

• 研究论文 •

## 联喹啉桥联双环糊精对染料客体分子的协同键合

宋 芸 刘 育\*

(南开大学化学系 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

**摘要** 采用荧光光谱滴定的方法测定了一系列联喹啉桥联双环糊精在磷酸缓冲溶液中(25 °C, pH=7.2)与几种染料客体分子形成化学计量比为 1:1 的超分子配合物的稳定常数. 结果表明, 拥有刚性和大 $\pi$ 电子体系的联喹啉桥联双环糊精比相应的联吡啶桥联双环糊精对三角形的 **RhB** 分子和线形的 **AR** 分子具有更强的分子键合能力. 二维核磁的研究证实, 桥联双环糊精对客体分子强的键合能力起源于在一个分子内两个环糊精单元的协同键合. 桥联双环糊精对染料客体分子的选择键合能力从主-客体间的尺寸/形状匹配以及几种弱相互作用力的协同效应进行了讨论.

**关键词** 桥联双环糊精; 荧光滴定法; 分子识别; 染料; 超分子化学

## Cooperative Binding of Dyes by Biquinolino Modified $\beta$ -cyclodextrin Dimers

SONG, Yun LIU, Yu\*

(Department of Chemistry, State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

**Abstract** The complex stability constants for the 1:1 inclusion complexation of 2,2'-biquinolone-4,4'-dicarboxy-bridged bis( $\beta$ -cyclodextrin)s with dye guests have been determined by means of fluorescent titration at 25 °C in phosphate buffer solution (pH 7.2). Possessing more rigid and bigger  $\pi$ -electron systems of tethers, biquinolone-modified  $\beta$ -cyclodextrin dimers can form more stable complexes with not only the T-shaped **RhB** but also the linear guest **AR** than the corresponding bipyridino-tethered bis( $\beta$ -cyclodextrin)s. 2D NMR investigations for the complexation between host and guest validated the cooperative binding of bis( $\beta$ -cyclodextrin)s with dye guests. The inclusion complexation behaviors of bis( $\beta$ -cyclodextrin)s with dyes were discussed from the viewpoints of size/shape-fitting relationship between host and guest as well as the cooperative contribution of several weak forces.

**Keywords** bridged bis( $\beta$ -cyclodextrin); fluorescence titration; molecular recognition; dye; supramolecular chemistry

环糊精具有疏水的空腔和亲水的表面, 可以在水溶液中选择性结合各种有机、无机以及生物分子形成主-客体或超分子配合物. 天然环糊精与模型底物分子的配位作用一般相对较弱, 即使在其边缘上引入某种功能基的简单修饰也很难显著提高其分子键合能力. 但如果将两个环糊精单元通过适当的基团连接起来, 可以得到具有双重疏水结合作用和多重识别功能的桥联双环糊精,

由于结合位点的增加, 以及可以通过调节联接基团以达到适宜的几何匹配, 两个相邻的环糊精空腔可协同参与对形状和尺寸适合的客体分子进行包结, 扩展分子键合能力, 给出更高的配位稳定常数<sup>[1~10]</sup>, 这种特性使其有可能在酶-底物和抗原-抗体强键合相互作用模拟研究中得到重要应用. 因此, 基于桥联双环糊精的分子识别研究已成为当今环糊精化学的研究热点之一.

