zhu X X. Polymers made from cholic acid derivatives: Selected properties. *Macromol Chem Phys*, 1996, 197: 3473—3482[DOI]
- 25 Wang Y J, Zhang J, Zhu X X, Yu A. Specific binding of cholic acid by cross-linked polymers prepared by the hybrid imprinting method. *Polymer*, 2007, 48: 5565—5571[DOI]
- 26 Zhang J H, Bazuin C G, Freiberg S, Brisse F, Zhu X X. Effect of side chain structure on the liquid crystalline properties of polymers bearing cholesterol, dihydrocholesterol and bile acid pendant groups. *Polymer*, 2005, 46: 7266—7272[DOI]
- 27 Benrebouh A, Zhang Y H, Zhu X X. Hydrophilic polymethacrylates containing cholic acidethylene glycol derivatives as pendant groups. *Macromol Rapid Commun*, 2000, 21(10): 685—690[DOI]
- 28 Benrebouh A, Avoce D, Zhu X X. Thermo-and pH-sensitive polymers containing cholic acid derivatives. *Polymer*, 2001, 42: 4031—4038[DOI]
- 29 Zhu X X, Avoce D, Liu H Y, Benrebouh A. Copolymers of *N*-alkylacrylamides as thermosensitive hydrogels. *Macromol Symp*, 2004, 207: 187—191[DOI]
- 30 Liu H Y, Avoce D, Song Z J, Zhu X X. *N*-Isopropylacrylamide copolymers with acrylamide and methacrylamide derivatives of cholic acid: Synthesis and characterization. *Macromol Rapid Commun*, 2001, 22(9): 675—680[DOI]
- 31 Avoce D, Liu H Y, Zhu X X. *N*-Alkylacrylamide copolymers with (meth)acrylamide derivatives of cholic acid: Synthesis and thermosensitivity. *Polymer*, 2003, 44: 1081—1087[DOI]
- 32 Idziak I, Gravel D, Zhu X X. Polymer-catalyzed aminolysis of covalently imprinted cholic acid derivative. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 9167—9170[DOI]
- 33 Hao J Q, Li H, Zhu X X. Preparation of a comb-shaped cholic acid-containing polymer by atom transfer radical polymerization. *Biomacromolecules*, 2006, 7(3): 995—998[DOI]
- 34 Hu X Z, Zhang X, Wang Z, He B L. Swelling and wettability of light-cured methacrylate-based dental resins prepared from cholic acid. *Chin J React Polym*, 2005, 14: 35—43
- 35 Gauthier M A, Simard P, Zhang Z, Zhu X X. Bile acids as constituents for dental composites: *in vitro* cytotoxicity of (meth)acrylate and other ester derivatives of bile acids. *J R Soc Interface*, 2007, 4: 1145—1150[DOI]
- 36 朱晓夏, 王旭东, 胡祥正, 张栩, 黄文强, 李晨曦. 含胆汁酸的交联单体及其制备方法和应用. 2003, 专利号: CN 1450079A
- 37 Gauthier M A, Zhang Z, Zhu X X. New dental composites containing multi-methacrylate derivatives of bile acids: A comparative study with commercial Monomers. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2009, in press
- 38 Zou T, Cheng S X, Zhang X Z, Zhuo R X. Novel cholic acid functionalized star oligo/poly(DL-lactide)s for biomedical applications. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*, 2007, 82B(2): 400—407[DOI]
- 39 Zou T, Li S L, Cheng S X, Zhang X Z, Zhuo R X. Fabrication and *in vitro* drug release of drug-loaded star oligo/poly(DL-lactide) microspheres made by novel ultrasonic-dispersion method. *J Biomed Mater Res Part A*, 2007, 83A(3): 696—702[DOI]
- 40 Zhang H, Tong S Y, Zhang X Z, Cheng S X, Zhuo R X, Li H. Novel solvent-free methods for fabrication of nano- and microsphere drug delivery systems from functional biodegradable polymers. *J Phys Chem C*, 2007, 111(34): 12681—12685[DOI]
- 41 Fu H L, Cheng S X, Zhang X Z, Zhuo R X. Dendrimer/DNA complexes encapsulated in a water soluble polymer and supported on fast degrading star poly(DL-lactide) for localized gene delivery. *J Controlled Release*, 2007, 124: 181—188[DOI]
