

磺化冠醚的分子键合与组装*

王慧娟 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 冠醚作为第一代大环主体分子,具有柔性的空腔,因其对金属离子、有机阳离子的络合作用而被广泛用于构筑超分子组装体。磺化冠醚是一种水溶性良好的阴离子型冠醚衍生物,相比于冠醚,它具有更多的键合位点,对金属离子、有机阳离子具有更强的键合和良好的选择性。本文从磺化冠醚的合成,对碱金属离子、镧系金属的络合,对有机阳离子客体的组装等方面介绍了磺化冠醚的研究进展。然后从热力学、晶体结构学的角度综合分析磺化冠醚键合与组装的模式及驱动力。最后讨论了磺化冠醚的分子键合与组装发展所面临的挑战,并对其应用前景进行了展望。

关键词 磺化冠醚 静电相互作用 π - π 堆积 预组织性

中图分类号: O621.2; O641.3; O642.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-281X(2020)11-1651-14

Molecular Binding and Assembly of Sulfonated Crown Ethers*

Hui-Juan Wang, Yu Liu**

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

Abstract Crown ethers, as the first generation macrocycle, with flexible cavity, are widely used to construct supramolecular assemblies, due to their complexation of metal ions and organic cations. Sulfonated crown ether is a kind of anionic crown ether derivative with good water solubility, compared with crown ether, it possess more binding sites, stronger binding ability and better guest selectivity with metal ions and organic cations. This review introduces the research progress of sulfonated crown ether from the synthesis of sulfonated crown ethers, the complexation of alkali metal ions, lanthanide metals, and the assembly of organic cationic guests. Then we comprehensively analyse the binding modes and driving forces of sulfonated crown ethers from the perspectives of thermodynamics and crystal structures. Finally, we discuss the opportunities and challenges of the development of molecular binding and assembly of sulfonated crown ethers, and prospected the application of sulfonated crown ethers.



刘育 南开大学教授,主要从事有机超分子化学的研究,1996年获国家杰出青年科学基金资助,2000年教育部“长江学者奖励计划”特聘教授,2006年和2011年分别两次任国家973重大研究计划项目首席科学家。获国家自然科学奖二等奖1项,省部级自然科学一等奖3项,宝钢优秀教师特等奖1项和国家“十一五”科技计划执行突出贡献奖。

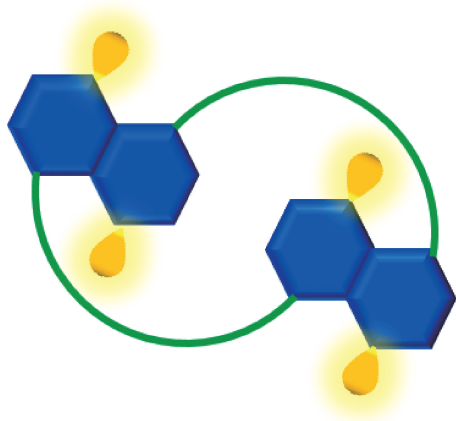
收稿:2020年3月31日,收修改稿:2020年4月22日,网络出版:2020年9月1日

*国家自然科学基金项目(No. 21772100,21432004,29672021)资助

The work was supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 21772100, 21432004, 29672021).

** Corresponding author e-mail:yuliu@nankai.edu.cn

Key words sulfonated crown ether; electrostatic interactions; π - π stacking interactions; preorganized character



