



杨成, 四川大学化学学院教授, 国家级重要人才计划入选者。聚焦超分子科学、光化学及手性化学前沿交叉领域开展系统性研究。2004 年于日本长崎大学药学院取得博士学位, 2007 年任职大阪大学助理教授, 2012 年入职四川大学, 担任教授、博导。主要依托超分子自组装调控有机光功能行为, 研发高性能超分子材料。已出版专著 10 余章, 发表 SCI 论文 200 余篇, 获授权专利 10 余项, 担任多份学术期刊副主编/编委, 兼任中国化学会光化学、超分子化学专业委员会委员。

甘脲大环分子的合成策略与结构演变

陈 龙, 杨 成

(四川大学化学学院, 成都 610064)

摘 要: 甘脲大环分子(主要为葫芦脲)作为继冠醚、环糊精和杯芳烃之后的一类具有里程碑意义的超分子主体化合物, 其具备刚性疏水空腔和富电子的极性羰基端口, 在分子识别、分子机器、药物递送及催化等领域展现出巨大的应用潜力。本文系统梳理了甘脲大环分子的合成策略及结构演变的最新研究进展。在合成策略方面, 甘脲大环分子的经典合成途径主要依赖于甘脲与甲醛在强酸催化下的缩合反应。早期由于反应条件受限, 产物多为热力学最稳定的 CB[6]。随着合成方法学的不断进步, 研究人员通过精确调控反应温度、酸度并引入客体模板剂, 成功实现了 CB[5] 至 CB[14] 等不同尺寸同系物的高效合成与分离。近年来, 为打破母体葫芦脲水溶性差及难以功能化的瓶颈, 合成策略向精准衍生化发展。在结构演变方面, 甘脲大环分子实现了从传统封闭、刚性且高度对称的母体结构向多元化和拓扑复杂化方向的跨越。一方面, 特殊的缩合机理打破了常规的亚甲基连接方式, 催生了含有反转甘脲单元的倒置葫芦脲, 赋予了空腔截然不同的物理化学微环境。另一方面, 为进一步提升分子的柔性和刺激响应性, 开环的非环甘脲寡聚物、竹脲和新型甘脲大环应运而生。这些结构的演变不仅显著改善了分子的溶解度, 还使其具备了对体积更大、结构更复杂客体分子的特异性包结能力。总之, 甘脲大环分子的合成正从传统的混合缩合向精准的模块化可控合成迈进, 其结构的不断演变极大拓宽了主客体化学的边界, 为构筑新型智能超分子材料与靶向诊疗体系提供了坚实的分子基础。

关键词: 超分子化学; 葫芦脲; 开环葫芦脲; 竹脲; 甘脲大环

中图分类号: O641.3 **文献标志码:** A **DOI:** 10.19907/j.0490-6756.260178

Synthesis strategies and structural evolution of glycoluril-based macrocycles

CHEN Long, YANG Cheng

(College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: Glycoluril-based macrocycles, particularly cucurbit[*n*]urils (CB[*n*]), represent a milestone class of supramolecular host compounds following crown ethers, cyclodextrins, and calixarenes. They exhibit significant application potential in molecular recognition, molecular machines, drug delivery, and catalysis, ow-

收稿日期: 2026-05-27 修回日期: 2026-06-26 接受日期: 2026-07-08

基金项目: 国家自然科学基金(22271201)

作者简介: 陈龙(1998—), 男, 四川泸州人, 博士研究生, 主要研究方向为超分子化学. E-mail: 1604776848@qq.com

通信作者: 杨成. E-mail: yangchengyc@scu.edu.cn

ing to their rigid hydrophobic cavities and electron-rich carbonyl portals. This review systematically summarizes recent advances in the synthetic strategies and structural evolution of glycoluril-based macrocycles. Classical synthesis primarily relies on the acid-catalyzed condensation of glycoluril with formaldehyde, which initially yielded predominantly the thermodynamically favored CB[6] under limited conditions. With the development of synthetic methodologies, efficient preparation and separation of homologues ranging from CB[5] to CB[14] have been achieved through precise control of reaction parameters, including temperature and acidity, as well as the use of templating guests. More recently, efforts to address the poor solubility and limited functionalization of native cucurbiturils have driven the development of targeted derivatization strategies. Structurally, glycoluril-based macrocycles have evolved from rigid, closed, and highly symmetric architectures to more diverse and topologically complex systems. Novel condensation pathways have enabled the formation of “inverted cucurbiturils,” featuring reversed glycoluril units that impart distinct cavity environments. In parallel, the emergence of acyclic glycoluril oligomers, bambusurils, and related architectures has enhanced molecular flexibility and stimuli responsiveness. These structural innovations not only improve solubility but also enable the encapsulation of larger and more complex guest species. Overall, the synthesis of glycoluril-based macrocycles is transitioning from conventional condensation approaches toward more precise, modular, and controllable strategies. Their continuous structural diversification is significantly expanding the scope of host-guest chemistry, providing a robust molecular foundation for the development of advanced supramolecular materials and targeted theranostic systems.

Keywords: supramolecular chemistry; cucurbiturils; acyclic cucurbiturils; bambusurils; glycoluril-based macrocycles

超分子化学的核心在于利用非共价相互作用(如氢键、范德华力、疏水效应和静电作用等)来构筑具有特定结构与高级功能的复杂分子组装体。在这一跨学科领域中,大环主体分子作为分子识别与自组装的基石,始终扮演着至关重要的角色。伴随着超分子化学的发展,科学家们相继开发了冠醚、环糊精、杯芳烃以及柱芳烃等几代经典大环主体。然而,每一类经典大环都有其特定的适用范围与局限性:具体而言,冠醚虽对金属阳离子具有优异的选择性,但缺乏包裹大体积有机客体的深空腔;环糊精在水相中表现出良好的包结能力且易于表面修饰,但其相对柔性的骨架导致主客体结合常数通常仅处于中等水平;杯芳烃与柱芳烃凭借富电子的芳香空腔和极高的衍生化潜力备受瞩目,但在水等竞争性介质中实现对客体的超高亲和力识别仍面临挑战。因此,针对特定复杂客体的高效精准识别、极端环境下的结构稳定性以及生物医药领域的苛刻应用需求,对新型大环主体的开发提出了更高的要求。

在此背景下,葫芦脲(简称CB[n],因外形酷似南瓜亦俗称瓜环)作为一类具有里程碑意义的超分子主体化合物,凭借其独特的主客体化学性质,迅速成为超分子化学和材料科学领域的研究热点。葫芦脲通常由多个甘脲单元通过亚甲基桥

连构成,其结构特征表现为拥有一个高度刚性的疏水内腔,以及分布在空腔两端富电子的极性羰基端口。这种特殊的疏水内腔和极性端口结构,使其不仅能够通过疏水作用自发包结各种中性极性或非极性分子,还能通过强大的离子-偶极相互作用,对各类阳离子型客体(如质子化胺类、金属有机配合物等)展现出极高的结合亲和力(结合常数甚至可达 $10^{15}(\text{mol/L})^{-1}$ 以上)和优异的尺寸选择性。基于这些优异的分子识别特性,葫芦脲在分子机器的构筑、靶向药物递送系统、超分子催化、环境污染物的捕获与检测等前沿领域展现出巨大的应用潜力。然而,葫芦脲的发展并非一帆风顺,其合成策略的演变是一段从偶然发现走向理性可控设计的科学探索历程。

早期葫芦脲的合成主要依赖于甘脲与甲醛在强酸催化下的直接缩合反应,由于反应条件苛刻且受热力学控制,产物几乎全部为热力学最稳定的六聚体(CB[6])。直到21世纪初,随着合成方法学和分离技术的进步,研究人员通过精确调控反应温度、酸度,并巧妙引入客体分子作为模板剂,才成功实现了CB[5]到CB[14]多尺寸同系物的高效合成与分离。尽管如此,葫芦脲极差的溶解度以及表面缺乏可供进一步修饰的反应位点,一度成为限制其广泛应用的巨大瓶颈。近年来,合成策略开始向精准衍生化迈进,例如借助过硫

酸盐等强氧化剂在甘脲赤道位置直接引入羟基,成功制备了一系列溶解度优异且易于后修饰的功能化甘脲大环分子。

合成策略不断丰富的时候,甘脲大环分子在结构上也迎来了前所未有的演变与拓扑复杂化(图1)。为了打破传统葫芦脲封闭、刚性且高度对称的结构限制,满足对更大体积或更复杂客体分子的响应性需求,一系列新型结构应运而生。为了进一步提升分子的柔性、改善溶解度并引入刺激响应性,研究人员开发了非环状的开环甘脲寡聚物、由交替的次甲基和亚甲基桥连的竹脲及各

类环己基耦合的新型甘脲大环。这些结构的演变不仅保留了母体强大的结合能力,更极大拓宽了主客体配对的边界。综上所述,甘脲大环分子的研究正处于从传统的混合缩合向精准的模块化可控合成跨越的关键时期。

本文旨在系统梳理和概述近年来甘脲大环分子在合成策略创新与结构演变方面的最新研究进展,分析不同拓扑结构对其理化性质及主客体识别性能的影响,同时围绕智能超分子材料与靶向诊疗体系等方向,探讨该领域面临的挑战并展望未来发展前景。

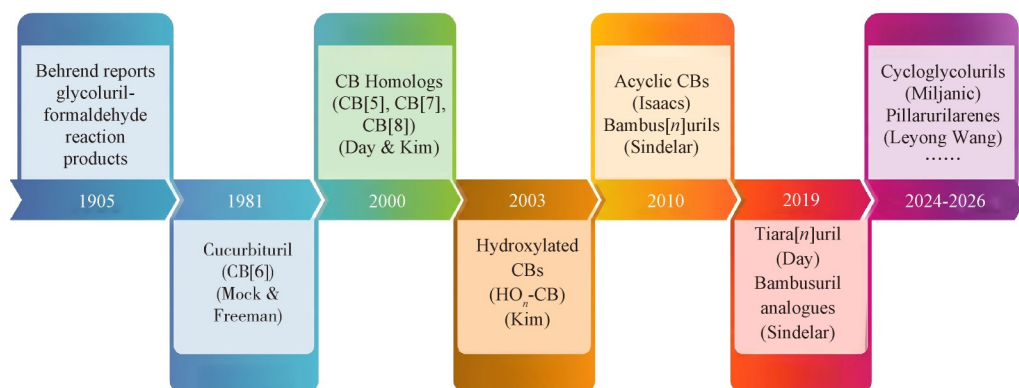


图1 甘脲大环分子化学发展史上的关键里程碑(1905—2026)

Fig. 1 Key milestones in the development of glycoluril-based macrocyclic chemistry (1905—2026)

1 葫芦脲的合成进展

1.1 葫芦脲的合成

甘脲作为葫芦脲家族的核心构筑基元,具有高度刚性的耦合双环骨架。这种特殊的刚性单元赋予了分子极高的化学与热稳定性,使其不仅能够耐受强酸等苛刻的缩合反应条件,更造就了葫芦脲坚固且几乎不变形的疏水空腔。然而,这种独特的结构却是一把双刃剑:大环两端密集的极性脲基羰基之间存在极强的分子间偶极-偶极相互作用,导致葫芦脲分子在固态下堆积高度紧密、晶格能极大。这种极高的晶格能正是突破溶剂化屏障的巨大障碍,也是造成母体葫芦脲在水及绝大多数有机溶剂中溶解性极差的根本原因。

1905年,化学家Behrend课题组通过甘脲与过量甲醛在盐酸存在下发生缩合反应得到了一种特殊的晶状物质。他们误判了该物质的分子式且受限于当时的检测技术,未能揭示其真实结构,该化合物的结构与性质在此后长期未得到学界关注。直到1981年,Freeman等^[1]重现了Behrend的合成

实验,成功获得了目标产物,并借助X射线晶体衍射技术对其结构进行了精准解析。实验结果证实,该物质是由6个甘脲单元通过亚甲基桥连形成的大环化合物,其分子结构式为(C₆H₆N₄O₂)₆。因其结构外形酷似葫芦科植物果实,该物质被正式命名为葫芦脲,这一通俗且形象的名称得到了学术界的广泛认可并沿用至今。

2000年, Kim等^[2]发现了CB[6]的一系列同系物:CB[5]、CB[7]和CB[8],通过优化酸催化及温度条件,成功得到了包含CB[n](n=5~11)的同系物混合物,并通过分步溶解与结晶技术,实现了不同空腔尺寸同系物的有效分离。与传统合成CB[6]的方法相比,此反应在较低温度下进行环化,显然甘脲与甲醛的反应首先生成线性低聚产物,然后环化生成一系列葫芦脲;除CB[6]外,还能生成大量其他葫芦脲同系物。通过用丙酮/水对其他葫芦脲同系物进行分步溶解,从混合物中分离出主要产物CB[6]。从丙酮/水可溶部分通过分步结晶沉淀分离出CB[5]和CB[7]。它们的结构已通过X射线晶体学得到确证(图2),晶体结

构表明, CB[5]到 CB[8]的内腔平均直径从约 4.4 Å 逐步增至约 8.8 Å, 氧原子构成的端口平均直径也从约 2.4 Å 增至约 6.9 Å。这一开创性工作不仅打破了葫芦脲仅能生成单一六聚体的传统认知, 更通过提供一系列具有梯度空腔尺寸的同系物, 为后续基于精确尺寸匹配的主客体化学和超分子自组装奠定了至关重要的物质基础。

2002 年, Day 等^[3]报道了一种超分子形式的形成与表征, 在这种超分子形式中, 较小的 CB[5]位于较大的 CB[10]内部, 且在溶液中二者可相对轻松地发生转动。这类新型超分子体系被命名为陀螺烷。在研究葫芦脲的可控合成时, 发现了这种陀螺烷的形成。经反复重结晶, 得到一个等同于 CB[15]物种的离子, 该离子以 $[\text{CB}[15] + 2\text{Cs}]^{2+}$ 形式存在, 质荷比 m/z 为 1378。在浓盐酸中生长的单晶 X 射线晶体结构明确表明(图 3 所示), 这种新的超分子结构为 CB[5], 封装于 CB[10]内, 即 CB[5]@CB[10]。从 1 kg 规模的合成中分离出了 65 g CB[5]@CB[10]。在分子层面上, 这种陀螺烷类似陀螺仪, 是一种新型潜在分子机器, 类似碳纳米管线性轴承。