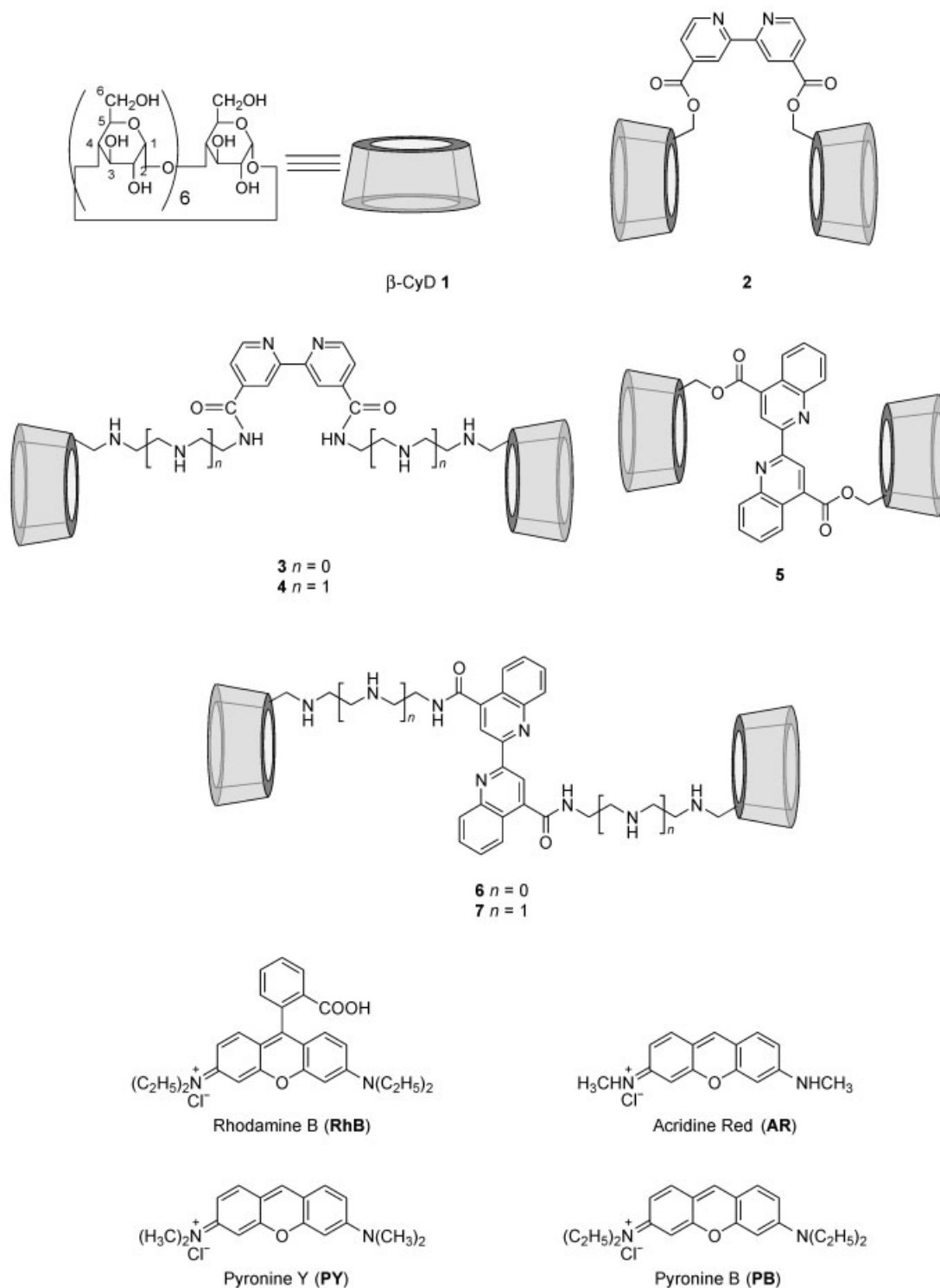
\* E-mail: yuliu@public.tpt.tj.cn; Tel: +86-022-23503625; Fax: +86-022-23503625.

Received June 1, 2004; revised August 16, 2004; accepted September 21, 2004.

国家自然科学基金(Nos. 20272028, 90306009)资助项目.

2,2'-联吡啶-4,4'-二甲酰基桥联双环糊精与天然环糊精和单修饰环糊精相比,对染料客体分子的键合给出了明显增大的键合常数和分子选择性<sup>[8]</sup>.为了探讨桥链的柔韧性和电子云密度大小对桥联双环糊精键合客体分子的影响,本文采用荧光光谱滴定法测定了 2,2'-联喹

啉-4,4'-二甲酰基桥联双环糊精对几种染料客体分子的键合能力,并从主-客体间尺寸与形状匹配、环糊精主体的桥链结构以及几种弱相互作用力的协同效应讨论了桥联双环糊精主体键合染料客体分子形成超分子配合物的稳定性.主-客体化合物的结构式如图式 1 所示.