Contents

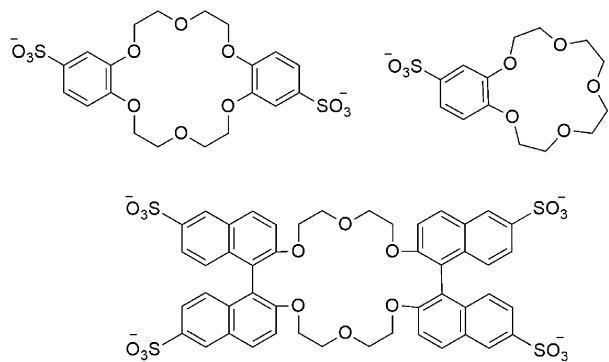
- 1 Introduction
- 2 The sulfonation method of crown ether
- 3 The binding and assembly of sulfonated crown ether to metal ions
- 4 The binding and assembly of sulfonated crown ether to organic cations
 - 4.1 The binding and assembly of bis-sulfonated crown ether to organic cations
 - 4.2 The binding and assembly of tetra-sulfonated bis (*m*-phenylene) crown ether to organic cations
 - 4.2.1 The binding and assembly of tetra-sulfonated dibenzo crown ether to organic cations
 - 4.2.2 The binding and assembly of tetra-sulfonated dinaphtho crown ether to organic cations
- 5 Conclusion

1 引言

冠醚作为第一代大环主体分子,自1967年被Pedersen发现以来,一直受到了化学家们的广泛关注^[1]。冠醚具有柔性的空腔,醚氧链单元赋予了其亲水亲脂的特性,冠醚主要通过两种方式络合客体分子:1)能够通过离子-偶极相互作用络合碱土金属、镧系金属;2)特异性识别有机阳离子,通过非共价相互作用(氢键、 π - π 堆积、静电相互作用等)与二级铵盐、吡啶盐和咪唑盐等形成复合物。作为最早使用的阳离子受体分子,冠醚被广泛用于构筑机械互锁分子、分子机器、轮烷、准轮烷、超分子聚合

物、金属离子传感器以及模拟生物过程^[2-7]。超分子化学基于非共价相互作用的特点为模拟生物系统提供了很好的策略。为了更好地模拟生物系统,化学家们更多地运用超分子组装的策略致力于构筑具有外部刺激响应性的更加灵敏的体系。这要求系统的组分具有良好的水溶性及生物相容性,但常见的大环主体中仅 α 、 β -环糊精和葫芦脲^[7]满足条件。其余的大环主体如冠醚、杯芳烃、柱芳烃等则水溶性较差或不溶于水。化学家通过修饰这些大环主体提高它们的水溶性,且将其应用于超分子组装体的构筑^[8]。众所周知,在水相中冠醚的组装早有报道,但键合能力比较弱。苯并-18-冠-6在有机相中对 K^+ 的键合常数高达 10^6 M,而在水相中则仅有 10^2 M⁻¹^[9]。化学家通过向冠醚的芳香环上引入水溶性基团,如羧酸基(-COOH)或磺酸基(-SO₃H)来改善冠醚的水溶性,这不仅提高了冠醚在水相中与客体的键合能力,也拓宽了冠醚的应用范围,为更好地将冠醚用于模拟生物系统提供了支持^[10]。

1972年,Pedersen报道了二苯并-18-冠-6的二磺酸合成,这是关于磺化冠醚最早的报道(图1)^[11]。随后,Cram和Shinkai又分别合成了二联萘并-22-冠-6的四磺酸钡盐和4'-磺酸钠苯并-15-冠-5^[12,13],他们合成了磺化冠醚或其用作中间产物。直到1987年,Bartsch等^[14]对几种苯并-16-冠-5的衍生物进行环磺化,发现它们在水中碱土金属离子的键合能力得到了大大改善,这是首次将磺化冠醚用于对碱金属离子的键合。随后,越来越多的磺化冠醚被用于对碱金属离子、镧系金属离子的键合,相比于未磺化的冠醚,它们在对金属离子的键合能力、离子选择性上都有了很大的提升。随着更大环的冠醚被磺化,化学家们开始将客体分子的选择转向有机阳离子。2008年,Nikitin等^[15]合成了带负电荷的二磺化二间苯并-34-冠-10和二羧酸化二间苯并-34-冠-10,与联吡啶阳离子构筑了准轮烷。2012年,我们课题组^[16]合成了四磺化二间苯并-26-冠-8,并研究了它与不同种类吡啶类客体阳离子的键合行为,这是首次将四磺化冠醚应用于键合有机阳离子客体。磺化冠醚与未磺化冠醚相比,带有负电荷且有多个键合位点,与有机阳离子的键合能力得到了大幅度提升,对于构筑模拟生物系统的体系奠定了理论基础。