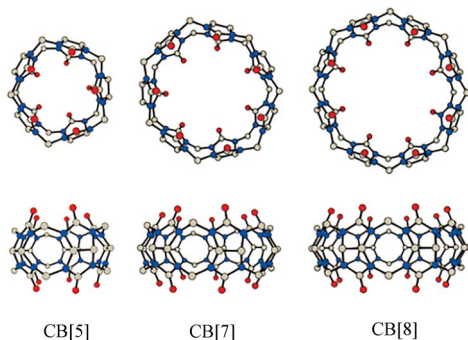


图 2 CB[5]、CB[7]和 CB[8]的晶体结构

Fig. 2 The crystal structure of CB[5], CB[7], and CB[8]

2005 年, Isaacs 等^[4]成功分离并表征了 CB[6]和 CB[7]的各含 1 个倒置甘脲单元的非对映异构体, 并证实二者是 CB[n]形成机制的中间体。利用核磁氢谱, 可在 CB[n]反应混合物中检测到新的倒置葫芦脲($\text{iCB}[n]$)。结合凝胶渗透色谱法或分步结晶等分离手段, 研究人员成功从反应混合物中分离出了倒置葫芦[6]脲和倒置葫芦[7]脲的纯产物。借助二维核磁共振光谱明确其结构, 同时培养适合 X 射线衍射测试的单晶, 明确其晶体结构与静电势能面(图 4 所示)。因倒置甘脲单元, 其空腔体积减小、内表面变平、空腔内静电势改变,

脲基与羰基同时展现出前所未有的尺寸和形状选择性, 衔接并超越已知 CB[n]。虽仅分离出 2 种倒置 $\text{iCB}[n]$, 但其合成潜力可观。未来有望制备分离更大环尺寸(如 $\text{iCB}[8]$)及含更多倒置甘脲单元的 $\text{iCB}[n]$, 同时可引入官能团(如羟基、羧基等), 实现与空腔内容物的直接相互作用, 增进对 CB[n]形成机制的理解, 为 CB[n]衍生物的定制合成提供可能, 有望开拓新应用领域。

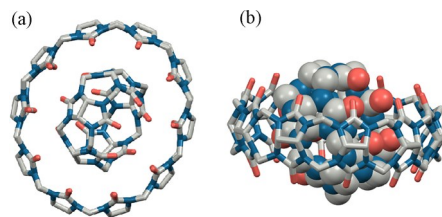


图 3 主客体包合物 CB[5]@CB[10]的晶体结构

Fig. 3 The crystal structure of the host-guest complex CB[5]@CB[10]

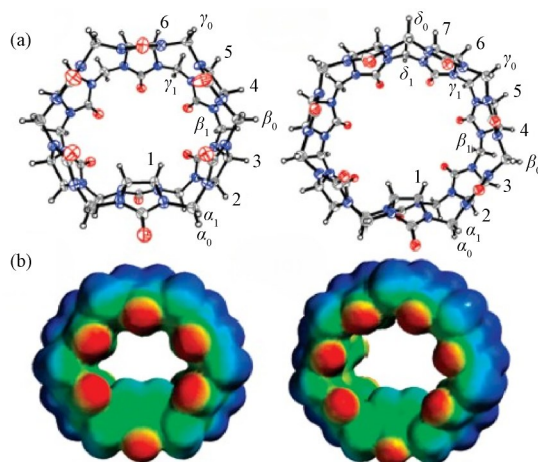


图 4 倒置葫芦[6]脲和倒置葫芦[7]脲的晶体结构及静电势能面

Fig. 4 Crystal structures and electrostatic potential surfaces of $\text{iCB}[6]$ and $\text{iCB}[7]$

2006 年, Huang 等^[5]通过甘脲与多聚甲醛在酸性条件下的缩合反应及后续重结晶分离, 成功获得了去甲基葫芦[10]脲。幸运的是, 研究团队获得了去甲基葫芦[10]脲与对苯二胺形成的配合物的单晶(图 5), 通过测定发现, 该配合物存在多个有意思的结构特征: 一是缺少 2 个亚甲基桥, 且 2 个单个亚甲基桥处于内部位置; 二是拥有 2 个对称等效但并非垂直对齐的空腔; 三是在晶体中堆叠形成充满客体的无限通道。去甲基葫芦[10]脲不仅保留了葫芦脲的诸多结合特性, 还展现出独特优势, 其 2 个空腔各由 5 个甘脲单元构成, 但却能

结合比预期更大的客体。客体尺寸所诱导的预组织效应,使其能够通过变构效应的机制来实现对相应客体的自适应包结。综合来看,其拓宽了可

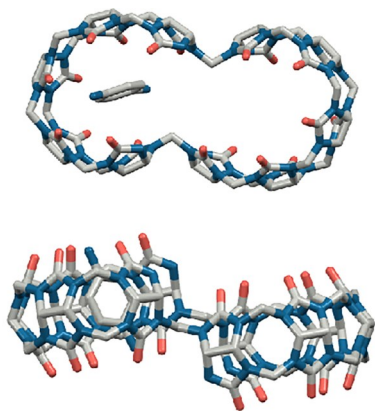


图5 去甲基葫芦[10]脲与对苯二胺复合物的晶体结构
Fig.5 Crystal structure of the complex between ns-CB[10] and p-phenylenediamine

获取的葫芦脲家族的结构范围,同时为葫芦脲在多个领域的应用开辟了新路径,如仿生变构系统和超分子聚合物领域。

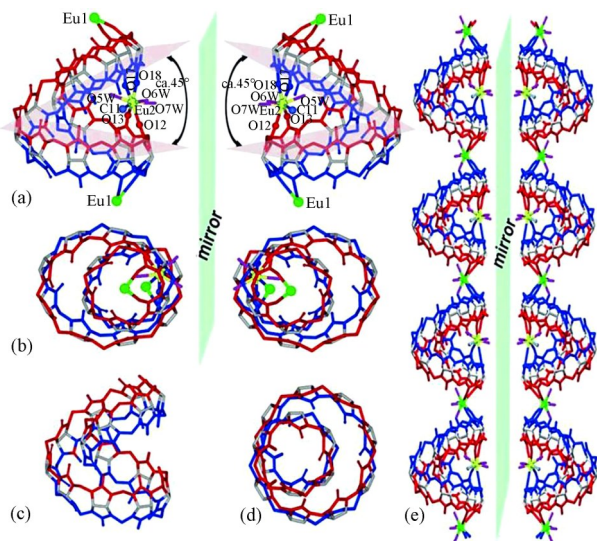
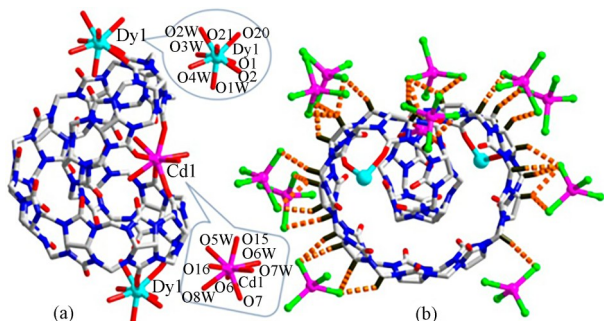
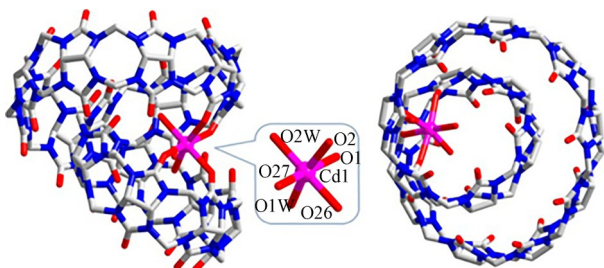
2012年,Cheng等^[6]发现葫芦脲家族新成员葫芦[14]脲(CB[14]),后经X射线晶体结构证实它具有扭转结构。它由14个普通甘脲单元通过28个亚甲基桥连接,呈360°扭转,它不像大多数葫芦脲那样具有正常的空腔,而是呈现出折叠的数字8形状的构象(图6)。研究团队利用无机阴离子诱导配位,在含Eu³⁺的6 mol/L盐酸溶液中获得Eu³⁺与CB[14]配合物的单晶。该配合物依扭转方向具手性,晶体中有2种对映体,而溶液中为外消旋体无手性。且首次观察到因CB[14]扭转连接金属离子与葫芦[n]脲两端口配位的情况,每个CB[14]均与3个Eu³⁺配位。Eu³⁺@CB[14]配合物单晶的¹H NMR谱与无金属离子的CB[14]差异大。加入Eu(NO₃)₃后,CB[14]重水溶液谱图与之相似。这表明CB[14]与金属离子作用时会发生结构转变,具备高柔韧性。CB[14]是葫芦脲家族又一新成员,虽因扭转无最大端口尺寸和空腔体积,但它的发现表明,常规葫芦脲合成中可能存在更大低聚物及n>10的葫芦脲。其还具备结构柔韧性可调节、在水和多种有机溶剂中溶解性好、有手性及溶剂中客体选择性不同等特性。目前,其主客体化学及配位化学性质已得到深入研究。CB[14]的成功分离颠覆了葫芦脲必须具备刚性闭环空腔的固有印象。其优异的结构柔韧性与独特

的金属诱导构象转变机制,极大拓宽了甘脲大环在动态配位化学和刺激响应型智能材料领域的理论研究边界。

2016年,Li等^[7-8]在文献[6]的基础上对CB[14]进行拓展研究,他们在温和反应条件下制备并分离出2种新型扭曲葫芦脲——CB[13]和CB[15]。在9 mol/L HCl溶液中反应2 d后,质谱检测到众多甘脲中间体和低聚物。虽上述分离未得到预期长链低聚物,但为温和条件下制备大尺寸CB[n]提供了重要启发。优化条件后,作者成功合成并分离出2种新型扭曲葫芦脲——CB[13]和CB[15],其结构通过核磁共振光谱、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱得以确认。如图7所示,有趣的是,CB[13]的晶体结构为现已被充分记录的与[CdCl₄]²⁻阴离子相关的蜂窝效应提供了又一实例。这些[CdCl₄]²⁻阴离子环绕着CB[13]分子,并通过外表面相互作用,在阴离子与CB[13]带正电的外表面之间形成离子-偶极相互作用。同一配位聚合物链中的CB[13]分子具有相同的螺旋性。每条链均被另外6条链环绕,其中2条链包含与该链螺旋性相同的CB[13]分子,其余4条链的CB[13]分子则具有相反的螺旋性。每个CB[13]单元均与3个金属离子配位:1个Cd²⁺阳离子与4个羰基氧原子配位,这4个氧原子分别位于CB[13]分子每个端口的2个位置;2个Dy³⁺阳离子连接相邻的CB[13]-Dy³⁺/Cd²⁺单元(如图8所示),形成基于线性异金属配合物的配位聚合物。CB[15]的晶体是从含有氯化镉的盐酸水溶液中获得。X射线晶体结构表明,在这种情况下不存在基于[CdCl₄]²⁻的蜂窝状结构,而是每个Cd²⁺@CB[15]配合物与4个[CdCl₄]²⁻阴离子相关联。如图8所示,尽管CB[13]和CB[15]的发现并不能确切回答常规葫芦脲向扭曲葫芦脲转变的临界点问题,但说明这种转变可能发生在CB[11]或CB[12]阶段。与环糊精类似,较大的葫芦脲显然具备显著的形成扭曲葫芦脲的倾向,其中心螺旋结构可能起到自我模板的作用,抑制由链增长或逐步增长过程形成的长链低聚物的柔韧性,这可能赋予它们诸如手性识别、新型主客体相互作用和特殊金属配位行为等特性,同时在包括水和二甲基亚砜在内的一系列溶剂中具有更高的溶解性。

1.2 葫芦脲的衍生化

尽管葫芦脲(CB)与冠醚、环糊精(CD)和杯芳

图 6 $\text{Eu}^{3+}@\text{CB}[14]$ 配合物的晶体结构Fig. 6 Crystal structure of the $\text{Eu}^{3+}@\text{CB}[14]$ complex图 7 $\text{Dy}^{3+}/\text{Cd}^{2+}$ 离子与 $\text{CB}[13]$ 分子的晶体结构Fig. 7 Crystal structure of the $\text{Dy}^{3+}/\text{Cd}^{2+}@\text{CB}[13]$ complex图 8 镉离子与 $\text{CB}[15]$ 复合物的晶体结构Fig. 8 Crystal structure of the $\text{Cd}^{2+}@\text{CB}[15]$ complex

烃等知名主体分子一样具有潜在用途,但其实际应用却受到限制,主要原因是它们在常见溶剂中的溶解性差且难以在其表面引入官能团^[9]。与其他分子主体不同,葫芦脲的功能化一直是一项艰巨的任务。通过取代甘脲与甲醛缩合,在葫芦脲赤道位置引入取代基仅取得了有限的成功。1992年,Flinn等^[10]仅成功引入甲基和1,2-环己基,而且生成的大多或仅为环状五聚体($\text{CB}[5]$ 衍生物)。

甲基或苯基取代的甘脲与未取代甘脲的混合物与甲醛反应,会生成未取代和取代的CBs复杂混合物,从中分离出所需产物几乎不可能或极为费力。直接在 $\text{CB}[n]$ 表面连接官能团尤其是反应性官能团仍然是一个挑战,因为这种功能化将为葫芦脲的应用铺平道路^[11-12],如同环糊精功能化后其应用激增一样。

2003年,Jon等^[13]利用过硫酸钾介导的直接氧化反应,成功制备了全羟基化葫芦[6]脲。研究团队采用多种手段对这类新型葫芦脲衍生物进行了全面结构表征,X射线衍射分析证实了预期结构,如图9所示,羟基官能团分布于 $\text{CB}[6]$ 骨架的外周,该衍生物的空腔尺寸与端口直径与母体 $\text{CB}[6]$ 基本一致,平均空腔直径约为 $5.5 \text{ \AA}$,端口直径约为 $3.9 \text{ \AA}$ 。采用类似的合成策略,由相应的CB同系物出发可制备得到 $(\text{HO})_n\text{CB}[n]$ 系列化合物($n=5, 7, 8$)。尽管 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 分解产生的羟基自由基被认为参与了反应过程,但 $\text{CB}[n]$ 发生全羟基化的具体反应机理尚不完全清楚。尽管机理尚待彻底阐明,但该工作首次成功在高度惰性的葫芦脲赤道面上引入了大量可反应位点,实现了从纯惰性受体向可功能化平台的突破,在葫芦脲衍生化发展史上具有里程碑式的学术意义。