- 42 Fu H L, Yu L, Zhang H, Zhang X Z, Cheng S X, Zhuo R X. Synthesis of novel cholic acid functionalized branched

- oligo/poly(ϵ -caprolactone)s for biomedical applications. *J Biomed Mater Res Part A*, 2007, 81A(1): 186—194[DOI]
- 43 Fu H L, Zou T, Cheng S X, Zhang X Z, Zhuo R X. Cholic acid functionalized star poly(DL-lactide) for promoting cell adhesion and proliferation. *J Tissue Eng Regen Med*. 2007, 1: 368—376[DOI]
 - 44 Zou T, Li S L, Hu Z Y, Cheng S X, Zhuo R X. Synthesis and properties of star oligo/poly(trimethylene carbonate)s with cholic acid moieties as cores. *J Biomater Sci Polymer Edn*, 2007, 18(5): 519—530[DOI]
 - 45 Wan T, Liu Y, Yu J Q, Chen S, Li F, Zhang X Z, Cheng S X, Zhuo R X. Synthesis and characterization of star oligo/poly(2,2-dimethyltrimethylene carbonate)s containing cholic acid moieties. *J Polym Sci, Part A: Poly Chem*, 2006, 44(23): 6688—6696[DOI]
 - 46 Chen W Q, Wei H, Li S L, Feng J, Nie J, Zhang X Z, Zhuo R X. Fabrication of star-shaped, thermo-sensitive poly(*N*-isopropylacrylamide)-cholic acid-poly(ϵ -caprolactone) copolymers and their self-assembled micelles as drug carriers. *Polymer*, 2008, 49: 3965—3972[DOI]
 - 47 Luo J T, Giguère G, Zhu X X. Preparation and characterization of asymmetric poly(ethylene glycol) star polymers with a cholane core. *Biomacromolecules*, 2009, Accepted
 - 48 Giguère G, Zhu X X. Synthesis and aggregation properties of anionic star-shaped polymers with cholic acid cores and polyacrylate arms. *J Polym Sci: Part A: Poly Chem*, 2007, 45(17): 4173—4178[DOI]
 - 49 Zhu X X, Luo J T, Giguère G. Amphiphilic polymers having a cholane core. US Patent #60/992,543, filed on Dec. 5, 2007
 - 50 Lee K Y, Kwon W H J C, Kim Y H, Jeong S Y. Physicochemical characteristics of self-aggregates of hydrophobically modified chitosans. *Langmuir*, 1998, 14(9): 2329—2332[DOI]
 - 51 Lee K Y, Kwon W H J C, Kim Y H, Jeong S Y. Structural determination and interior polarity of self-aggregates prepared from deoxycholic acid-modified chitosan in water. *Macromolecules*, 1998, 31(2): 378—383[DOI]
 - 52 Lee K Y, Kim J H, Kwon W H J C, Jeong S Y. Self-aggregates of deoxycholic acid-modified chitosan as a novel carrier of adriamycin. *Colloid Polym Sci*, 2000, 278: 1216—1219[DOI]
 - 53 Kwon S, Park J H, Chung H, Kwon I C, Jeong S Y, Kim I S. Physicochemical characteristics of self-assembled nanoparticles based on glycol chitosan bearing 5 β -cholanolic acid. *Langmuir*, 2003, 19(24): 10188—10193[DOI]
 - 54 Park J H, Kwon S, Nam J O, Park R W, Chung H, Seo S B, Kim I S, Kwon I C, Jeong S Y. Self-assembled nanoparticles based on glycol chitosan bearing 5 β -cholanolic acid for RGD peptide delivery. *J Controlled Release*, 2004, 95: 579—588[DOI]
 - 55 Kim K, Kwon S, Park J H, Chung H, Jeong S Y, Kwon I C, Kim I S. Physicochemical characterizations of self-assembled nanoparticles of glycol chitosan-deoxycholic acid conjugates. *Biomacromolecules*, 2005, 6(2): 1154—1158[DOI]
 - 56 Yoo H S, Lee J E, Chung H, Kwon I C, Jeong S Y. Self-assembled nanoparticles containing hydrophobically modified glycol chitosan for gene delivery. *J Controlled Release*, 2005, 103: 235—243[DOI]
 - 57 Park K, Kim K, Kwon I C, Kim S K, Lee S, Lee D Y, Byun Y. Preparation and characterization of self-assembled nanoparticles of heparin-deoxycholic acid conjugates. *Langmuir*, 2004, 20(26): 11726—11731[DOI]