图式 1 主-客体的结构式

Scheme 1 Molecular structure of hosts and guests

## 1 实验部分

联啞啞桥联双环糊精 5~7 按文献[11,12]报道的方法合成, 其结构均经元素分析,  $^1\text{H NMR}$ ,  $^{13}\text{C NMR}$ , UV-vis 和红外光谱鉴定. 染料客体分子为市售分析纯试剂, 未经纯化直接使用.  $\text{pH}=7.2$  ( $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的缓冲溶液的配制方法是将磷酸二氢钠和磷酸氢二钠溶于二次蒸馏水中, 作为光谱滴定的溶剂. 荧光滴定实验在 JASCO FP-750 荧光光谱仪上测定, 所使用样品池为常规  $10 \text{ mm}\times 10 \text{ mm}\times 40 \text{ mm}$  矩形石英池, 光栅狭缝宽度为  $5 \text{ nm}$ , 测定温度为  $298.15 \text{ K}$ .

## 2 结果与讨论

### 2.1 荧光光谱滴定

为了定量地研究分子识别过程中主-客体间的包结配位行为, 本文采用荧光光谱滴定法测定了主-客体间的包结配位稳定常数( $K_s$ )和 Gibbs 自由能变化值( $-\Delta G^\circ$ ). 在实验中, 固定客体的浓度为  $\sim 2.5 \times 10^{-6} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ . 而连续改变主体化合物的浓度, 观测不同浓度的主体存在下客体分子的荧光光谱的变化, 根据非线性最小二乘拟合公式计算包结配位稳定常数. 从图 1 可以看出, AR 分子随着桥联双环糊精 6 的不断加入其荧光发射强度规律性地上升并伴随着荧光发射峰的蓝移, 说明了染料客体所处的化学微环境随着主体分子的加入而发生了变化, 即由极性环境进入到环糊精疏水空腔的非极性环境中而形成了超分子配合物.

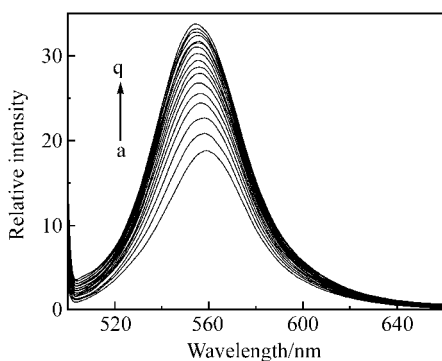


图 1 AR ( $0.00212 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 随主体 6 ( $0\sim 0.24 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 的不断加入其荧光光谱的变化(激发波长为  $490 \text{ nm}$ )

Figure 1 Fluorescence spectral changes of AR ( $0.00212 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) upon addition of host 6 ( $0\sim 0.24 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  corresponding to the solution of AR) (Excitation wavelength is  $490 \text{ nm}$ )

### 2.2 包结配位计量比的确定

联啞啞桥联双环糊精与染料客体分子的配位计量比是通过等摩尔连续变化法(Job's 法)确定. 测量时固定主体 H 和客体 G 的总摩尔数不变, 连续改变两种组分的

比例, 测量各组混合液的荧光发射强度与相同条件下客体自身荧光强度的差值  $\Delta I_f$ , 以  $\Delta I_f$  对任一组分的摩尔分数作图, 可以得到主-客体包结配位的化学计量比. 图 2 显示了 6-AR 体系的 Job's 曲线, 从图中可以看出, 该曲线在摩尔分数 0.5 处出现最大值, 说明桥联双环糊精 6 与 AR 形成了计量比为 1:1 的配合物.