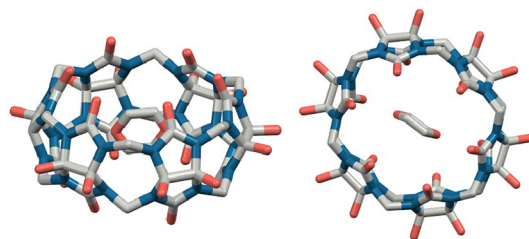


图 9 全羟基葫芦脲的晶体结构

Fig. 9 Crystal structure of the $(\text{HO})_n\text{CB}[n]$

2016年,Ayhan等^[14]报道了一种光化学方法,利用过氧化氢和紫外线,可直接在葫芦[n]脲($n=5, 6, 7, 8$)上引入单个醇官能团,得到羟基化葫芦脲。对于 $\text{CB}[6]$ 和 $\text{CB}[7]$,该反应易于放大至 1 g 规模。通过对葫芦脲自由基进行自旋捕获并结合质谱实验,对反应机理进行深入了解,并对单官能化合物进行表征。涉及 ^{18}O 同位素标记水的实验表明,该反应机理较为复杂,呈现出自由基历程与离子中间体共存的双重特征。通过核磁共振、高分辨率质谱及X射线晶体衍射等手段研究团队确认了 $\text{CB}[n]-(\text{OH})$ 的结构(图10)。X射线衍射数据显示(图10a),羟基官能团在 $\text{CB}[5]$ 、 $\text{CB}[6]$ 和

CB[8]骨架中均呈现一定程度的无序分布,在CB[5]中无序分布于6个位置,在CB[6]中分布于4个位置,在CB[8]中则分布于8个位置,这种无序性源于葫芦脲骨架自身的对称性特征。研究者对自由基氧化葫芦脲的反应机理进行了初步推测(图10b),此前报道的葫芦脲功能化方法主要分为两类:一类是在大环闭合前通过多步反应引入功能性单体,另一类则是以过硫酸盐为自由基引发剂进行反应,但产率中等。相比之下,利用过氧化氢可控生成羟基自由基的策略,能够快速将葫芦脲转化为单羟基衍生物,且反应过程中避免了金属或碱性盐的污染。2017年,McCune等^[15]对葫芦脲的氧化反应与产物分布进行了重新评估与深入探究。如图10c所示,他们采用过硫酸铵作为自由基氧化剂,巧妙地在反应体系中引入双咪唑鎓盐客体分子以大幅提高大环的溶解度。研究证实,由于葫芦脲骨架拥有多个化学等价的赤道位置C—H键,单纯的自由基氧化极难停留在单取代阶段,无法实现严格定量的单羟基化,这直接修正了早期文献中过于乐观的单取代转化率结论。更为关键的是,在热力学偏好驱动下,第2个被氧化的位置并非随机分布,而是强烈倾向于发生在与第1个羟基相同的甘脲单元上。基于这一独特机制,研究者通过加入客体分子、限制反应时间以及控制氧化剂当量,成功对氧化进程进行了人为干预,使得反应产物被精准控制在仅含未反应的CB[7]、单羟基CB[7]-(OH)₁以及同甘脲双羟基CB[7]-(OH)₂的混合状态。这一研究不仅澄清了自由基氧化的真实历程,更为宏量、可控地获取单功能化葫芦[7]脲平台提供了极具实用价值的合成策略。

CB[*n*]羟基化的合成方法简单直接,但产率较低。此外,由于受区域化学限制,羟基反应活性较低,要制备具有众多潜在应用的CB[*n*]共轭功能材料,如CB[*n*]-染料以及用于多种表面的材料,还需要额外进行更多产率较低的反应步骤(大多每步产率为10%~20%)^[16-17],所以需要一种新的合成方法,以便将羟基化的CB[*n*]高效转化为与其他反应性官能团共轭的CB[*n*]。2019年,Ghosh等^[18]报道了一种简便的合成路线,在超强酸条件下,从单羟基化的葫芦[*n*]脲出发,在其结构上引入多种反应性官能团,得到一系列修饰后的葫芦脲衍生物(图11)。有机酸与超强酸结合使用,可

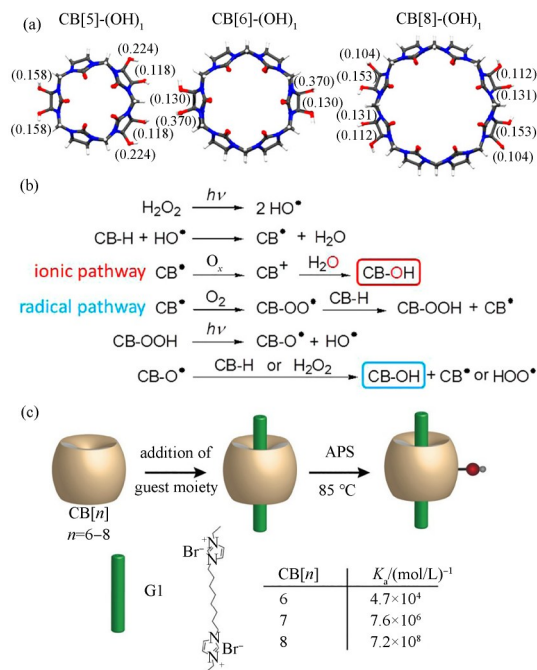


图10 羟基葫芦脲的晶体结构、可能的反应自由基机理及单羟基葫芦脲的反应调控

Fig. 10 Crystal structure of the CB[*n*]- (OH), the proposed radical reaction mechanism, and the reaction modulation of mono-hydroxylated cucurbiturils

令试剂具备良好的溶解性,并能在CB[*n*]边缘轻松生成稳定的叔碳正离子超强亲电试剂,这对该反应至关重要。研究表明,羟基化CB[*n*]能够与多种亲核试剂高效反应,证明该合成方法在制备携带不同反应性官能团的CB[*n*]衍生物方面具有良好的通用性。目标产物仅需在丙酮等有机溶剂中进行简单重结晶即可实现较高收率。该自由基氧化策略绿色、温和且具有一定单取代控制能力,为获取高纯度单官能化葫芦脲提供了重要的方法学参考,大幅降低了不对称葫芦脲共轭材料的构建难度。

尽管上述基于强氧化剂(如过硫酸盐、过氧化氢)的自由基氧化策略在葫芦脲功能化方面取得了突破,但此类合成策略仍存在明显局限。目前,此类羟基化方法主要适用于常规尺寸的葫芦脲同系物(CB[5]至CB[8]),难以应用于更大尺寸的同系物(如CB[10])或具有极大柔性的扭曲葫芦脲(如CB[13]、CB[14])。其局限性主要归因于两点:1)大型葫芦脲的初始合成产率本身极低,难以为后续氧化衍生提供充足的原料;2)大型大环骨架在强氧化条件和自由基攻击下,存在降解或结构坍塌的风险。因此,开发适用于全尺寸葫芦

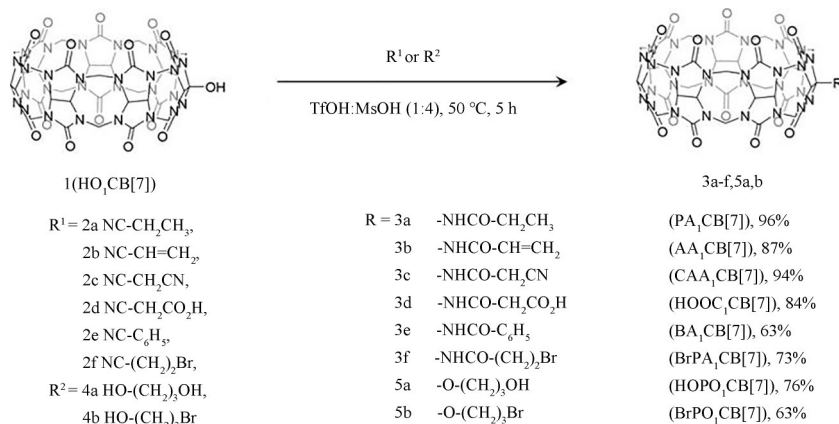


图 11 强酸介导的单羟基葫芦脲向功能化葫芦脲的转化

Fig. 11 Strong acid-mediated conversion of CB[*n*]-(-OH) to functionalized cucurbiturils

脲家族的通用型功能化策略,仍是该领域面临的一大挑战。

2 开环葫芦脲的合成进展

目前,葫芦[*n*]脲化合物在实际应用中存在 3 个主要问题: 1) 它们在水溶液中的溶解性普遍较差; 2) 其选择性功能化十分有限; 3) 由于葫芦脲空腔的紧密结合特性,客体的包结和解离相对较慢。作为葫芦脲家族的重要衍生物,开环葫芦脲打破了传统葫芦脲的闭环刚性结构,形成独特的 C 型柔性空腔。该结构具有良好的分子识别能力、水溶性及结构可调性,能够解决传统葫芦脲空腔适配性差、水溶性不足等问题。

近年来,随着超分子化学的快速发展,开环葫芦脲在合成方法优化^[19]、主客体相互作用机制探索^[20-21]及生物医药^[22-29]、环境检测^[30-31]、材料科学^[32-36]等领域的应用研究取得了显著进展。2010

年, Ma 等^[19]通过四聚甘脲单体合成第一例开环葫芦脲,所得开环葫芦脲是一种在水中对于阳离子客体具有高亲和力的主体。如图 12 所示,这种化合物由 4 个通过亚甲基相连的甘脲单元构成链状结构,两端以对苯二酚衍生的芳香环封端,其中心部分与葫芦脲的亚基排列相似,使得开环葫芦脲整体呈 C 形结构并具备相对明确的用于结合客体的空腔,末端的芳香端基相互靠拢能够通过阳离子- π 相互作用,使其能够对阳离子客体进行络合。此外,带负电的取代基能够帮助有效识别底物,还能给予开环葫芦脲一定的水溶性。对于开环葫芦脲而言,其与铵离子客体之间能够实现高亲和力相互作用,这一发现表明成环结构并非实现强结合的必需条件。开环葫芦脲不仅保留了葫芦[*n*]脲特异的分子识别特性,同时兼具易于功能化的结构优势,这些特点使其在多个领域展现出潜在应用价值。

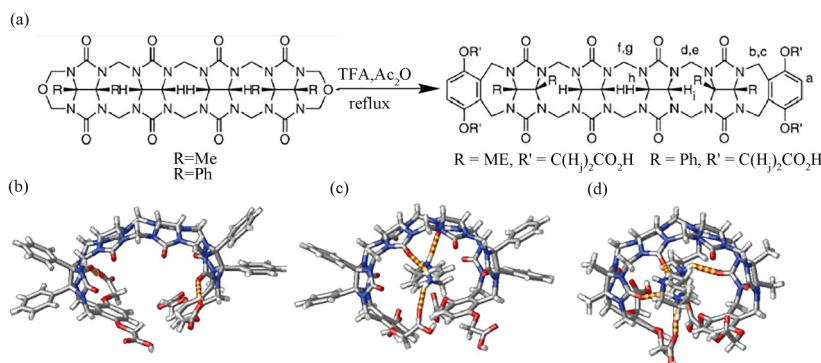


图 12 四苯基开环葫芦脲的合成路线及晶体结构

Fig. 12 Synthesis and crystal structure of tetraphenyl acyclic cucurbituril

2012 年, Ma 等^[23]通过甘脲四聚体核心模块与芳香侧壁分子合成新型开环葫芦脲容器,如图 13

所示。这是一类在水中对于广泛的难溶性药物具有极强增溶能力的主体。这种化合物由中心的甘脲

四聚体单元构成核心,两端以取代的萘基衍生芳香环封端,中心部分与母体葫芦脲的亚基排列相似,使得开环葫芦脲整体呈C形结构,并具备一个由富电子脲基羰基和芳香环界定的疏水空腔,末端的芳香端基使其能够通过 π - π 相互作用以及阳离子-偶极作用,对阳离子型、芳香族甚至中性客体分子(如紫杉醇)进行高效络合。此外,分子两端4个带负电的磺酸取代基不仅避开了内部空腔,还赋予了开环葫芦脲及其主客体包合物极佳的水溶性。对于这类新型开环葫芦脲而言,其与大体积中性抗癌药物之间能够实现极高的增溶效果(如使紫杉醇溶解度提升2750倍)。这一发现表明,其

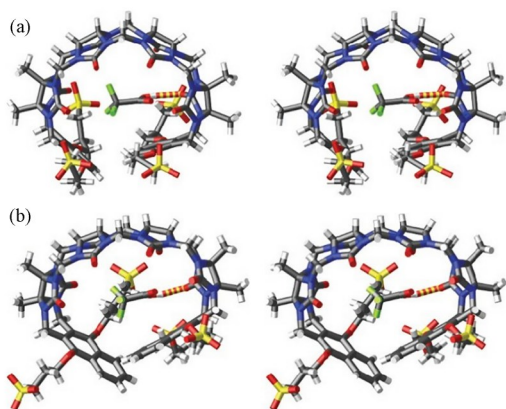


图13 萘基开环葫芦脲的晶体结构

Fig. 13 Crystal structure of naphthyl acyclic cucurbituril

多环骨架在亚甲基桥连处具备像手一样的柔性弯曲适应能力,能够容纳更复杂的客体。新型开环葫芦脲不仅保留了葫芦[n]脲特异的强大分子识别特性,同时兼具快速的客体解离动力学和极低