 - 58 Nichifora M, Stanciu M C, Zhu X X. Bile acids covalently bound to polysaccharides 2. Dextran with pendant cholic acid groups. *React Funct polym*, 2004, 59: 141—148[DOI]
 - 59 Xu Q G, Yuan X B, Chang J. Self-aggregates of cholic acid hydrazide-dextran conjugates as drug carriers. *J Appl Polym Sci*, 2005, 95: 487—493[DOI]
 - 60 Yuan X B, Li H, Zhu X X, Woo H G. Self-aggregated nanoparticles composed of periodate-oxidized dextran and cholic acid: preparation, stabilization and in-vitro drug release. *J Chem Technol Biotechnol*, 2006, 81: 746—754[DOI]
 - 61 Shaikh V A E, Maldar N N, Lonikar S V, Rajan C R, Ponrathnam S. Thermotropic behavior of lithocholic acid derivative linked hydroxyethyl cellulose. *J Appl Polym Sci*, 2006, 100: 1995—2001[DOI]
 - 62 Kobayashi N, Katayama H, Nagata M, Goto J. Production of a monoclonal antibody for sensitive monitoring of deoxycholic acid residues anchored on endogenous proteins. *Anal Sci*, 2000, 16(11): 1133—1138[DOI]
 - 63 Ikegawa S, Yamamoto T, Miyashita T, Okihara R, Ishiwata S, Sakai T, Chong R H, Maeda M, Hofmann A F, Mitamura K. Production and characterization of a monoclonal antibody to capture proteins tagged with lithocholic acid. *Anal Sci*, 2008, 24(11): 1475—1480[DOI]
 - 64 Kim Y H, Gihm S H, Lee C R P K Y, Kim T W, Kwon I C, Chung H, Jeong S Y. Structural characteristics of size-controlled self-aggregates of deoxycholic acid-modified chitosan and their application as a DNA delivery carrier. *Bioconjugate Chem*, 2001, 12(6): 932—938[DOI]
 - 65 Park J H, Kwon S, Lee M, Chung H, Kim J H, Kim Y S, Park R W, Kim I S, Seo S B, Kwon I C, Jeong S Y. Self-assembled nanoparti-

- cles based on glycol chitosan bearing hydrophobic moieties as carriers for doxorubicin: In vivo biodistribution and anti-tumor activity. *Biomaterials*, 2006, 27: 119—126[DOI]
- 66 Kim J H, Kim Y S, Kim S, Park J H, Kim K, Cho K, Chung H, Jeong S Y, Park R W, Kim I S, Kwon I C. Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles as carriers for paclitaxel. *J Controlled Release*, 2006, 111: 228—234[DOI]
- 67 Min K H, Park K, Kim Y S, Bae S M, Lee S, Jo H G, Park R W, Kim I S, Jeong S Y, Kim K, Kwon I C. Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles-encapsulated camptothecin enhance the drug stability and tumor targeting in cancer therapy. *J Controlled Release*, 2008, 127: 208—218[DOI]
- 68 Iuliano A, Flix G. Exhaustively substituted bile acids as chiral selectors for enantioselective chromatography aim, use and perspectives. *J Chromatogr A*, 2004, 1031: 187—195[DOI]
- 69 Kim C, Lee S C, Kwon S W K C, Kim Y H, Jeong S Y. Synthesis and the micellar characteristics of poly(ethylene oxide)-deoxycholic acid conjugates. *Langmuir*, 2000, 16(11): 4792—4797[DOI]
- 70 Kim I S, Kim S H. Evaluation of polymeric nanoparticles composed of cholic acid and methoxy poly(ethylene glycol). *Int J Pharm*, 2001, 226: 23—29[DOI]
- 71 Kim I S, Kim S H, Cho C S. Preparation of polymeric nanoparticles composed of cholic acid and poly(ethylene glycol) end-capped with a sugar moiety. *Macromol Rapid Commun*, 2000, 21: 1272—1275[DOI]
- 72 Huh K M, Lee K Y, Kwon I C, Kim Y H, Kim C, Jeong S Y. Synthesis of triarmed poly(ethylene oxide)-deoxycholic acid conjugate and its micellar characteristics. *Langmuir*, 2000, 16(26): 10566—10568[DOI]