图1 磺化冠醚的化学结构式^[11-13]Fig.1 Chemical structures of sulfonated crown ethers^[11-13]

2 冠醚的磺化方法

1972年, Pederson^[11]通过将二苯并-18-冠-6加入到硫酸、醋酸、乙酸酐的三氯甲烷溶液中,以水合物的形式得到了水溶性良好的二苯并-18-冠-6的二磺酸。1978年, Cram等^[12]将(*S,S*)-二联萘并-22-冠-6加入到25 mL浓硫酸中室温搅拌,反应22 h后,缓慢将反应液倒入125 mL冰水中搅拌。随后加氢氧化钡水合物中和,收集沉淀用热蒸馏水充分洗涤后收集滤液旋干得到二联萘并-22-冠-6的四磺酸钡盐的粗品,通过凝胶渗透色谱法分离出分析量的纯品。1985年,日本科学家 Shinkai等^[13]用浓硫酸、碳酸钙、碳酸钠依次处理得到了水溶性4'-磺酸钠苯并-15-冠-5,并将其用作中间产物。

1996年, Umetani等^[17]通过将1.2当量的浓硫酸缓慢加入到苯并-18-冠-6的乙腈溶液中,然后在80℃下搅拌30 min。反应结束后,旋干,加入1.2当量的氢氧化钠四甲铵的甲醇溶液,得到粗产品。过滤后,将滤渣在甲醇/乙酸乙酯中重结晶,以82%的收率得到磺化苯并-18-冠-6(SB18C6)。紧接着作者用同样的方法以较高的产率(>90%)合成了磺化苯并-12-冠-4(SB12C4)、磺化苯并-15-冠-5(SB15C5)、二磺化二苯并-18-冠-6(DSDB18C6)、二磺化二苯并-21-冠-7(DSDB21C7)和二磺化二苯并-24-冠-8(DSDB21C7)(图3)^[18]。

2008年, Nikitin等^[15]用纯氯磺酸处理对二苯并-34-冠-10得到了顺式和反式二磺酸化二苯并-34-冠-10的混合物,无法分离纯化,作者又进一步获得了它们的四丁基铵盐用于实验测试(图6)。