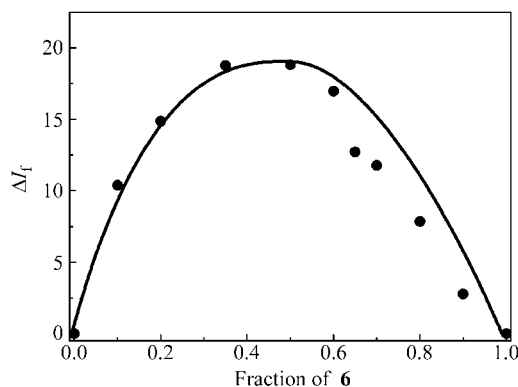
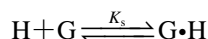


图 2 桥联双环糊精 6 与 AR 包结配位的 Job's 曲线 ( $[\text{6}]+[\text{AR}]=0.012 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

Figure 2 Job's plot for 6-AR system ( $[\text{6}] + [\text{AR}]=0.012 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

假定 1:1 的包结配位比适合于桥联双环糊精 5~7 对所有染料客体分子的包结, 则主-客体间的包结配位作用如下式表示:



其包结配位作用的稳定常数的测定可以通过观察随主体的不断加入所引起的客体分子的荧光强度变化 ( $\Delta I_f$ ), 利用如下的曲线拟合公式计算<sup>[13]</sup>:

$$\Delta F = \left\{ \frac{\alpha([\text{H}]_0 + [\text{G}]_0 + 1/K_s) \pm \sqrt{\alpha^2([\text{H}]_0 + [\text{G}]_0 + 1/K_s)^2 - 4\alpha^2[\text{H}]_0[\text{G}]_0}}{2} \right\}$$

式中的  $[\text{H}]_0$  和  $[\text{G}]_0$  分别代表主、客体的初始浓度,  $\alpha$  为敏感因子, 是一个与体系和仪器有关的常数. 以  $\Delta I_f$  对  $[\text{H}]_0$  作图, 通过最小二乘法可以计算包结配位作用的稳定常数  $K_s$ . 在所研究的浓度范围内, 双环糊精主体 5~7 对所有的染料客体分子的键合过程均给出了良好的曲线拟合结果, 图 3 显示了双环糊精 6 与 AR, PY 和 PB 所形成的超分子体系的曲线拟合结果, 计算值与测量值之间没有明显的偏差, 这进一步验证了主-客体之间的确形成了化学计量为 1:1 的超分子配合物. 由曲线拟合所得到的超分子配合物的稳定常数  $K_s$  和 Gibbs 自由能变化值 ( $-\Delta G^\circ$ ) 列于表 1 中, 为了进行比较, 已报道的 2,2'-联吡啶-4,4'-二甲酰基桥联双环糊精与染料客体分子键合的

稳定常数和自由能变化值也列入表 1 中。

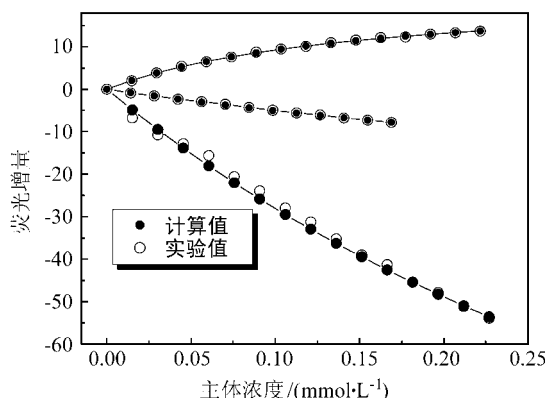


图 3 双环糊精 6 与 AR (a), PY (b) 和 PB (c) 包结配位的曲线拟合结果

Figure 3 Least-squares curve-fitting analyses for the inclusion complexation of 6 with AR (a), PY (b), and PB (c)

表 1 环糊精 1~7 键合染料客体分子的配位稳定常数( $K_s$ )和 Gibbs 自由能变化( $-\Delta G^\circ$ )

Table 1 Stability constants ( $K_s$ ) and Gibbs free energy changes ( $-\Delta G^\circ$ ) for the inclusion complexation of guest molecules with hosts 1~7 in aqueous phosphate buffer solution at 25 °C