- 73 Zhang J, Wang X D, Zhao B H, Li C X. Facile synthesis of narrowly dispersed silver nanoparticles in hydrogel. *Chem Lett*, 2006, 35(1): 40—41[DOI]
- 74 Kim I S, Jeong Y I, Cho C S, Kim S H. Thermo-responsive self-assembled polymeric micelles for drug delivery in vitro. *Int J Pharm*, 2000, 205: 165—172[DOI]
- 75 Davis A P. Anion binding and transport by steroid-based receptors. *Coord Chem Rev*, 2006, 250: 2939—2951[DOI]
- 76 Virtanen E, Koivukorpi J, Tamminen J, Mänttari P, Kolehmainen E. ^1H -, ^{13}C -, and ^{15}N -NMR and ESI-TOF $^+$ MS studies of a supramolecular complex of silver(I) and a cholaphane. *J Organomet Chem*, 2003, 668: 43—50[DOI]
- 77 Valkonen A, Sievänen E, Ikonen S, Lukashev V N, Donez V P, Averin D A, Lahtinen M, Kolehmainen E. Novel lithocholaphanes: synthesis, NMR, MS, and molecular modeling studies. *J Mol Struct*, 2007, 846: 65—73[DOI]
- 78 Karabulut H R F, Rashdan S A, Dias J R. Notable chenodeoxycholic acid oligomers—synthesis, characterization, and 7α -OR steric hindrance evaluation. *Tetrahedron*, 2007, 63: 5030—5035[DOI]
- 79 Pandey S P, Rai R, Singh B R. Synthesis and NMR study of pyridinicholaphanes. *Tetrahedron*, 2002, 58: 355—362[DOI]
- 80 Averin D A, Ranyuk R E, Lukashev V N, Beletskaya P I. Synthesis of nitrogen- and oxygen-containing macrocycles—derivatives of lithocholic acid. *Chem Eur J*, 2005, 11: 7030—7039[DOI]
- 81 Czajkowska D, Morzycki W J. Synthesis of cholaphanes by ring closing metathesis. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 2851—2855[DOI]
- 82 Ghosh S, Choudhury A R, Guru Row T N, Maitra U. Selective and unusual fluoride ion complexation by a steroidal receptor using OH...F- and CH...F- interactions: A new motif for anion coordination? *Org Lett*, 2005, 7(8): 1441—1444[DOI]
- 83 Chattopadhyay P, Pandey S P. Synthesis and binding ability of bile acid-based receptors for recognition of flavin analogues. *Tetrahedron*, 2006, 62: 8620—8624[DOI]
- 84 Chattopadhyay P, Pandey S P. Bile acid-based receptors containing 2, 6-bis(acylamino)pyridine for recognition of uracil derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17: 1553—1557[DOI]
- 85 Davis A P, Walsh J J. Steroid-based receptors with tunable cavities; stepwise and direct syntheses of a C3-symmetrical prototype. *Chem Commun*, 1996, 3: 449—452[DOI]
- 86 Davis A P, Menzer S, Walsh J J, Williams D J. Steroid-based receptors with tunable cavities; a series of polyhydroxylated macrocycles of varying size and flexibility. *Chem Commun*, 1996, 3: 453—455[DOI]
- 87 Whitmarsh S D, Redmond A P, Sgarlata V, Davis A P. Cationic cyclochalamides; toroidal facial amphiphiles with potential for anion transport. *Chem Commun*, 2008, 31: 3669—3671[DOI]
- 88 Janout V, Lanier M, Regen S L. Molecular umbrellas. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(6): 1573—1574[DOI]
- 89 Janout V, Zhang L H, Staina I V, Giorgio C D, Regen S L. Molecular umbrella-assisted transport of glutathione across a phospholipid membrane. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5401—5406[DOI]
- 90 Janout V, Jing B W, Regen S L. molecular umbrella-assisted transport of thiolated AMP and ATP across phospholipid bilayers. *Bio-*

- conjugate Chem, 2002, 13: 351—356 [\[DOI\]](#)
- 91 Janout V, S Regen S L. A needle-and-thread approach to bilayer transport: Permeation of a molecular umbrella-oligonucleotide conjugate across a phospholipid membrane. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 22—23 [\[DOI\]](#)