我们课题组做了一系列四磺化冠醚的相关工作,对冠醚的磺化反应做了大量探索。在合成四磺化二间苯-26-冠-8(TSBMP26C8)和四磺化二萘并-

32-冠-8(TSDN32C8)时,我们分别借鉴了 Umetani 和 Nikitin 的冠醚磺化方法^[15, 17]。当用浓硫酸作磺化剂时,都只能得到二磺化冠醚,且同时存在顺式和反式两种异构体^[19]。在二萘并-32-冠-8与浓硫酸的乙腈溶液加热回流后产生白色沉淀,经核磁验证是二磺化二萘并-32-冠-8的顺反异构体的混合物。作者分析可能是这两种冠醚的二磺化产物不溶于乙腈,导致无法继续进行磺化反应。作者采用纯氯磺酸作为磺化剂时,能够得到四磺化二间苯-26-冠-8(TSBMP26C8),但是磺化等副反应严重、产率低。接着作者又查阅了大量文献,借鉴了磺化杯[4]芳烃的磺化反应^[20],用温和的磺化反应首次实现了四磺化二间苯-26-冠-8(TSBMP26C8)的合成。在-5℃冰盐浴条件下,将10当量的氯磺酸溶于无水三氯甲烷中,再缓慢滴加到二间苯-26-冠-8的三氯甲烷溶液中。反应完成后,收集沉淀溶于水中,用四乙基氢氧化铵中和后,旋干并真空干燥,用乙腈/丙酮重结晶数次得白色易潮解固体。再溶于乙腈缓慢加入到数十当量高氯酸钠的乙腈溶液中,过滤并用乙腈、二氯甲烷洗涤沉淀,收集沉淀以72%的产率得到四磺化二间苯-26-冠-8(TSBMP26C8)的钠盐。有趣的是,磺化反应高度选择性地发生在间苯二酚的4,6-位,因为2,4,6-位同时被1,3-二烷氧基苯活化,5-位则是间位活化,2-位受两个烷氧基的位阻^[19]。接着作者又用同样的方法合成了四磺化二间苯-32-冠-10(TSBMP32C10)、四磺化二萘并-32-冠-8(TSDN32C8)和四磺化二萘并-38-冠-10(TSDN38C10)(图9),仅TSBMP32C10在重结晶时使用了不同的溶剂(丙酮/水)。同样,磺化反应在1,5-二萘酚冠醚上表现了高度选择性,磺酸根进入萘环的4,8-位。从晶体结构分析得知,萘环的4,8-位同时受到相邻苯环和对位烷氧基的活化,因而比2,6-位活性更高,是一个动力学促进的选择性磺化反应^[19]。

3 磺化冠醚对金属离子的键合

在亲脂性介质中冠醚的醚氧链形成带负电荷的亲水空腔,能够键合金属阳离子并影响冠醚的水溶性。但冠醚本身的水溶性差使得这种键合须在亲脂介质中进行,在水溶液中由于水分子对主客体之间相互作用的削弱导致键合能力非常弱。通过向冠醚中引入磺酸基团能够大大改善其水溶性,而且磺化冠醚中负电荷的存在使其与金属离子的键合能力增强。

磺化冠醚的合成早有报道,但作者仅仅是合成了磺化冠醚或将其作为中间产物,而没有用于对碱金属离子的络合。1987年,德克萨斯大学的 Bartsch 等^[14]首次将磺化冠醚应用于水相中碱金属离子的络合。他们通过用浓硫酸、醋酸、醋酸酐作为磺化试剂在三氯甲烷中处理冠醚,得到了对应的磺化冠醚(产率 82%~93%),且这些磺化冠醚都具有较好的水溶性(图 2)。磺酸化冠醚不易长期保存,将它们用碳酸钙、碳酸钠、碳酸钾处理得到相应的盐后比较稳定。供电子的基团可以增加芳环上氧原子的碱度进而提高了冠醚络合金属离子的能力。他们通过电位滴定测试了磺化前后冠醚与 Na^+ 、 K^+ 的络合常数, Na^+ 与 DS16C5 的络合常数比其磺化前体高 12 倍, Na^+ 与 DS16C5-Me 的络合常数比其磺化前体高 14 倍。这是由于静电相互作用增强了冠醚主体与金属离子的键合能力。这三种磺化冠醚与 Na^+ 的键合常数都比 K^+ 的键合常数要高,这是由冠醚环的大小决定的。对于 DS16C5、DS16C5-Me 和 DS16C5-Butyl 与 Na^+ 、 K^+ 的最大键合常数比 $K_a(\text{Na}^+)/K_a(\text{K}^+)$ 分别是 8、14 和 17,它们都对钠钾离子具有很好的选择性,这和未磺化的冠醚与碱金属离子的络合遵循同样的尺寸匹配原则。