主体	客体	$K_s/(\text{mol}^{-1}\cdot\text{L})$	$\log K_s$	$-\Delta G^\circ/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	文献
1	RhB	4900	3.69	21.1	a
	AR	3090	3.49	19.9	a
2	RhB	26700	4.43	25.5	a
	AR	29400	4.47	25.2	a
3	RhB	9830	3.73	21.3	a
	AR	2680	3.43	19.6	a
4	RhB	4700	3.67	21.0	a
	AR	4130	3.62	20.6	a
5	RhB	27500	4.44	25.3	b
	AR	73900	4.87	27.8	b
	PB	6820	3.83	21.9	b
6	RhB	14900	4.17	23.8	b
	AR	6930	3.84	21.9	b
	PB	1810	3.25	18.6	b
7	RhB	10400	4.02	22.9	b
	AR	9170	3.96	22.6	b
	PB	620	2.79	15.9	b
	PY	c	c	c	b

<sup>a</sup> 文献[8], <sup>b</sup> 本文工作, <sup>c</sup> 客体荧光强度随主体的加入变化太小而无法计算稳定常数。

## 2.3 分子键合能力及选择性

### 2.3.1 键合模式

由表 1 的数据可以看出, 联喹啉桥联双环糊精 5~7 无论对 T 形的 RhB 分子还是对线形的 AR 分子都比天然环糊精具有更强的分子键合能力, 给出了高的配位稳定常数, 这主要归因于桥联双环糊精两个疏水空腔对客体分子的协同键合作用。为了证实这种协同键合行为的存在, 本文研究了桥联双环糊精 6 与 RhB 分子在 D<sub>2</sub>O 中相互作用的二维核磁。从图 4 可以看出, RhB 侧链胺基上的乙基质子与双环糊精 6 空腔内的 3 位和 5 位氢原子之间有着很强的 NOE 相关(相关峰 A), 同时 RhB 的氧蒽环骨架上的芳香质子与环糊精空腔内 5 位氢原子给出强的 NOE 相关, 而和 3 位氢质子的相关作用很弱(交叉峰 B), 5 位氢质子位于环糊精空腔内的小口端, 表明 RhB 分子的氧蒽环骨架从双环糊精的主面横向包结进入到环糊精的疏水空腔中, 而交叉峰 C 归属为 RhB 分子上含羧基的苯环上的芳香质子与双环糊精 6 的联喹啉基芳香质子的相互作用, 这进一步证实了桥联双环糊精 6 的两个环糊精空腔对 RhB 分子的协同键合行为。二维核磁所验证的主-客体间的协同键合模式进一步说明桥联双环糊精主体与染料客体分子的包结采用 1:1 的化学计量比, 这与 job's 试验结果相吻合, 由此可推断双环糊精 6 与 RhB 分子的包结配位模式(图 5)。

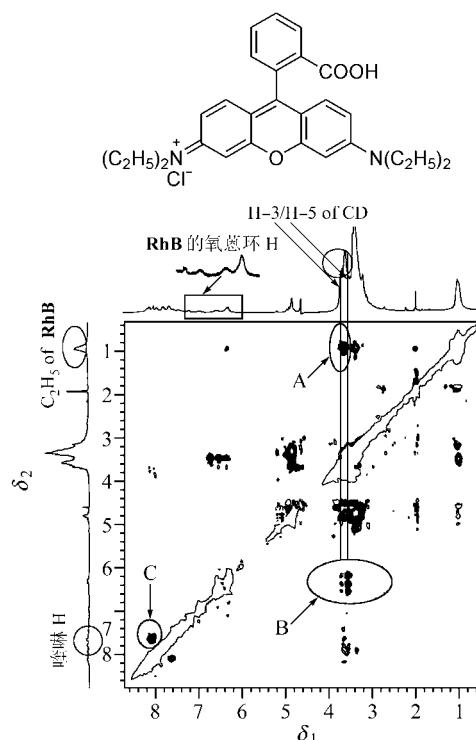


图 4 桥联双环糊精 6 与 RhB 分子在 D<sub>2</sub>O 中的二维核磁谱图 ( $[6] = [\text{RhB}] = 5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