的体内外生物毒性,这些特点使其在难溶性药物增溶与靶向抗癌递送等生物医药领域展现出了巨大的应用价值。

2017年,Mao等^[37]通过在阳离子型甘脲大环侧壁修饰酸敏感受体,结合抗肿瘤前药分子合成了智能超分子囊泡。如图14所示,这是一类在肿瘤微酸性环境下能够实现智能形貌转变和靶向药物释放的递送系统。这种化合物由中心的甘脲四聚体单元构成核心,两端以修饰有酸不稳定酰胺键(如马来酰胺)的苯基或萘基衍生芳香环封端。其中心部分与母体葫芦脲的亚基排列相似,使得开环葫芦脲整体呈C形结构并具备一个疏水空腔,末端的芳香端基及其负电荷使其能够通过非共价相互作用,对抗肿瘤药物或前药分子进行高效络合。此外,分子两端引入的酸敏感取代基不仅赋予了分子在生理中性条件下的负电性与高结合亲和力,还使得分子在微酸性(pH=5.5~6.5)条件下能够发生断裂降解,实现向阳离子型主体的电荷反转。对于这类智能超分子囊泡而言,其在酸性刺激下能够打破组装平衡,发生从较大尺寸负电性囊泡向小尺寸正电性胶束的剧烈相变。这一发现表明,酸降解导致的电荷反转会引发主客体结合亲和力的显著下降,从而驱动自组装体的宏观结构重塑。新型刺激响应开环葫芦脲不仅保留了葫芦[n]脲特异的强大分子识别特性,同时兼具对微环境的精准响应能力和显著提升肿瘤细胞摄取效率的结构演变特性,这些特点使其在智能可控药物递送与靶向抗癌治疗等生物医药领域展现出了巨大的潜在价值。

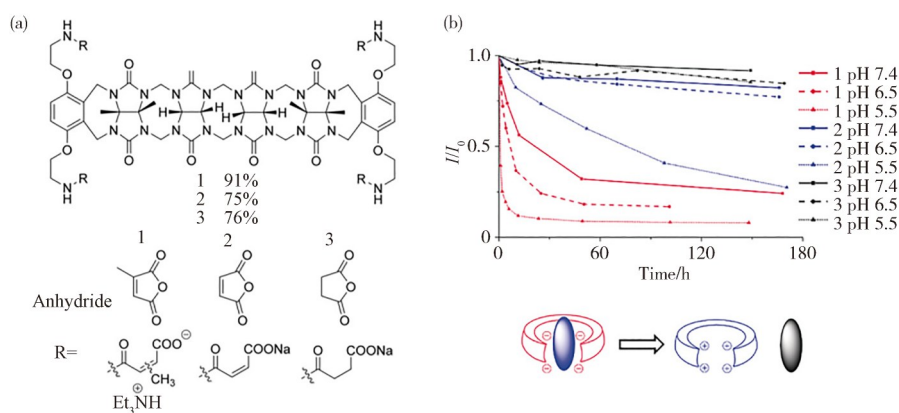


图14 可降解开环葫芦脲的化学结构及溶液中的降解曲线

Fig. 14 Chemical structure of the degradable acyclic cucurbituril and its degradation curve in solution

2018年, Lu等^[38]将甘脲四聚体核心模块与三蝶烯侧壁结合, 合成新型葫芦脲-三蝶烯嵌合受体。如图 15 所示, 这是一类在水中不仅能识别传统客体, 还能与超大分子客体发生特殊交互并具备荧光响应特性的超分子主体。这种化合物由中心的甘脲四聚体单元构成核心, 两端以取代的三蝶烯衍生芳香环封端。中心部分与母体葫芦脲的亚基排列相似, 使得嵌合受体整体呈 C 形结构, 并具备一个疏水空腔。末端的三蝶烯芳香端基, 不仅能发生分子内的 π - π 相互作用使其呈现自折叠构象, 还能结合疏水作用和静电作用对各种具有疏水性或阳离子特征的客体分子进行高效络合。此外, 分子两端引入的磺酸基团, 不仅避开了内部空腔, 还赋予了嵌合受体在水溶液中良好的溶解度(约 3 mmol/L)。新型葫芦脲-三蝶烯嵌合受体不仅保留了葫芦[n]脲特异的高亲和力分子识别特性, 同时兼具三蝶烯赋予的独特拓扑适应能力和特异的客体响应性荧光猝灭特性。这些特点使其在构建复杂超分子体系与开发针对药物和天然产物中季铵盐的水相荧光传感器等领域展现出了巨大的潜在价值。

2020年, Murkli等^[39]通过将芳香侧壁由萘环线性延伸至蒽环, 成功合成新型蒽基侧壁开环葫芦脲。如图 16 所示, 这类新型主体在保留甘脲四聚体疏水核心以及 4 个提供极佳水溶性的磺酸基团的基础上, 利用具有更大共轭体系的蒽环作为侧壁, 实现了空腔尺寸和光物理性质的显著提升。为避免两片大面积蒽环侧壁之间的空间位阻, 蒽

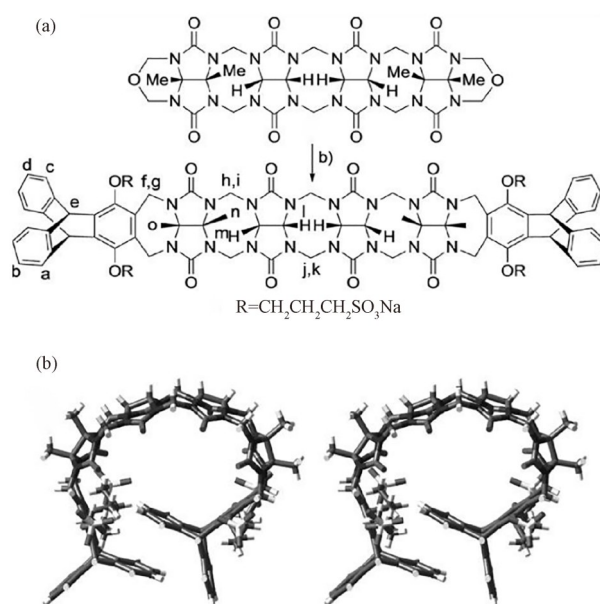


图 15 三蝶烯嵌合开环葫芦脲的合成路线及晶体结构

Fig. 15 Synthetic route and crystal structure of the cucurbituril-triptycene chimeric receptor

基开环葫芦脲的骨架在赤道平面外发生扭曲, 从而自发形成具有螺旋手性的独特构象。相比于萘基开环葫芦脲, 其对各类疏水性阳离子客体表现出更强的结合亲和力, 且对乙酰胆碱保持了高识别选择性, 能够发生高效的客体包结与清除。客体分子的结合会改变两片蒽环的相对取向, 并引发特异性的荧光信号变化, 使得蒽基开环葫芦脲不仅能作为优异的体内药物逆转剂, 也为构建能够区分微小结构差异的智能荧光传感阵列提供了坚实的分子基础。

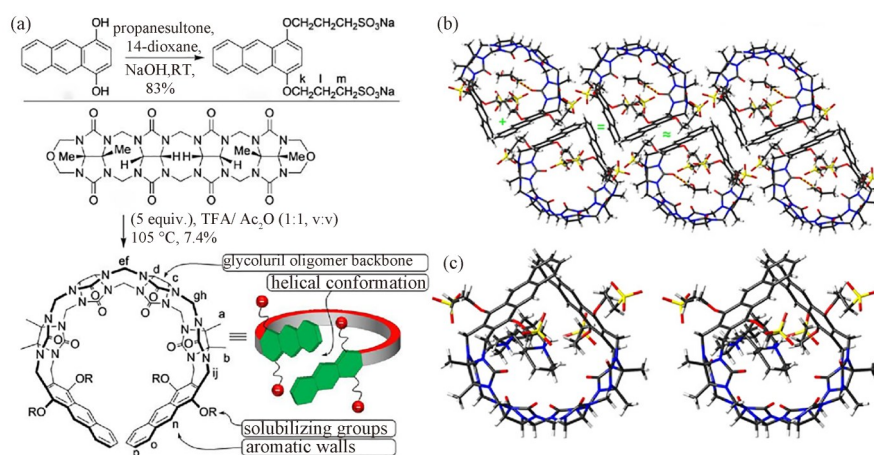


图 16 蒽基侧壁开环葫芦脲的合成路线及晶体结构

Fig. 16 Synthetic route and crystal structure of the anthracene-walled acyclic cucurbituril

从合成策略的通用性来看,以甘脲低聚物核心的模块化构建方法展现出了极高的普适性,研究人员可以根据需求灵活替换侧壁基团(如萘基、蒽基、三蝶烯等)以调节空腔的疏水性和亲和力。然而,该策略同样存在一定的结构局限性。目前,绝大多数成熟的开环葫芦脲体系均依赖于甘脲四聚体作为核心骨架,试图通过增加或减少甘脲单元数量(如三聚体或五聚体)来任意调节C型空腔绝对深度的尝试,往往面临合成困难或构象不可控的问题。这种核心模块长度的固化,在一定程度上限制了对超长或超扁平客体分子的自适应匹配。

3 竹脲的合成进展

在超分子化学领域,阴离子的识别与跨膜运输始终是一个具有挑战性的研究方向^[40]。相较于阳离子,阴离子在水相中的识别面临三重困难:一是阴离子通常具有极高的水合自由能,主体分子包结客体前必须克服巨大的脱水合能垒;二是阴离子相较于等电子体的阳离子具有更大的离子半径和更多样的几何构型,要求受体具备更精准的空间匹配能力;三是大多数阴离子缺乏可用于直接监测的荧光或特征紫外吸收等光谱信号。因

此,在水等竞争性介质中实现对阴离子的高亲和力与高选择性识别,一直缺乏理想的受体支架,直到竹脲的出现才为这一难题提供了突破口。尽管基于氢键^[41-42]、静电相互作用或路易斯酸位点的人工阴离子受体已被大量报道^[43-45],但在水等竞争性介质中实现对阴离子的高亲和力与高选择性识别,仍是该领域亟需突破的难题。

2010年,Svec等^[46]首次报道了一类由甘脲单元构建的新型大环主体竹脲(Bambus[*n*]urils, BU[*n*]),其结构如图17所示。与葫芦脲不同,竹脲中的甘脲单元通过亚甲基桥交替构象连接,形成独特的半刚性圆柱状空腔。这种特殊的结构使其空腔内壁排列着指向中心的次甲基质子,可通过多重CH $\cdots$ 阴离子氢键相互作用,实现对I $^-$ 、ClO $_4^-$ 、BF $_4^-$ 、PF $_6^-$ 等阴离子及有机羧酸根的高效结合^[47]。部分疏水性竹脲衍生物即使在有机介质或含水体系中,仍能表现出高达10 ^{7} (mol/L) $^{-1}$ 的结合常数,其亲和力远高于传统阴离子受体。近年来,随着功能化修饰策略的不断丰富,竹脲已从单纯的阴离子受体发展为多功能分子平台,在跨膜阴离子传输^[48-50]、实时荧光传感^[51]、NMR手性识别^[52-53]以及超分子催化^[54-56]展现出广阔的应用前景。

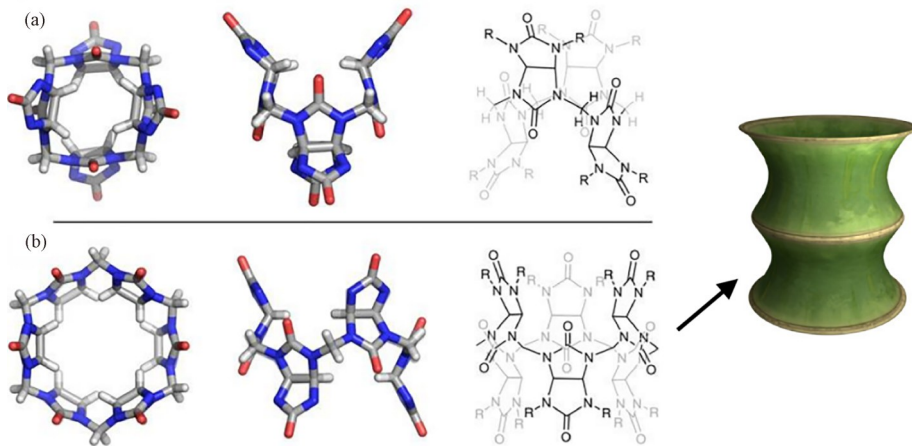


图17 竹[4]脲和竹[6]脲结构的框架

Fig. 17 The structure of the bambus[*n*]urils

目前,对竹脲的研究主要集中于竹[6]脲衍生物。竹[4]脲由于空腔尺寸较小,不具备结合阴离子的能力。竹[6]脲之所以对阴离子具有强的识别能力,主要依赖空腔内壁的12个CH $\cdots$ X $^-$ 氢键的协同作用(图18a)。以甲基竹[6]脲为例,其静电表面势能图显示,最强正电区域恰好位于空腔内部,这使其能够有效包结阴离子^[47]。2011年,Havel等^[47]进一步报道了新型竹脲衍生物

(图18c),拓展了该类大环家族的成员。甲基竹[6]脲并非竹脲家族的唯一代表,不同竹脲同系物在超分子性质和物理性质上展现出显著差异。例如,甲基竹[4]脲因空腔太小而无法作为阴离子受体,而苄基取代的竹[6]脲则表现出优异的阴离子亲和能力,其对卤素阴离子的结合常数可高达3.8 $\times 10^9$ (mol/L) $^{-1}$ (图18e~f)。与完全不溶于任何有机溶剂的无阴离子甲基竹[6]脲不同,苄基

竹[6]脲即使在未络合阴离子的状态下也能良好地溶解于氯仿等有机溶剂。

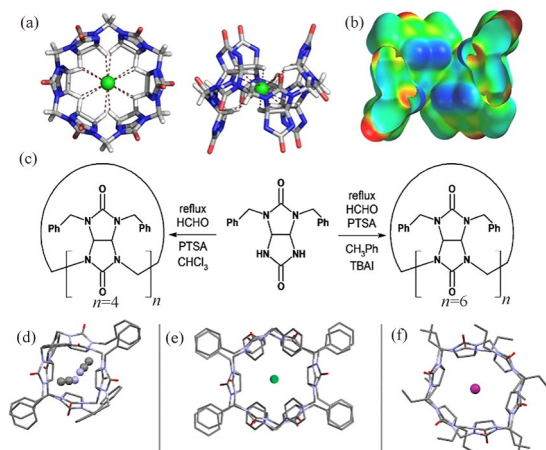


图 18 竹脲的合成路线及主客体复合物的晶体结构

Fig. 18 Synthetic route of bambusuril and the crystal structures of its host-guest complexes