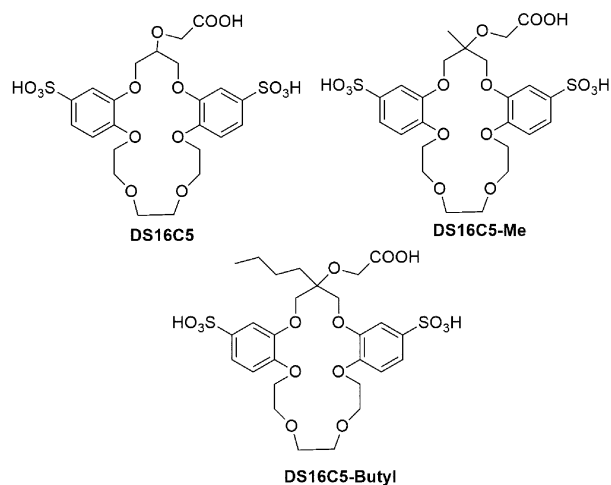


图 2 DS16C5、DS16C5-Me 和 DS16C5-Butyl 的化学结构式^[14]

Fig.2 Chemical structures of DS16C5, DS16C5-Me and DS16C5-Butyl^[14]

在水相中使用掩蔽剂可以更有效地选择性分离金属离子,大环冠醚具有与碱土和镧系金属离子络合的特性,可以和螯合剂结合用作离子选择性掩蔽剂,开发出具有更高选择性的溶剂萃取系统,但冠醚水溶性差的特点限制了其作为掩蔽剂的萃取效率。

Umetani 等^[17]合成了一系列水溶性的单磺化和二磺化冠醚的四甲铵盐,并用于碱金属离子和稀土金属离子萃取的尺寸选择性掩蔽剂。因为四甲铵离子半径为 2.15 \AA ^[21],远大于钡离子的直径(1.35 \AA)^[22],所以它与 SB18C6 的键合弱到可以忽略不计。在环己烷或苯中用螯合剂 4-苯甲酰基-3-甲基-1-甲基-1-苯基-5-吡唑啉酮 (HPMBP) 和三辛基膦氧化物 (TOPO) 协同萃取碱土金属时,通过向水相中加入 SB18C6 能使离子半径较大的碱土金属离子移到高 pH 的区域进而提高了分离度。使用双(2-乙基己基)磷酸 (D2EHPA) 将镧系金属萃取到三氯甲烷中时,加入 SB18C6 也产生了类似的效果,相较于 B18C6 而言,SB18C6 增强了对重镧系金属的分离。通过微量热实验得知,SB18C6 与 Mg、Ca 的络合常数比 B18C6 的要大很多,但对于 Sr 和 Ba 的络合常数则很相似^[17]。

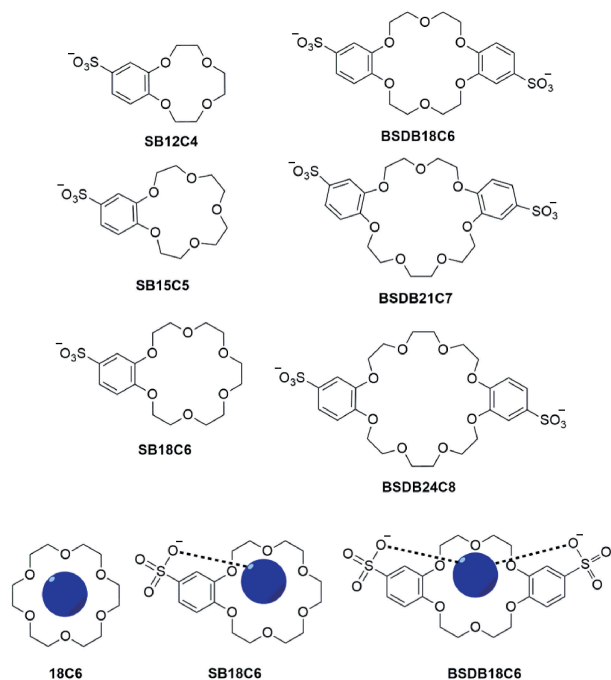


图 3 磺化冠醚的化学结构式及离子键合模式图^[17, 18, 23]