Figure 4 2D ROESY spectrum of 6 and RhB ( $[6] = [\text{RhB}] = 5 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) in D<sub>2</sub>O at 298.15 K

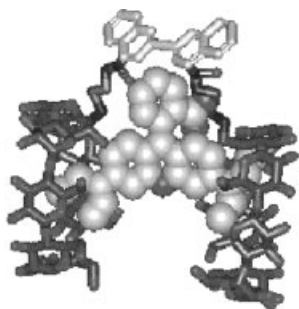


图5 桥联双环糊精6与RhB的键合模式

Figure 5 Binding mode of host 6 with RhB

### 2.3.2 主体对客体分子的形状和尺寸识别

许多研究表明, 主体环糊精选择性结合客体分子形成超分子配合物的稳定性受主-客体间的尺寸/形状适合程度以及分子之间的弱相互作用力, 如疏水相互作用、氢键、范德华力等多种因素的影响. 为了更直观地比较桥联双环糊精的桥链结构对线形的 AR 分子和 T 形的 RhB 分子键合能力的影响, 不同主体与其稳定常数作图, 得到的柱状图如图 6 所示. 从表 1 和图 7 可以看出, 除双环糊精 5 比相应的双环糊精 2 在键合 RhB 分子时其键合常数仅给出微小的增加之外, 无论对三角形的 RhB 分子还是对线形的 AR 分子, 联喹啉桥联双环糊精均比相应的联吡啶桥联双环糊精给出更高的键合能力, 即  $5 > 2, 6 > 3, 7 > 4$ . 一方面是由于包结配位作用会导致主、客体自由度的损失并因而产生不利的熵变, 因此更为刚性的联喹啉桥联双环糊精在包结客体时的熵损失要小于相应的联吡啶桥联双环糊精, 这将导致包结配位过程中更负的 Gibbs 自由能变化 ( $-\Delta G^\circ$ ) 和更高的配合物稳定性; 另一方面, 由于拥有更大的联喹啉共轭体系, 桥联双环糊精 5~7 中的联喹啉桥链的疏水性要高于桥联双环糊精 2~4 中的联吡啶桥链, 因此在与客体分子发生包结配位时, 主-客体间将发生更强的疏水相互作用, 因而给出了更强的键合能力. 更为有趣的是, 当分

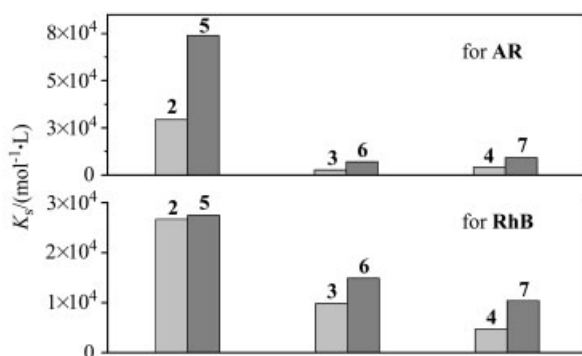


图6 桥联双环糊精2~7键合AR和RhB的稳定常数

Figure 6 Stability constants ( $K_s$ ) of inclusion complexes formed between hosts 2~7 and AR as well as RhB

别比较桥联双环糊精 2~4 与桥联双环糊精 5~7 对三角形的 RhB 分子和线形的 AR 分子的键合能力时, 对于每一个系列主体而言, 键合常数均按照相同的顺序递减, 对 RhB:  $2 > 3 > 4$ ;  $5 > 6 > 7$ , 而对 AR 则为:  $2 > 4 > 3$ ;  $5 > 7 > 6$ . 拥有最短桥链的双环糊精 2 和 5 均对 RhB 和 AR 分子给出最高的键合常数, 这可能归因于主-客体间严格的尺寸匹配, 即双环糊精的桥链越短, 两个环糊精的疏水空腔越容易协同包结客体分子.