- 92 Janout V, Regen S L. Bioconjugate-based molecular umbrellas. *Bioconjugate Chem*, 2009, ASAP
- 93 Ryu E H, Zhao Y. Environmentally responsive molecular baskets: Unimolecular mimics of both micelles and reversed micelles. *Org Lett*, 2004, 6(18): 3187—3189 [\[DOI\]](#)
- 94 Ryu E H, Zhao Y. Solvent-tunable binding of hydrophilic and hydrophobic guests by amphiphilic molecular baskets. *J Org Chem*, 2005, 70: 7585—7591 [\[DOI\]](#)
- 95 Ryu E H, Yan J, Zhong Z Q, Zhao Y. Solvent-induced amphiphilic molecular baskets: Unimolecular reversed micelles with different size, shape, and flexibility. *J Org Chem*, 2006, 71(19): 7205—7213 [\[DOI\]](#)
- 96 Ryu E H, Zhao Y. An amphiphilic molecular basket sensitive to both solvent changes and UV irradiation. *J Org Chem*, 2006, 71(25): 9491—9494 [\[DOI\]](#)
- 97 Yoshino N, Satake A, Kobuke Y. An artificial ion channel formed by a macrocyclic resorcin[4]arene with amphiphilic cholic acid ether groups. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40(2): 457—459 [\[DOI\]](#)
- 98 Yoshii M, Yamamura M, Satake A, Kobuke Y. Supramolecular ion channels from a transmembrane bischolic acid derivative showing two discrete conductances. *Org Biomol Chem*, 2004, 2: 2619—2623 [\[DOI\]](#)
- 99 Maitra U, Mukhopadhyay S, Sarkar A, Rao P, Indi S S. Hydrophobic pockets in a nonpolymeric aqueous gel: Observation of such a gelation process by color change. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40(12): 2281—2283 [\[DOI\]](#)
- 100 Gundiah G, Mukhopadhyay S, Tumkurkar U G, Govindaraj A, Maitra U, Rao C N R. Hydrogel route to nanotubes of metal oxides and sulfates. *J Mater Chem*, 2003, 13: 2118—2122 [\[DOI\]](#)
- 101 Mukhopadhyay S, Maitra U, Ira, Krishnamoorthy G, Schmidt J, Talmon Y. Structure and dynamics of a molecular hydrogel derived from a tripodal cholamide. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(48): 15905—15914 [\[DOI\]](#)
- 102 Luo J T, Chen Y L, Zhu X X. Highly efficient synthesis and inclusion properties of star-shaped amphiphilic derivatives of cholic acid. *Synlett*, 2007, 14: 2201—2204
- 103 Chen Y L, Luo J T, Zhu X X. Fluorescence study of inclusion complexes between star-shaped cholic acid derivatives and polycyclic aromatic fluorescent probes and the size effects of host and guest molecules. *J Phys Chem B*, 2008, 112: 3402—3409 [\[DOI\]](#)
- 104 Virtanen E, Tamminen J, Haapala M, Mänttari P, Kauppinen R, Kolehmainen E. Multinuclear magnetic resonance, electrospray ionization time-of-flight mass spectral and molecular modeling characterization of lithocholic acid amide esters with various nitrogen heterocycles. *Magn Reson Chem*, 2003, 41: 567—576 [\[DOI\]](#)
- 105 Zhao Y, Zhong Z Q. Oligomeric cholates: amphiphilic foldamers with nanometer-sized hydrophilic cavities. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 17894—17901 [\[DOI\]](#)
- 106 Zhao Y, Zhong Z Q, Ryu E H. Preferential solvation within hydrophilic nanocavities and its effect on the folding of cholate foldamers. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(1): 218—225 [\[DOI\]](#)
- 107 Zhong Z Q, Zhao Y. Controlling the conformation of oligocholate foldamers by surfactant micelles. *J Org Chem*, 2008, 73(14): 5498—5505 [\[DOI\]](#)
- 108 Zhao Y, Zhong Z Q. Detection of Hg^{2+} in aqueous solutions with a foldamer-based fluorescent sensor modulated by surfactant micelles. *Org Lett*, 2006, 8(21): 4715—4717 [\[DOI\]](#)