Fig.3 Chemical structures of sulfonated crown ethers and diagrams of ion binding pattern^[17, 18, 23]

进一步该作者又用同样的方法合成了磺化苯并-12-冠-4 (SB12C4)、磺化苯并-15-冠-5 (SB15C5)、磺化苯并-18-冠-6 (SB18C6)、二磺化二苯并-18-冠-6 (BSDB18C6)、二磺化二苯并-21-冠-7 (BSDB21C7) 和二磺化二苯并-24-冠-8 (BSDB24C8) (图 3)^[18, 23]。将磺化冠醚的应用扩展到了与二(2-乙基己基)磷酸 (D2EHPA) 协同萃取镧系元素,并进一步用溶剂萃

取法研究了它们与碱土金属离子及镧系金属离子在水中络合物的形成。他们合成的这几种磺化冠醚均可以与镧系金属离子形成络合物,且络合物的稳定性随磺酸基团的增加而增加(B18C6 < SB18C6 < BSDB18C6)。磺酸基与金属离子之间的静电相互作用有利于它们形成稳定的络合物。对于不同大小的冠醚环,它们与镧系金属络合物的稳定性按以下顺序变化:SB18C6 < SB15C5 < SB12C4, BSDB18C6 < BSDB21C7 < BSDB24C8。这表明空腔尺寸并不是影响磺化冠醚与镧系金属离子络合行为的重要因素。

Na^+ 和 K^+ 的荧光比率探针的开发对于低钠血症和高血压的筛查具有重要意义^[24], 而可使用的荧光比率探针往往存在有关溶解度、光谱变化和选择性的问题^[25]。考虑到冠醚能够选择性地络合碱金属离子, Heagy 等^[26] 将带有磺酸基团的 1,8-萘二甲酰脲修饰到 4-氨基苯并-15-冠-5(SNIB15C5) 和 4-氨基苯并-18-冠-6(SNIB18C6) 上(图 4)。这些带磺酸基团的冠醚衍生物具有双重荧光发射和比例吸收, 具有良好的水溶性, 并且对钠钾离子有较好的选择性。与已报道的探针相比, 这种磺化冠醚分子更小, 为进入细胞提供了可能。

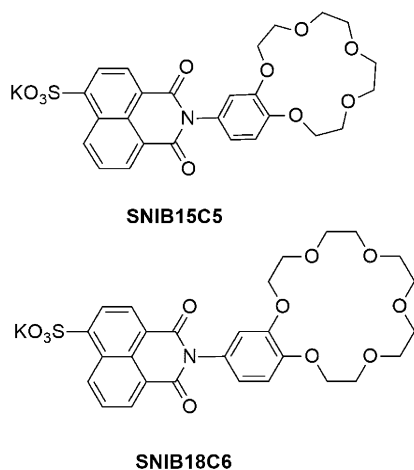


图 4 SNIB15C5 和 SNIB18C6 的化学结构式^[26]

Fig.4 Chemical structures of SNIB15C5 and SNIB18C6^[26]

冠醚表面活性剂几乎都是接有亲脂性长烷基链的非离子型的冠醚, 它们同时具有形成胶束和识别阳离子的能力。但它们的水溶性较差、温度效应明显, 这些限制了它们的应用。沈兴海、陈庆德等^[27] 将十二烷基酰基-二苯并-18-冠-6 溶解在无水二氯甲烷中, 用氯磺酸作为磺化剂得到十二烷基酰基-二苯并-18-冠-6 的磺酸钠盐或磺酸铵盐(图 5)。值得注