竹脲的溶解性质可通过改变大环端口氮原子上的取代基进行有效调控。2015 年, Yawer 等^[57]报道了一种水溶性的苯甲酸取代竹脲衍生物。如图 19a 所示, 该大环化合物经过多步合成与后续处理, 获得无阴离子形式的水溶性产物。在整个过程中, 产物通过沉淀实现分离纯化, 无需色谱处理, 且能达到克级制备规模。同时, 利用核磁氢谱可方便监测阴离子杂质的去除情况。如图 19b 所示, 该大环由交替排列的甘脲单元构成且拥有一个深且带正电的空腔, 能够将单个阴离子包结其中并使其与水分子隔离开。空腔内部空间也可通过甘脲单元的倾斜进行调整, 从而容纳不同尺寸的阴离子。

2017 年, Torti 等^[55]报道了一种利用竹脲储存高活性氧化剂的方法, 通过将过硫酸根阴离子与水溶性竹脲在水溶液中发生络合, 成功掩蔽了过硫酸根的强氧化活性。如图 20 所示, 该竹脲空腔可作为独特的反应微环境, 通过内部致密的 $\text{CH}\cdots$ 阴离子多重氢键网络对氧化剂进行物理与化学隔离, 获得了对外部还原剂(如 Fe^{2+})完全惰性的超分子络合物。进一步引入大体积中性侧链, 可得到消除端口静电干扰的竹脲衍生物。其中, BU3 在水介质中对外部离子表现出极佳的位阻屏蔽能力。该研究为高活性无机阴离子的超分子安全储存容器设计提供了可行思路。与超分子催化领域通常直接包络反应底物的经典大环主体相比, 基于特异性隔离与释放抗衡阴离子的微环境调控属

于新兴方向。该研究为受控自由基聚合和智能超分子容器的发展提供了新的思路。

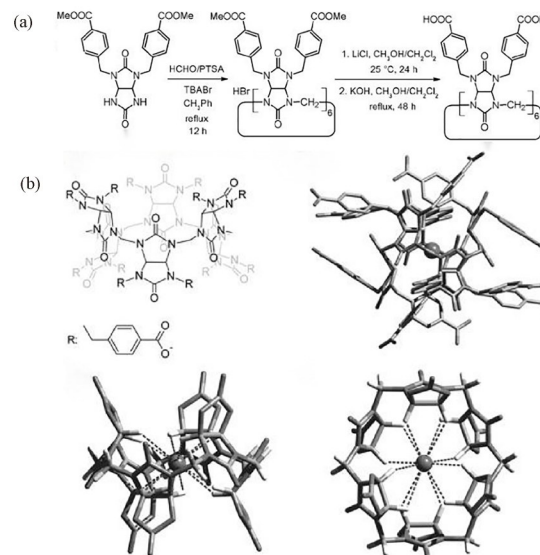


图 19 苯甲酸竹[6]脲的合成路线及主客体复合物的晶体结构

Fig. 19 Synthetic route of water-soluble bambusuril and the crystal structures of its host-guest complexes

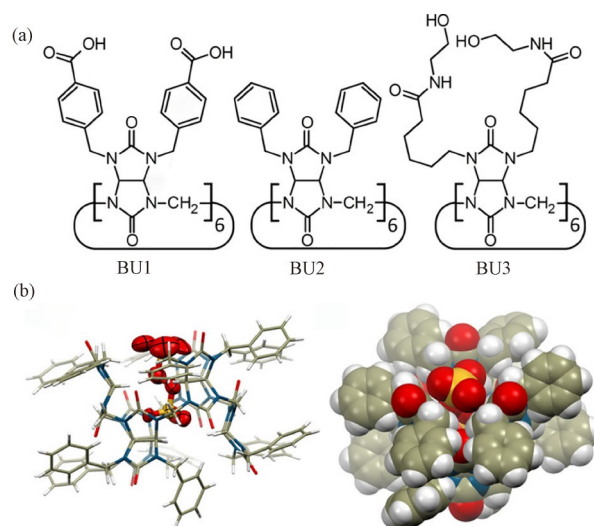


图 20 三种竹[6]脲的结构及主客体复合物的晶体结构

Fig. 20 Structures of three types of bambusuril and the crystal structures of its host-guest complexes

2018 年, Sokolov 等^[53]报道了一类新型手性竹脲大环化合物的合成方法, 其结构如图 21 所示。此方法能够实现主体克级规模的制备, 且无需借助色谱技术进行分离纯化。研究表明, 这些手性竹脲通过 $\text{CH}\cdots\text{OOC}$ 氢键相互作用, 能与多种手性烷基羧酸盐形成主客体复合物, 即使在二甲基亚砜中低浓度条件下, 所形成的主客体复合物仍能保持稳定。两种手性竹脲对大多数的手性有机羧酸盐均表现出良好的对映选择性。此外,

构成大环的手性甘脲单元上的取代基易于后修饰,这一特点为合成更多的手性竹脲分子结构提

供了基础,能够进一步优化其在对映选择性识别中的性能。

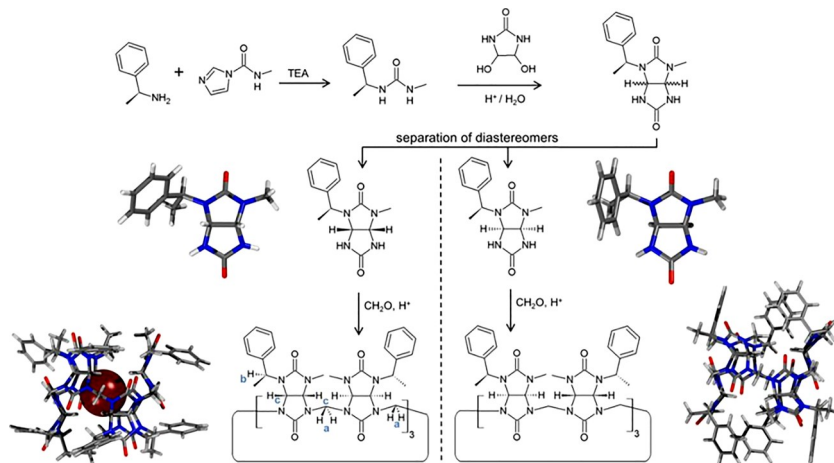


图 21 手性竹[6]脲的合成路线及主客体复合物的晶体结构

Fig. 21 Synthetic route of chiral bambusuril and the crystal structures of its host-guest complexes

2020年,Lafosse等^[58]报道了一种炔丙基化竹脲的高效合成方法,通过二炔丙基甘脲与甲醛在微波辐射下一锅法缩合,成功制备了炔丙基化竹脲。如图22所示,该炔丙基修饰的竹脲可进一步修饰,通过铜催化的叠氮-炔环加成(CuAAC)点击化学反应进行后功能化,获得了分别修饰有8个或12个配体的多价结构。进一步引入糖苷基团,可得到水溶性的糖基竹脲衍生物。其中,十二葡萄糖基竹[6]脲在水介质中对碘阴离子表现出良好的亲和力。该研究为竹脲空腔络合放射性碘离子的新型探针设计提供了可行思路。2025年,Maingueneau等^[59]进一步探索炔丙基竹[6]脲在放射性标记中的应用潜力。如图22c所示,炔丙基化竹脲对放射性碘离子和放射性碲离子表现出良好的结合能力,所形成的超分子复合物在磷酸盐缓冲盐水及人血清中均能保持稳定。通过实验与理论计算证实,碲离子可通过多重CH $\cdots$ 阴离子氢键相互作用与竹脲有效结合。这一发现为阴离子络合的放射性药物设计提供了新思路。与核医学领域使用的放射性金属阳离子络合剂相比,基于阴离子螯合的放射性药物体系属于新兴方向,该研究为放射性药物的发展提供了新思路。

竹脲的合成通常受限于其特定的交替构象热力学陷阱。在目前已开发的合成方法中,产物的尺寸通用性受到严格限制,主要只能分离出热力学或动力学上偏好的竹[6]脲和竹[4]脲。由于竹[4]脲空腔过小,无法容纳阴离子,因此绝大多数阴离子识别研究被迫局限于竹[6]脲这一单一

尺寸。尽管研究人员可以通过改变氮原子上的取代基(如苄基、苯甲酸基、炔丙基等)来广泛调节竹[6]脲的溶解度与外部功能,但迄今为止,针对更大(如BU[8])或奇数(如BU[5]、BU[7])等不同空腔尺寸竹脲的可控合成策略依然非常匮乏。这限制了其对具有更大离子半径的复杂多原子阴离子群的识别潜力。

4 新型甘脲大环的合成进展

杯芳烃和柱芳烃是两类经典的环状低聚物。杯芳烃由苯酚单元构成锥形骨架,柱芳烃由1,4-二甲氧基苯单元形成柱状结构^[60-61]。它们的单体均通过单个亚甲基桥相连,这种连接方式使得大环骨架具备一定的柔韧性。杯芳烃的苯环可围绕亚甲基桥旋转,使其呈现多种构象,而柱芳烃则可通过类似的机制改变其手性构象。相比之下,葫芦脲展现出与大环芳烃不同的结构特征,甘脲单元通过双亚甲基桥相接^[62]。这种桥联结构限制了甘脲单元的旋转,从而形成了一个刚性的疏水空腔。在衍生化方面,杯芳烃和柱芳烃具有更多的实例,由于它们的基本构筑单元是苯的衍生物,研究者可借助苯环上成熟的有机反应在酚羟基或苯环边缘引入各种后修饰的基团。这两类大环化合物在不同溶剂中溶解性均十分良好,并能够实现多样化的分子识别。虽然葫芦脲因其刚性的空腔对客体分子表现出极高的结合常数,但其化学修饰却面临很大的挑战。甘脲单元的稳定性 and 葫芦脲本身的低溶解度使得功能化较为困难,这在一定程

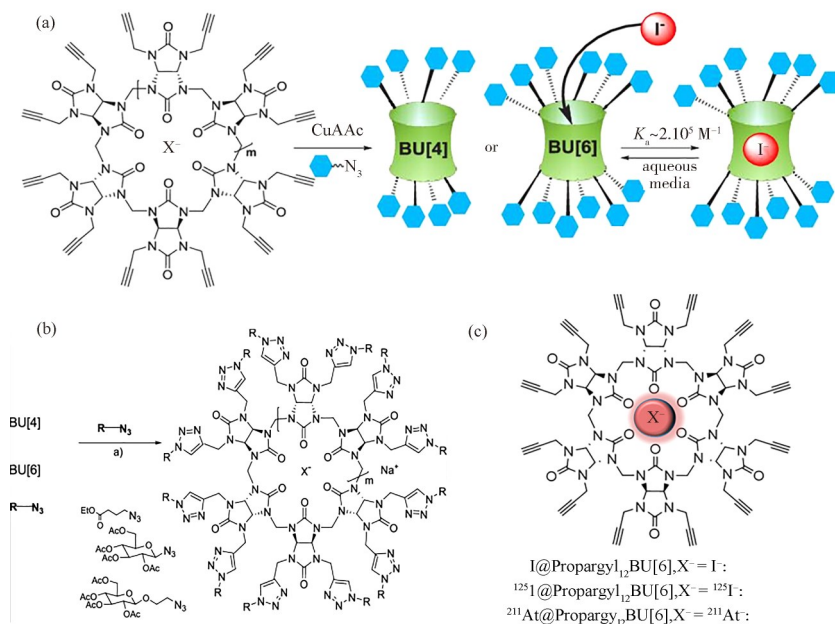


图 22 炔丙基竹[6]脲衍生物的合成路线及主客体复合物的示意图

Fig. 22 Synthetic route of clickable bambusurils and the structures of its host-guest complexes

度上限制了其应用范围。此外,杯芳烃和柱芳烃因以苯衍生物为单体具备发色团特性,而葫芦脲本身不含发色团,相关研究大多通过客体分子的发色团进行光谱检测。因此,将发色团引入葫芦脲骨架有望为其研究方法开辟新路径。

4.1 特殊电性及功能化杂环大环

大环空腔电性分布的反转与外周高产率后修饰位点的缺乏,是长期制约甘脲大环向复杂智能体系拓展的核心难题。将阳离子型非经典杂环直接嵌入骨架以反转空腔电性,或引入易于去保护、点击修饰的芳香骨架片段。这种设计极大拓展了甘脲大环在离子跨膜传输与诊疗体系构建中的应用可能。

2019年,Chandrakumar等^[63]报道了一种相对简便的方法,用于合成一类新的基于甘脲的大环化合物(图23a),这类化合物的骨架中嵌入吡唑鎓盐部分,命名为皇冠[n]脲。其结构形成了阳离子型空腔,在空腔入口的顶部和底部均存在潜在氢键受体。晶体结构表明,分子空腔的一侧是由3个甘脲单元构成的弧形凹壁,另一侧则由吡唑鎓离子壁提供2个相邻的平面,共同围合成完整空腔。这种分子结构与葫芦[n]脲类似物存在一定的相似性,但其化学性质有所不同。虽然目前仍需更多关于阴离子与新型冠状脲大环结合的研究来评估其应用价值,但这一体系的现有结果仍有一定的新颖性。皇冠脲的创制首次证实了将阳离子型