- 109 Zhong Z Q, Zhao Y. Cholate-glutamic acid hybrid foldamer and its fluorescent detection of Zn^{2+} . *Org Lett*, 2007, 9(15): 2891—2894 [\[DOI\]](#)
- 110 Buhleier E, Wehner W, Vögtle F. “Cascade”-and “nonskid-chain-like” syntheses of molecular cavity topologies. *Synthesis*, 1978, 155—158
- 111 Hecht S, Fréchet J M J. Light-driven catalysis within dendrimers: designing amphiphilic singlet oxygen sensitizers. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(28): 6959—6960 [\[DOI\]](#)
- 112 Dykes G M, Smith D K, Seeley G J. Controlled release of a dendritically encapsulated template molecule. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41(17): 3254—3257 [\[DOI\]](#)
- 113 Hu J J, Cheng Y Y, Ma Y R, Wu Q L, Xu T W. Host-guest chemistry and physicochemical properties of the dendrimer-mycophenolic acid complex. *J Phys Chem B*, 2009, ASAP
- 114 Lang H F, May R A, Iversen B L, Bert D C. Dendrimer-encapsulated nanoparticle precursors to supported platinum catalysts. *J Am*

- Chem Soc, 2003, 125: 14832—14836 [\[DOI\]](#)
- 115 Moorefield C N, Newkome G R. Unimolecular micelles: Supramolecular use of dendritic constructs to create versatile molecular containers. *C. R. Chimie*, 2003, 6: 715—724
- 116 Ambade A V, Savariar E N, Thayumanavan S. Dendrimeric micelles for controlled drug release and targeted delivery. *Mol Pharm*, 2005, 2(4): 264—272 [\[DOI\]](#)
- 117 Balasubramanian R, Rao P, Maitra U. First bile acid-derived chiral dendritic species with nanometric dimensions. *Chem Commun*, 1999, 23: 2353—2354 [\[DOI\]](#)
- 118 Balasubramanian R, Maitra U. Design and synthesis of novel chiral dendritic species derived from bile acids. *J Org Chem*, 2001, 66(9): 3035—3040 [\[DOI\]](#)
- 119 Vijayalakshmi N, Maitra U. Hydroxyl-terminated dendritic oligomers from bile acids: Synthesis and properties. *J Org Chem*, 2006, 71(2): 768—774 [\[DOI\]](#)
- 120 Ghosh S, Uday Maitra U. Adaptive dendron: a bile acid oligomer behaving as both normal and inverse micellar mimic. *Org Lett*, 2006, 8(3): 399—402 [\[DOI\]](#)
- 121 Chen W H, Shao X B, Regen S L. Poly(choloyl)-based amphiphiles as pore-forming agents: Transport-active monomers by design. *J Am Chem Soc*, 127(36): 12727—12735
- 122 Ropponen J, Tamminen J, Kolehmainen E, Rissanen K. Synthesis and characterization of novel steroidal dendrons. *Synthesis*, 2003, 14: 2226—2230
- 123 Ropponen J, Tamminen J, Lahtinen M, Linnanto J, Rissanen K, Kolehmainen E. Synthesis, characterization, and thermal behavior of steroidal dendrons. *Eur J Org Chem*, 2005, 1: 73—84 [\[DOI\]](#)

Biomaterials made of bile acids

ZHANG JiaWei¹ & ZHU XiaoXia^{2*}

1. Institute of Polymer Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China;
2. Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal, QC, H3C 3J7, Canada

Abstract: The use of natural compounds in the preparation of new materials can improve the biocompatibility of the materials and avoid any potential toxicity of the degradation products when used for biomedical applications. Bile acids are amphiphilic molecules biosynthesized in the liver. They are used to prepare various polymers and oligomers. These polymers made of bile acids are promising materials in both biomedical and pharmaceutical fields.

Keywords: bile acids, polymers, oligomers, biocompatibility, biomaterials