意的是磺化试剂必须使用氯磺酸, 浓硫酸会使十二烷基酰基丢失。这两种阴离子磺酸盐-冠醚表面活性剂在水、乙醇和二甲基亚砷中均具有良好的溶解性。它的铵盐在水中的溶解度低于 $5 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}$, 而其钠盐则可以达到 $2 \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}$, 且钠盐的水溶液随着温度升高未观察到浊点现象。通过荧光实验测得表面活性剂的临界胶束浓度(CMC)为 $8.5 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}$, 电导率测量结果表明, 表面活性剂的 CMC 约为 $7.8 \times 10^{-5} \text{ M}^{-1}$, 与荧光分析的结果相似。与未磺化的冠醚表面活性剂相比, 这两种磺化冠醚表面活性剂在水中溶解性好、对温度不敏感, 应用领域更广。

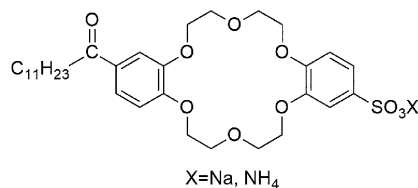


图 5 磺化冠醚表面活性剂的化学结构式^[27]

Fig. 5 Chemical structures of sulfonate-crown ether surfactants^[27]

4 磺化冠醚对有机阳离子的键合与组装

超分子化学被越来越多地应用于模拟生物系统并且得到了较好地发展, 对于设计超分子模拟生物体系来讲, 水溶性和高键合强度是两个至关重要的因素^[28, 29], 而目前传统的水溶性大环主体通常是刚性的和预组织性的, 这在生物体系中是不存在的。冠醚是一种柔性的大环主体, 基于冠醚和有机阳离子客体(二级铵盐、吡啶鎓等阳离子) 构筑的超分子体系被广泛应用于分子电梯、分子机器等领域^[30, 31]。大环冠醚的柔性不利于与吡啶类阳离子键合, 提高主体分子的预组织性有利于与吡啶阳离子的络合。高度水溶性的带负电荷的磺化冠醚, 可用于构筑依赖主客体之间静电相互作用协同 π - π 堆积作用的超分子体系, 为超分子互锁分子的构筑提供了新策略。Loeb 和 Tiburci 等^[32] 利用二磺化苯并冠醚与吡啶鎓类阳离子构筑了[2]准轮烷体系。我们课题组在此基础上合成了一系列四磺化冠醚, 并研究了它们与吡啶鎓类、稠芳环类阳离子客体键合的热力学数据与晶体学数据。下面我们根据磺化冠醚分类介绍它们对阳离子客体的键合与组装行为。

4.1 二磺化冠醚对吡啶类阳离子的键合与组装

4,4'-联吡啶鎓(又叫除草剂百草枯分子) 是重要的 π -电子受体, 在电子器件、有机光电子材料等

方面都有广泛的应用。冠醚类大环分子是一类重要的4,4'-联吡啶鎓的受体分子^[19]。冠醚的芳香基团与4,4'-联吡啶鎓形成 π -给受体相互作用,冠醚上的氧原子与4,4'-联吡啶鎓的氢原子之间形成弱氢键作用。但由于互补性原理的制约,只有芳香结构为间苯二酚、对苯二酚和萘二酚的冠醚才能对4,4'-联吡啶鎓有中等强度的键合作用,键合常数通常在 $10^2 \sim 10^3 \text{ M}^{-1}$ 数量级。

Loeb 和 Tiburci 等^[32]通过将二苯并-24-冠-8 的乙腈溶液与稍微过量的硫酸加热 16 h 得到二磺化二苯并-24-冠-8(DSDB24C8),进一步用四甲基氢氧化铵的甲醇溶液处理磺酸冠醚并得到它的铵盐,然后在甲醇中重结晶得到反式的 DSDB24C8。用反式的磺化冠醚与几种带正电的 1,2-双吡啶鎓乙烷轴构筑了一系列基于协同离子-离子静电相互作用的互插型分子(图 6)。在甲醇:水:二甲基亚砜 = 5:4:1 的溶剂中,与电中性的二苯并 24 冠 8 相比,二磺化二苯并 24 冠 8 (DSDB24C8) 与客体分子 4-BPE²⁺、3-BPE²⁺ 和 BVE²⁺ 的键合常数大约增加了 5 倍,与 PBVE⁴⁺ 的键合常数增加了近 50 倍(表 1)。