非经典杂环直接嵌入甘脲骨架的可行性。这种对传统空腔电性分布的反转,为设计靶向新型强极性底物或特异性阴离子受体开辟了全新的结构设计范式。

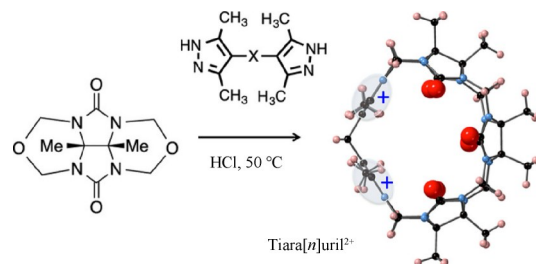


图 23 皇冠[3]脲的合成路线及晶体结构

Fig. 23 Synthetic route and crystal structure of tiara[n]uril

2018年,Varghese等^[64]报道了一种相对简便的方法,用于合成一类新的基于甘脲的手性大环受体(图24),这类化合物的骨架侧壁通过区域选择性反应嵌入了不对称的硝基部分,成功制备了手性卟啉笼状化合物。其结构形成了具有平面手性的不对称空腔,由于侧壁硝基引起的静电与位阻效应,导致空腔入口的部分氧乙烯间隔基向内发生明显弯曲。如图24b所示,晶体结构表明,分子空腔的顶部是由大体积卟啉提供的刚性平面,底部则因内部应力使得二苯基甘脲骨架发生显著扭曲,二者与侧壁共同围合成完整的立体不对称空腔。这种分子结构与非手性的母体甘脲大环笼存在一定的相似性,但其立体化学性质与主客体

相互作用微环境有所不同。虽然目前仍需更多关于该手性大环(如锰配合物)在聚合物不对称催化修饰中的研究来评估其应用价值,但这一体系的现有结果仍有新颖性。手性卟啉笼的创制首次证实了利用大环主客体识别介导的区域选择性亲电

取代,直接赋予复杂甘脲骨架平面手性的可行性。这种对传统大环刚性及高度对称空腔结构的打破,为设计靶向特定手性底物或构筑能够编码单链聚合物信息的智能分子机器开辟了全新的结构设计范式。

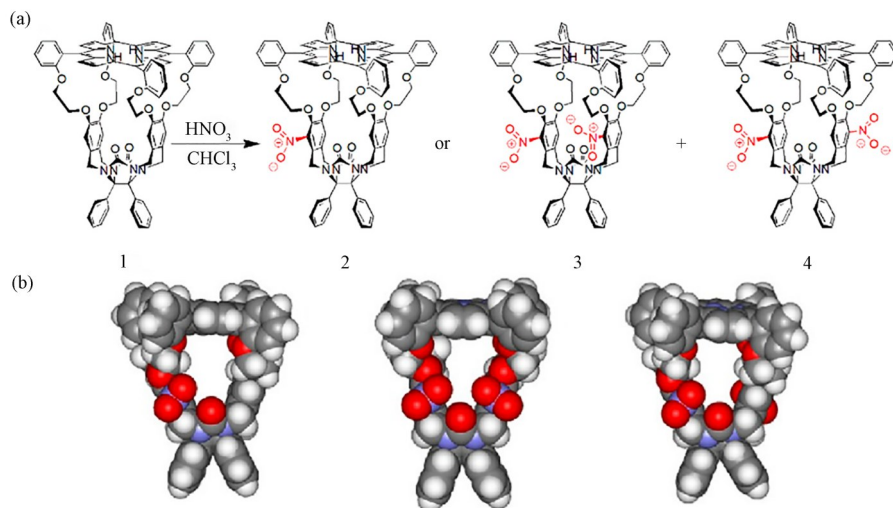


图 24 卟啉基甘脲大环的合成路线及晶体结构

Fig. 24 Synthetic route and crystal structure of porphyrin macrocyclic receptors

4.2 异源交替缩合与全杂化大环

为彻底打破纯甘脲连续缩合带来的骨架刚性限制,研究重心逐步向甘脲单元与多元芳香模块的交替拼装演进。将甘脲单元与亚苯基、二甲氧基苯或萘基单元通过碳—碳键或亚甲基桥进行异源交替大环化,催生了一系列结构多变的全杂化大环受体。此类大环往往具备独特的空间构象灵活性与动态自适应性,能够打破传统刚性空腔的空间约束,通过平面手性反转的构象翻转展现出优异的诱导契合式仿生分子识别行为。

2019 年, Lízal 等^[65]报道了一类新型杂化大环的设计与合成策略,该大环由甘脲单元与芳香族结构单元共同构成。在碱性条件下, 2,4-二甲基甘脲与间二甲苯二溴化物发生反应,生成一系列大环化合物的混合物,从中分离出主要产物及其对应异构体(图 25a)。过核磁共振光谱及 X 射线晶体学对这两种异构体进行了结构表征。如图 25b 所示,该大环存在两种非对映异构体,二者的差异源于其中一个甘脲单元的取向不同。由于连接结构单元的亚甲基桥具有一定的柔性,每种非对映异构体均可采取两种构象分布。这一结论通过分子模拟及低温核磁共振实验得以验证。然而受限于其较小的空腔尺寸,这两种二元大环均无法作

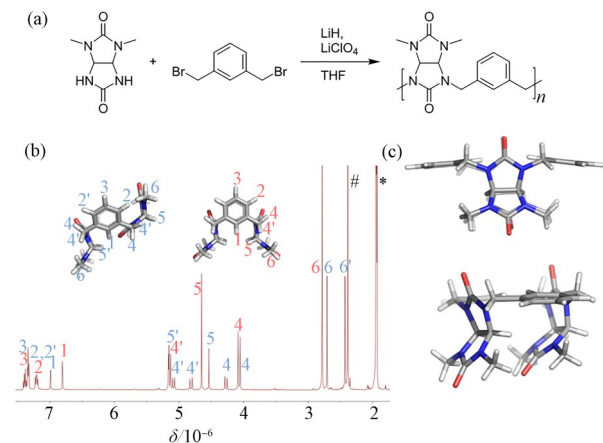


图 25 竹脲类似物的合成路线、表征及晶体结构

Fig. 25 Synthetic route, characterization, and crystal structures of bambusuril analogues

为有效的阴离子受体,后续研究将聚焦于进一步优化反应条件,期望分离出适合阴离子结合的三元大环化合物。该杂化策略成功打破了纯甘脲连续缩合的骨架刚性限制,证明了通过柔性脂肪链与芳香模块的交替插入,能够有效赋予大环内部构象高度的动态适应性,为创制具“诱导契合”能力的复杂功能受体提供了重要思路。

2024 年, Basavarajappa 等^[66]报道了一类新型杂化甘脲大环化合物(如图 26 所示),这类大环由

甘脲单元与亚苯基交替排列构成且完全通过碳—碳键相连。环联苯甲酰大环由该团队 Hahn 等^[67]于 2015 年首次报道,可通过芳香族二醛在氰化物或 N-杂环卡宾催化下发生安息香缩合反应合成。经 X 射线晶体结构分析,如图 26a 所示,四聚环甘脲的分子结构中甘脲单元与亚苯基通过碳—碳键交替连接,整体结构基本没有张力,甘脲碳原子相对于相邻芳环的非平面化程度极小,且甘脲单元所有可能的氢键位点均被占据。此外,该大环呈现出独特的扭曲构型,4 个甘脲单元均朝向外侧延伸,在固态堆积中三聚环甘脲的排列较为紧

密,未形成明显的孔道或空腔结构。相比之下,四聚环甘脲展现出更为复杂的结构(图 26b)。在其每个甘脲单元中相邻亚苯基环的取向各异,一个甘脲单元朝向空腔内部,另一个则指向空腔外部。在固态下,每个三聚环甘脲分子的甘脲羰基通过氢键作用与相邻分子发生二聚,每个二聚体通过朝向外部的甘脲羰基与其余二聚体通过氢键相互作用,最终形成管状超分子结构。在这种组装体中,大环三聚环甘脲拥有高度极性的外部基团与非极性的内部空腔,这种独特性质有望应用于合成离子通道等领域的开发。

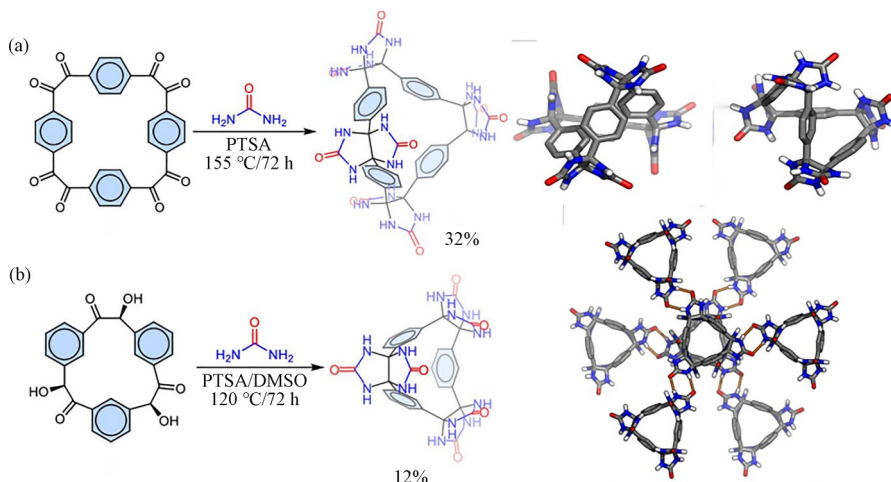


图 26 三元和四元环甘脲的合成及晶体结构

Fig. 26 Synthetic route and crystal structure of cycloglycolurils

片段偶联大环化广泛应用于由不同芳香结构单元构建的大环芳烃的合成。2024 年, Ruan 等^[68]构思了一种设计的偶联前体,如图 27 所示,2 个

1,4-二烷氧基苯单元通过亚甲基桥,连接在 4,8-烷基化甘脲的 2 位和 6 位。该前体与多聚甲醛进行偶联环化反应,可生成由 m 个甘脲和 n 个芳环组成

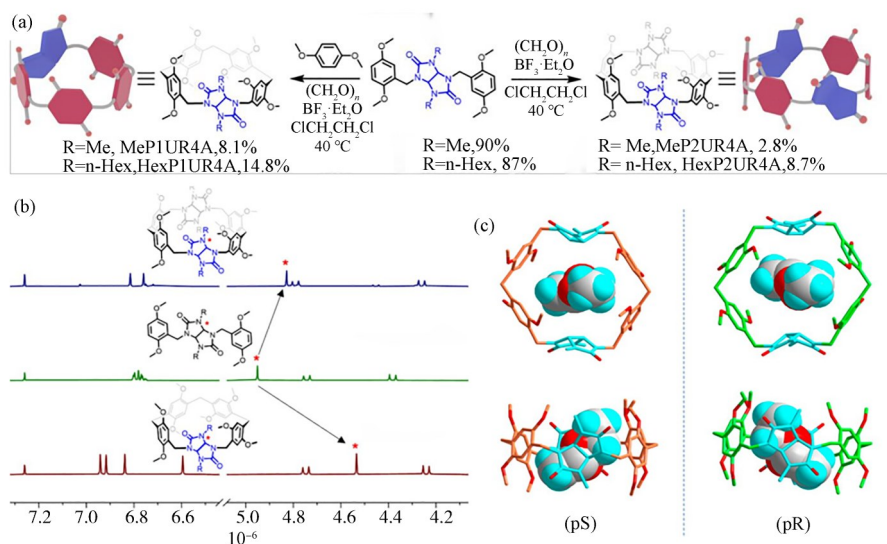


图 27 柱脲芳烃 P2UR4A 的合成路线、表征及晶体结构

Fig. 27 Synthetic route, characterization, and crystal structures of pillarurilarenes

的甘脲扩展柱芳烃—柱脲芳烃(P2UR4A)。在P2UR4A中,甘脲单元可能呈现向内和向外两种构象,而晶体结构中甘脲单元呈现向内构象(图27c)。理论上,柱脲芳烃的甘脲可以通过亚甲基的翻转从而产生2种具有不同次甲基质子环境(空腔内和空腔外)的异构体。甘脲向内和向外的柱脲芳烃异构体,可为进一步衍生化提供活性位点,或为阴离子结合提供极化的内氢原子。2026年,Wen等^[69]构思了一种新的合成设计(图28),将

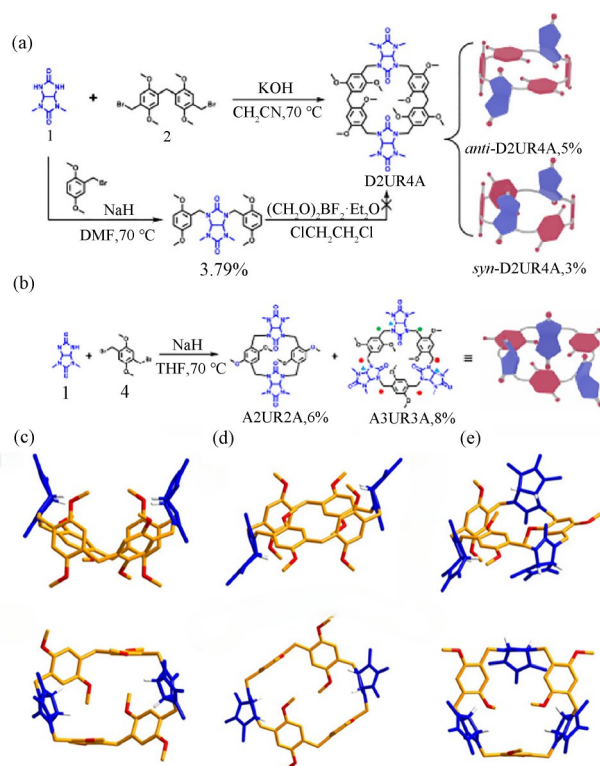


图28 柱脲芳烃D2UR4A的合成路线及晶体结构

Fig. 28 Synthesis and crystal structure of cyclicurilarenes

带有双(溴甲基)取代基的二甲氧基苯衍生物与2,4-二甲基甘脲进行杂交偶联。这些前体通过碱介导的亲核取代反应,生成了含2个甘脲和4个芳环的“鼎”型甘脲芳烃(D2UR4A),以及由甘脲和二烷氧基苯交替排列的四元大环(A2UR2A)和六元大环(A3UR3A)。在“鼎”型甘脲芳烃中,在亲核取代法成环合成的过程中随机生成了同侧(syn-D2UR4A)和异侧(anti-D2UR4A)两种构型异构体。晶体结构表明,syn-D2UR4A的极化次甲基氢原子朝向空腔内部形成明确空腔,而交替型六元环A3UR3A的3个甘脲单元中则有2个向内取向、1个向外取向。甘脲向内的构象不仅为结合客体提供了极化的内氢原子,其结构灵活性还能自适