值得注意的是, 除了双环糊精 2 和 5 之外, 其余的桥联双环糊精键合 RhB 均比键合 AR 给出更大的稳定常数, 这归因于桥联双环糊精与 RhB 之间更好的形状匹配关系. 在我们以前的研究中发现, RhB 分子在溶液中存在酸式和内酯式构型的平衡(图 7)<sup>[14]</sup>. 因此, RhB 分子在与桥联双环糊精作用时, 一般会以更为疏水的内酯式构型参与和环糊精主体的配位<sup>[8]</sup>, 另一方面, 体积较大的 RhB 分子在包结进入环糊精的疏水空腔时可增加与主体间的接触面积, 这些都将在一定程度上提高主-客体间的疏水相互作用. 对于结构仅有微小差异的线形分子 AR, PB 和 PY 而言, 双环糊精 5~7 对 AR 均给出了明显增大的键合常数, 而对 PB 和 PY 的键合常数却基本相同, 这说明了主-客体之间尺寸的严格匹配对于包结配合物的形成至关重要. 目前的研究结果表明, 双环糊精桥链结构的微小差异可以引起环糊精主体对客体分子识别能力的显著变化, 理解这种结构与功能的关系对于设计结构新颖、对客体分子具有更强识别能力的双环糊精主体具有实际的指导意义.

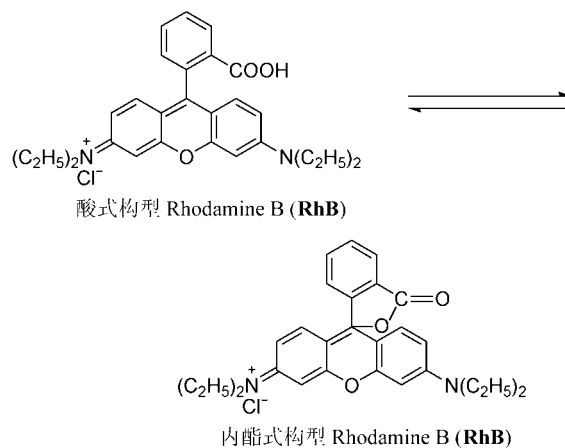


图7 RhB在溶液中酸式和内酯式的构型

Figure 7 Acidic and lactonic conformation of RhB

## References

- Breslow, R.; Halfon, S.; Zhang, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 377.
- Baugh, S. D. P.; Yang, Z.; Leung, D. K.; Wilson, D. M.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12488.

- 3 Leung, D. K.; Yang, Z. W.; Breslow, R. *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 5050.
- 4 Michels, J. J.; Huskens, J.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2056.
- 5 De Jong, M. R.; Engbersen, J. F. J.; Huskens, J.; Reinhoudt, D. N. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4034.
- 6 De Jong, M. R.; Knegtel, M. A. R.; Grootenhuis, P. D. J.; Huskens, J.; Reinhoudt, D. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1004.
- 7 Hishiya, T.; Asanuma, H.; Komiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 570.
- 8 Liu, Y.; Chen, Y.; Li, B.; Wada, T.; Inoue, Y. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2528.
- 9 Liu, Y.; Li, L.; Zhang, H.-Y.; Song, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 527.
- 10 Song, L.-X.; Ke, X.-K.; Guo, Z.-J. *Acta Chim. Sinica* **2002**, *60*(8), 1419 (in Chinese).  
(宋乐新, 柯晓康, 郭子建, 化学学报, **2002**, *60*(8), 1419.)
- 11 Liu, Y.; Song, Y.; Wang, H.; Zhang, H.-Y.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3687.
- 12 Liu, Y.; Song, Y.; Chen, Y.; Li, X.-Q.; Ding, F.; Zhong, R.-Q. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3685.
- 13 Jobe, D. J.; Verrall, R. E.; Paleu, R.; Reinsborough, V. C. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 3582.
- 14 Liu, Y.; Chen, Y.; Liu, S.-X.; Guan, X.-D.; Wada, T.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1657.

(A0406012 CHENG, B.; ZHENG, G. C.)