应底物大小。例如,syn-D2UR4A能够通过空腔内氢键结合乙腈分子,并在氯仿中以1:1的比例包结L-丙氨酸乙酯盐,其结合常数达到了 10^4 (mol/L)⁻¹。相较于空腔高度刚性预组装的传统大环,新型甘脲芳烃具有类似竹脲的“诱导契合”构象适应优势。该研究为大环受体家族增添了新成员,赋予了受体独特的构象灵活性,有望极大拓展仿生分子识别领域的应用研究。

2025年,Chen等^[70]通过一锅法三组分缩合策略,成功合成由交替的甘脲和萘基单元构成的新型萘基甘脲大环主体(NGU[2,2])。如图29所示,这类新型杂化主体在保留甘脲极性端口的基础上,利用萘基单元作为侧壁,构建了具有明确空腔的环状结构。由于分子骨架的动态特性,NGU[2,2]中的2个萘基单元可以采取S_p或R_p的平面手性构象,从而自发形成可相互转换的外消旋和内消旋构象异构体。在与手性氨基酸衍生物发生相互作用时,NGU[2,2]能够通过氢键和阳离子-偶极作用进行分步结合,依次形成1:1和1:2的主客体络合物。这种客体的结合会打破主体原有的外消旋与内消旋构象平衡,引发特异性的圆二色(Circular Dichroism, CD)信号响应,尤其是从1:1向1:2络合物的转变过程,会触发主体手性偏好性的反转,展现出一种独特的手性变构调节效应。

4.3 骨架局部修饰与芳环嵌入型大环

传统葫芦脲因高度刚性的连续甘脲骨架而缺乏内在的光学活性与衍生位点。通过在高度预组装的闭环骨架中实施局部修饰,或利用芳香环部分取代常规的甘脲单元,研究人员构筑了一类兼具母体刚性空腔与芳烃独特屏蔽效应的嵌入型杂化大环。这种策略在维持葫芦脲原有极性端口与主客体亲和力的同时,成功赋予了大环优异的发色团特性与对称性调节能力,为构筑多元双空腔或特定对称性受体奠定了基础。

2025年,Wang等^[71]通过合成葫芦脲前体,成功合成了一类由2个亚甲基桥连接的新型大环含苯葫芦[2,4]脲和含苯葫芦[3,6]脲。如图30所示,这类大环是普通葫芦[n]脲骨架中的部分甘脲单元被苯环取代后的衍生物,其中大环含苯葫芦[2,4]脲具有C₂对称结构而含苯葫芦[3,6]脲则呈现出独特的双空腔构型,其拥有一个较大的空腔和一个较小的空腔,这种独特结构使其有可能

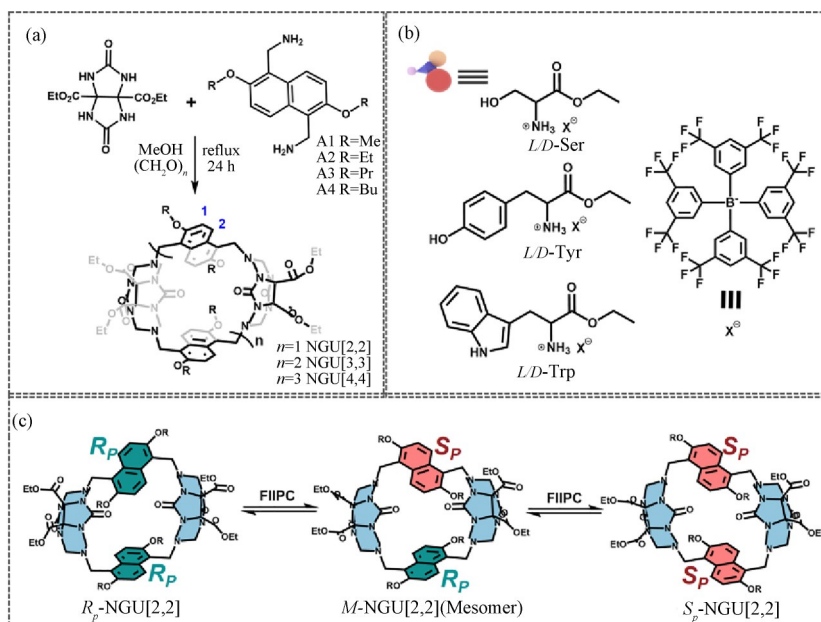


图 29 苯基甘脲大环的合成路线及构象变化示意图

Fig. 29 Synthetic route and schematic diagram of the conformational changes of NGU[2,2]s

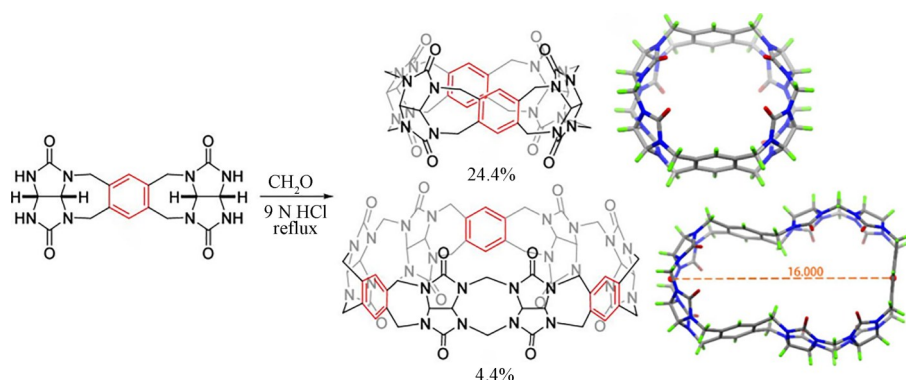


图 30 含苯葫芦脲衍生物的合成及晶体结构

Fig. 30 Synthesis and crystal structure of benzene-containing cucurbituril[n, n]

同时容纳 2 个尺寸不同的客体分子。由于大环骨架中保留了大部分甘脲单元,这类大环保持着类似葫芦脲的空腔,而苯环的引入使其拥有发色团特性及衍生化的能力。与葫芦[6]脲相比,含苯葫芦[2,4]脲对客体的结合常数与之相当,但由于苯环的屏蔽效应核磁氢谱中观测到更为显著的高场位移。基于苯环丰富的可修饰性及其成熟的反应化学,目前该课题组正合成更多新型芳烃葫芦脲杂化大环,有望获得更多样的超分子大环主体。

2026 年, Li 等^[72]构思了一种基于片段偶联的合成设计,将整合了甘脲与 1,4-二甲氧基苯的中间体与多聚甲醛在盐酸中回流缩合。如图 31 所示,该方法通过双亚甲基桥成功构建了一类结合柱芳烃与葫芦脲结构单元的新型杂化大环——柱芳烃-葫芦脲(PAQ)。晶体结构表明,由于羰基端口的

空间位阻, PAQ 的 4 个甲氧基均朝向大环外部延伸,而将氧原子保留在端口内部,整体形成了一个刚性的南瓜状空腔。这种独特的杂化骨架不仅保留了葫芦脲的刚性空腔,还赋予了大环内在的紫外吸收和荧光发射特性,同时提供了极为便利的后修饰位点。在主客体化学及传感方面,其结构特性不仅使得 PAQ 能够对 Fe^{3+} 实现高选择性的荧光淬灭检测,其空腔还能以 1:1 的比例高效包结缺电子客体甲基紫精。相较于缺乏发色团且难以进行衍生化的传统葫芦脲大环,新型 PAQ 大环完美融合了柱芳烃易于修饰、具备光学活性与葫芦脲空腔刚性强的双重优势。该研究为多功能杂化大环的构建提供了有效的新策略,极大地丰富了葫芦脲家族的工具箱与超分子应用潜力。

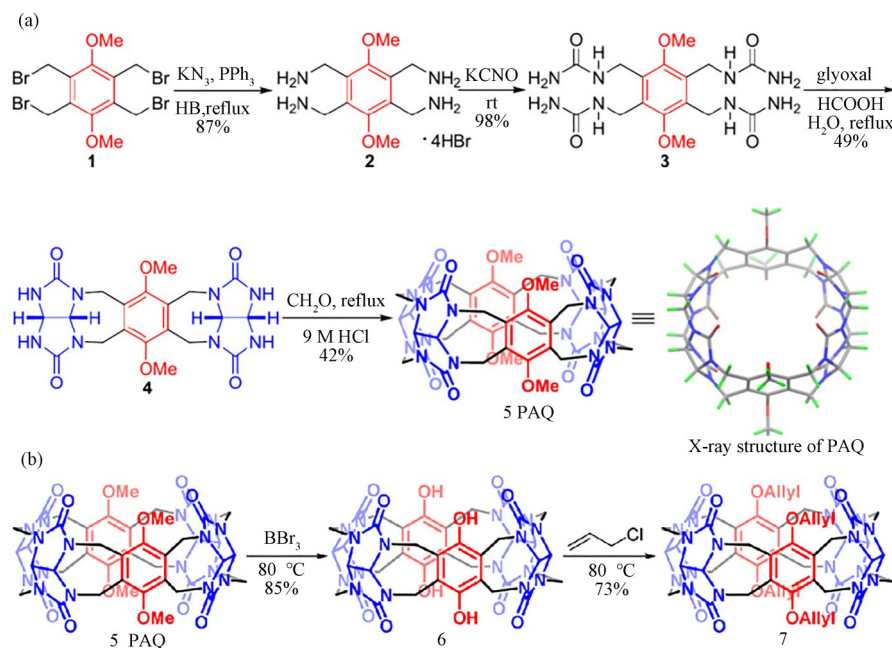


图 31 含苯葫芦脲衍生物 PAQ 的合成及晶体结构

Fig. 31 Synthesis and crystal structure of pillararene-cucurbituril

5 结论与展望

本文系统回顾了甘脲大环分子(尤其是葫芦脲及其衍生物)在合成策略与结构演变方面的最新进展。如表 1 所示,在合成策略上,甘脲大环分子的制备已从早期受限于热力学控制、产物单一的强酸催化混合缩合,逐步跨越到通过精确调控反应条件及引入模板剂来实现不同尺寸同系物的高效合成与分离,并进一步向精准的模块化衍生方向迈进。在结构演变方面,为克服母体葫芦脲

水溶性差、刚性过强以及表面难以功能化的应用瓶颈,大环的拓扑结构经历了从传统封闭、高度对称形态向多元化和复杂化的跨越。研究人员不仅成功分离了含有反转甘脲单元的倒置葫芦脲,还开发了具有高柔性及刺激响应性的开环葫芦脲、能够高效识别阴离子的竹脲,以及结合了其他芳香基团的新型杂化甘脲大环。这些结构的演变不仅显著改善了分子的溶解度,还赋予了其对更大体积、更复杂客体分子的特异性包结能力,极大地拓宽了主客体化学的边界。

表 1 典型甘脲大环的骨架演变及其构效关系总结

Tab. 1 Summary of backbone evolution and structure-activity relationships of typical glycoluril-based macrocycles

分子类型	结构特征	核心参数	代表功能与应用
经典葫芦脲(CB[5]-CB[8])	由甘脲单元通过双亚甲基桥连构成,高度刚性封闭大环骨架	刚性疏水内腔和富电子极性端口。内腔平均直径约 4.4~8.8 Å	分子机器、靶向药物递送与超分子催化
扭曲葫芦脲(CB[13]-CB[15])	甘脲单元通过亚甲基连接,呈现折叠的 8 形状构象	水和多种有机溶剂中溶解性好,具有手性	结构柔韧性高,在配位化学和手性识别中具潜力
开环葫芦脲	打破闭环刚性,由甘脲寡聚物构成链状中心,两端以芳香环等封端,呈 C 形结构	柔性疏水空腔,末端带有负电取代基赋予其优异水溶性	对难溶性中性抗癌药物具极强增溶能力,具快速的客体解离动力学和低毒性
竹[6]脲	6 个甘脲交替连接形成深空腔,内壁排列着指向中心的次甲基质子	强正电区域位于空腔内部,多个 C—H...X ⁻ 氢键结合位点	高效结合 I ⁻ 、ClO ₄ ⁻ 等阴离子,应用于跨膜阴离子传输、放射性碘离子捕获

目前,甘脲大环分子的研究正从基础的结构演变迈入复杂系统集成与实际应用转化的深水区。为跨越向临床与工业化应用的鸿沟,未来亟需在以下核心领域寻求实质性突破: 1) 在智能分子机器与功能材料方面,需跨越静态的主客体包

结,迈向动态的宏观做功系统。未来可借助开环葫芦脲的微环境刺激响应机制及新型杂化甘脲大环的变构效应,设计出能将化学能转化为定向运动的超分子马达,进而构筑具备人工肌肉收缩或自修复特性的下一代智能柔性材料。2) 在精准超

分子催化领域,研究重心应从单纯的物理限域转向多重协同的人工仿生酶。依托超强酸介导等精准衍生化策略,将有机或金属催化中心精确锚定于大环外周。由大环刚性空腔负责底物的高效富集与立体约束,外围位点负责高效转化,从而打破传统均相催化的局限,实现水相复杂底物的高效不对称催化。3) 在靶向生物医药与临床转化方面,需从体外的药物增溶全面转向体内药代动力学研究。例如,充分发挥竹脉对放射性卤素阴离子(如核素碘、碲)的极高靶向整合优势,开发新型放射性内照射治疗载体。同时结合微酸环境可降解的开环葫芦脲,设计能在肿瘤微环境中实现药物释放及靶向降解清除的智能诊疗体系,从根本上攻克长期体内应用的安全隐患。

此外,当前许多前沿的合成与衍生化策略在通用性上仍存在明显的适用边界。突破现有方法学对特定尺寸和构象的依赖,开发出具有高度普适性的全家族衍生化通用策略,将是 大环分子合成方法学未来发展的重要基石。

参考文献:

- [1] Freeman W A, Mock W L, Shih N Y. Cucurbituril [J]. J Am Chem Soc, 1981, 103(24): 7367-7368.
- [2] Kim J, Jung I-S, Kim S-Y, *et al.* New cucurbituril homologues: Syntheses, isolation, characterization, and X-ray crystal structures of cucurbit[*n*]uril (*n*=5, 7, and 8) [J]. J Am Chem Soc, 2000, 122(3): 540-541.
- [3] Day A I, Blanch R J, Arnold A P, *et al.* A cucurbituril-based gyroscane: A new supramolecular form [J]. Angew Chem, 2002, 114(2): 285-287.
- [4] Isaacs L, Park S K, Liu S, *et al.* The inverted cucurbit[*n*]uril family [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127(51): 18000-18001.
- [5] Huang W H, Liu S, Zavalij P Y, *et al.* Nor-seco-cucurbit[10]uril exhibits homotropic allostereism [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(46): 14744-14745.
- [6] Cheng X J, Liang L L, Chen K, *et al.* Twisted cucurbit[14]uril [J]. Angew Chem Int Ed, 2013, 52(28): 7252-7255.
- [7] Li Q, Qiu S-C, Zhang J, *et al.* Twisted cucurbit[*n*]urils [J]. Org Lett, 2016, 18(16): 4020-4023.
- [8] Li Q, Sun J, Zhou J, *et al.* Barium cation-responsive supra-amphiphile constructed by a new twisted cucurbit[15]uril/paraquat recognition motif in water [J]. Org Chem Front, 2018, 5(12): 1940-1944.
- [9] Lee J W, Samal S, Selvapalam N, *et al.* Cucurbituril homologues and derivatives: New opportunities in supramolecular chemistry [J]. Acc Chem Res, 2003, 36(8): 621-630.
- [10] Flinn A, Hough G C, Stoddart J F, *et al.* Decamethylcucurbit[5]uril [J]. Angew Chem Int Ed, 1992, 31(11): 1475-1477.
- [11] Assaf K I, Nau W M. Cucurbiturils: From synthesis to high-affinity binding and catalysis [J]. Chem Soc Rev, 2015, 44(2): 394-418.
- [12] Barrow S J, Kasera S, Rowland M J, *et al.* Cucurbituril-based molecular recognition [J]. Chem Rev, 2015, 115(22): 12320-12406.
- [13] Jon S Y, Selvapalam N, Oh D H, *et al.* Facile synthesis of cucurbit[*n*]uril derivatives via direct functionalization: Expanding utilization of cucurbit[*n*]uril [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(34): 10186-10187.
- [14] Ayhan M M, Karoui H, Hardy M, *et al.* Comprehensive synthesis of monohydroxy-cucurbit[*n*]urils (*n*=5, 6, 7, 8): High purity and high conversions [J]. J Am Chem Soc, 2015, 137(32): 10238-10245.
- [15] McCune J A, Rosta E, Scherman O A. Modulating the oxidation of cucurbit[*n*]urils [J]. Org Biomol Chem, 2017, 15(4): 998-1005.
- [16] Gao R H, Chen L X, Chen K, *et al.* Development of hydroxylated cucurbit[*n*]urils, their derivatives and potential applications [J]. Coord Chem Rev, 2017, 348: 1-24.
- [17] Abdulrahman A, Hamoud M M S, Mandadapu V, *et al.* An approach to functionalization of cucurbit[*n*]uril through a tetrahydrothiopheno equatorial substituent [J]. Eur J Org Chem, 2025, 28(14): e202401425.
- [18] Ghosh S K, Dhamija A, Ko Y H, *et al.* Superacid-mediated functionalization of hydroxylated cucurbit[*n*]urils [J]. J Am Chem Soc, 2019, 141(44): 17503-17506.
- [19] Ma D, Zavalij P Y, Isaacs L. Acyclic cucurbit[*n*]uril congeners are high affinity hosts [J]. J Org Chem, 2010, 75(14): 4786-4795.
- [20] Lu X, Isaacs L. Synthesis and recognition properties of enantiomerically pure acyclic cucurbit[*n*]uril-type molecular containers [J]. Org Lett, 2015, 17(16): 4038-4041.
- [21] Prabodh A, Bauer D, Kubik S, *et al.* Chirality sensing of terpenes, steroids, amino acids, peptides and drugs with acyclic cucurbit[*n*]urils and molecular

- tweezers [J]. *Chem Commun*, 2020, 56(34): 4652-4655.
- [22] Ma D, Zhang B, Hoffmann U, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril-type molecular containers bind neuromuscular blocking agents in vitro and reverse neuromuscular block *in vivo* [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51(45): 11358-11362.
- [23] Ma D, Hettiarachchi G, Nguyen D, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril molecular containers enhance the solubility and bioactivity of poorly soluble pharmaceuticals [J]. *Nat Chem*, 2012, 4(6): 503-510.
- [24] Gilberg L, Zhang B, Zavalij P Y, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril-type molecular containers: Influence of glycoluril oligomer length on their function as solubilizing agents [J]. *Org Biomol Chem*, 2015, 13(13): 4041-4050.
- [25] Ganapati S, Zavalij P Y, Eikermann M, *et al.* *In Vitro* selectivity of an acyclic cucurbit[*n*]uril molecular container towards neuromuscular blocking agents relative to commonly used drugs [J]. *Org Biomol Chem*, 2016, 14(4): 1277-1287.
- [26] Chen J, Liu Y, Mao D, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril conjugated dextran for drug encapsulation and bioimaging [J]. *Chem Commun*, 2017, 53(62): 8739-8742.
- [27] Jiang S, Lan S, Mao D, *et al.* Pro-guest and acyclic cucurbit[*n*]uril conjugated polymers for the controlled release of anti-tumor drugs [J]. *Chem Commun*, 2018, 54(68): 9486-9489.
- [28] Liu H, He Z-Z, Yu L, *et al.* Improved solubility and stability of rifampicin as an inclusion complex of acyclic cucurbit[*n*]uril [J]. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*, 2021, 101(1): 111-120.
- [29] Li Y, Zhou J, Wang L, *et al.* Inclusion complexes of capsanthin with acyclic cucurbit[*n*]urils to improve its stability and antioxidant capacity [J]. *Food Chem*, 2024, 432: 136852.
- [30] Lu X, Isaacs L. Uptake of hydrocarbons in aqueous solution by encapsulation in acyclic cucurbit[*n*]uril-type molecular containers [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(28): 8076-8080.
- [31] Perera S, Shaurya A, Baptiste M, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril receptors function as solid state sequestrants for organic micropollutants [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63(31): e202407169.
- [32] Shen C, Ma D, Meany B, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril molecular containers selectively solubilize single-walled carbon nanotubes in water [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(17): 7254-7257.
- [33] Sigwalt D, Ahlbrand S, Zhang M, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril dendrimers [J]. *Org Lett*, 2015, 17(23): 5914-5917.
- [34] Wang L, Guo X, Li Y, *et al.* Preparation, characterization and properties of inclusion complexes of β -ionone with acyclic cucurbit[*n*]urils [J]. *J Mol Struct*, 2024, 1310: 138275.
- [35] Lu Z, Zhang X, Mao L, *et al.* Tetraphenylethylene substituted acyclic cucurbit[*n*]uril: Aggregation-Induced emission and selective detection of Fe(III) ion [J]. *Dyes Pigm*, 2025, 243: 113023.
- [36] Xiao F, Ding J, Lv P, *et al.* A red-emitting fluorescence probe based on supramolecular acyclic cucurbit[*n*]urils self-assembly for dual-responsive detection of ClO⁻ and cell imaging [J]. *Talanta*, 2026, 297: 128666.
- [37] Mao D, Liang Y, Liu Y, *et al.* Acid-labile acyclic cucurbit[*n*]uril molecular containers for controlled release [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(41): 12614-12618.
- [38] Lu X, Samanta S K, Zavalij P Y, *et al.* Blurring the lines between host and guest: A chimeric receptor derived from cucurbituril and triptycene [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(27): 8073-8078.
- [39] Murkli S, Klemm J, King D, *et al.* Acyclic cucurbit[*n*]uril-type receptors: Aromatic wall extension enhances binding affinity, delivers helical chirality, and enables fluorescence sensing [J]. *Chem Eur J*, 2020, 26(66): 15249-15258.
- [40] Busschaert N, Caltagirone C, Van Rossom W, *et al.* Applications of supramolecular anion recognition [J]. *Chem Rev*, 2015, 115(15): 8038-8155.
- [41] Gale P A, Garcia-Garrido S E, Garric J. Anion receptors based on organic frameworks: Highlights from 2005 and 2006 [J]. *Chem Soc Rev*, 2008, 37(1): 151-190.
- [42] Cavallo G, Metrangolo P, Milani R, *et al.* The halogen bond [J]. *Chem Rev*, 2016, 116(4): 2478-2601.
- [43] Kubik S. Anion recognition in water [J]. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(10): 3648-3663.
- [44] Gale P A, Davis J T, Quesada R. Anion transport and supramolecular medicinal chemistry [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(9): 2497-2519.
- [45] Liu Y, Sengupta A, Raghavachari K, *et al.* Anion binding in solution: Beyond the electrostatic regime [J]. *Chem*, 2017, 3(3): 411-427.
- [46] Svec J, Necas M, Sindelar V. Bambus[6]uril [J].

- Angew Chem Int Ed, 2010, 49(13): 2378-2381.
- [47] Havel V, Svec J, Wimmerova M, *et al.* Bambusurils: A new family of macrocyclic anion receptors [J]. Org Lett, 2011, 13(15): 4000-4003.
- [48] Lisbjerg M, Valkenier H, Jessen B M, *et al.* Biotin[6]uril esters: Chloride-selective transmembrane anion carriers employing C—H···anion interactions [J]. J Am Chem Soc, 2015, 137(15): 4948-4951.
- [49] Lang C, Mohite A, Deng X, *et al.* Semithiobambus[6]uril is a transmembrane anion transporter [J]. Chem Commun, 2017, 53(54): 7557-7560.
- [50] Valkenier H, Akrawi O, Jurček P, *et al.* Fluorinated bambusurils as highly effective and selective transmembrane $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ antiporters [J]. Chem, 2019, 5(2): 429-444.
- [51] Fiala T, Ludvíková L, Heger D, *et al.* Bambusuril as a one-electron donor for photoinduced electron transfer to methyl viologen in mixed crystals [J]. J Am Chem Soc, 2017, 139(7): 2597-2603.
- [52] Mohite A R, Reany O. Inherently chiral bambus[4]urils [J]. J Org Chem, 2020, 85(14): 9190-9200.
- [53] Sokolov J, Šindelář V. Chiral bambusurils for enantioselective recognition of carboxylate anion guests [J]. Chem Eur J, 2018, 24(58): 15482-15485.
- [54] Lízal T, Šindelář V. Bambusuril anion receptors [J]. Isr J Chem, 2018, 58(3/4): 326-333.
- [55] Torti E, Havel V, Yawer M A, *et al.* Supramolecular storage and controlled photorelease of an oxidizing agent using a bambusuril macrocycle [J]. Chem Eur J, 2017, 23(66): 16768-16772.
- [56] Hamacek J, Sokolov J, Šindelář V. Bambusuril macrocycles as mediators of supramolecular interactions: Application to the europium cage helicate [J]. Chem Eur J, 2021, 27(17): 5492-5497.
- [57] Yawer M A, Havel V, Šindelář V. A bambusuril macrocycle that binds anions in water with high affinity and selectivity [J]. Angew Chem Int Ed, 2015, 54(1): 276-279.
- [58] Lafosse M, Cartier E, Solmont K, *et al.* Clickable bambusurils to access multivalent architectures [J]. Org Lett, 2020, 22(8): 3099-3103.
- [59] Maingueneau C, Patissou J, Lafosse M, *et al.* Bambusuril as an effective astatide sequestering agent by hydrogen bonding [J]. Chem Commun, 2025, 61(66): 12361-12364.
- [60] Gutsche C D. Calixarenes [J]. Acc Chem Res, 1983, 16(5): 161-170.
- [61] Ogoshi T, Kanai S, Fujinami S, *et al.* *para*-Bridged symmetrical pillar[5]arenes: Their lewis acid catalyzed synthesis and host-guest property [J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(15): 5022-5023.
- [62] Ogoshi T, Yamagishi T A, Nakamoto Y. Pillar-shaped macrocyclic hosts pillar[*n*]arenes: New key players for supramolecular chemistry [J]. Chem Rev, 2016, 116(14): 7937-8002.
- [63] Chandrakumar P K, Dhiman R, Woodward C E, *et al.* Tiara[*n*]uril: A glycoluril-based macrocyclic host with cationic walls [J]. J Org Chem, 2019, 84(7): 3826-3831.
- [64] Varghese S, Spierenburg B, Swartjes A, *et al.* Direct synthesis of chiral porphyrin macrocyclic receptors via regioselective nitration [J]. Org Lett, 2018, 20(13): 3719-3722.
- [65] Lízal T, Šindelář V. Bambusuril analogs based on alternating glycoluril and xylylene units [J]. Beilstein J Org Chem, 2019, 15: 1268-1274.
- [66] Basavarajappa A, Wang X, Miljanić O Š. Cycloglycolurils: Hybrid glycoluril-cyclobenzil macrocycles [J]. Org Lett, 2024, 26(16): 3371-3374.
- [67] Hahn S, Alrayyani M, Sontheim A, *et al.* Synthesis and characterization of heterobenzenacyclo-octaphanes derived from cyclotetrazobenzoin [J]. Chem Eur J, 2017, 23(44): 10484.
- [68] Ruan C, Li Z, Lin W, *et al.* Pillarurilarenes: Glycoluril-expanded pillararenes [J]. Org Lett, 2024, 26(19): 4122-4126.
- [69] Wen M, Lin W, Sun X, *et al.* Cyclicurilarenes: Hybridizing bambusurils with macrocyclic arenes [J]. Org Lett, 2026, 28(13): 3982-3986.
- [70] Chen L, Liang X, Wang P, *et al.* Revealing pathway complexity in host-guest binding: Allosteric regulation and temporal chiral inversion during complexation of naphtho[2,2]urils [J]. Angew Chem Int Ed, 2025, 64(52): e21400.
- [71] Wang A J, Han J J, Ren M H, *et al.* Arene-cucurbiturils: Benzene-containing cucurbituril[2, 4] and benzene-containing cucurbituril[3, 6] [J]. Org Lett, 2025, 27(4): 973-977.
- [72] Li W H, He M, Wang A J, *et al.* Pillararene-cucurbituril: A hybrid of pillararenes and cucurbiturils [J]. Org Lett, 2026, 28(23): 7117-7122.

(责任编辑: 于白茹)