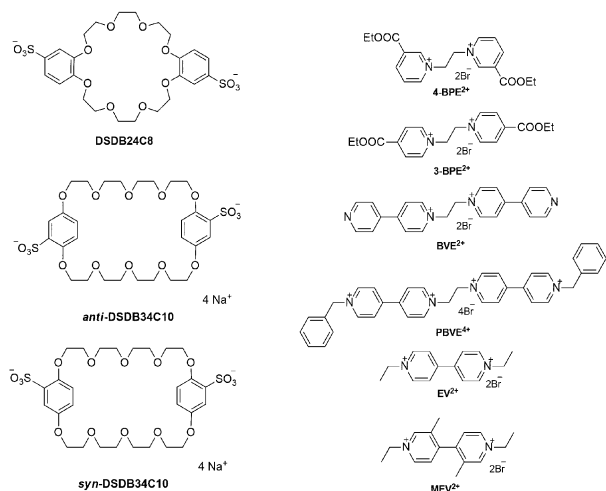


图 6 二磺化冠醚和吡啶阳离子的化学结构式^[15, 32]

Fig.6 Chemical structures of bis-sulfonated crown ethers and pyridine cations^[15, 32]

这是由于主客体间静电相互作用的影响, PBVE⁴⁺ 带有四个正电荷,离子-离子相互作用更强,大大增加库仑引力,吡啶鎓基团和磺酸基团的距离更近。在固体状态下,发现电中性的 4-BPE²⁺ ⊂ DSDB24C8 和 3-BPE²⁺ ⊂ DSDB24C8 的 X 射线结构的几何结构和带正电荷的 4-BPE²⁺ ⊂ DB24C8 的几何结构非常相似。冠醚呈 S 形构象,双吡啶乙烷轴

表 1 在不同溶剂中形成 [2] 准轮烷的键合常数 $K_a/10^3 \text{ M}^{-1}$ 对比^[32]

Table 1 A comparison of association constants $K_a/10^3 \text{ M}^{-1}$ for the formation of [2] pseudorotaxanes in various solvents at 298 K^[32]

	CD ₃ CN ^[b]	CD ₃ OD ^[c]	CD ₃ OD ^[c]	CD ₃ OD/D ₂ O/ (CD ₃) ₂ SO ^[d]
DB24C8				
4-BPE ²⁺	1.9	5.4	[e]	0.1
3-BPE ²⁺	4.7	12.9	[e]	0.7
BVE ²⁺	0.9	2.2	[e]	0.1
PBVE ⁴⁺	1.0	[e]	[e]	0.2
DSDB24C8				
4-BPE ²⁺	[e]	>100	0.2	0.5
3-BPE ²⁺	[e]	>100	0.3	3.7
BVE ²⁺	[e]	>100	0.1	0.5
PBVE ⁴⁺	[e]	>100	2.3	7.7

[a] Determined by the single-point method utilizing the equation $K_a = [\text{pseudorotaxane}]/[\text{axle}]^2$ and using equal initial concentrations of axle and wheel ($2.0 \times 10^{-3} \text{ M}$) and the integral values of the NCH₂ resonances (¹H NMR spectroscopy) for complexed and uncomplexed axles. Errors are estimated to be 10% or less. [b] Values in CD₃CN are for BF₄⁻ salts. [c] Axles are employed as Br⁻ salts. [d] A mixture of 50% CD₃OD, 40% D₂O. [e] One or more components are insoluble in this solvent.

的长轴与冠醚近乎平行,该轴的乙烷轴呈现阶梯状反构象(图 7)。这种排列方式有利于芳环之间的 π - π 堆积作用,而且能够增强静电相互作用。作者

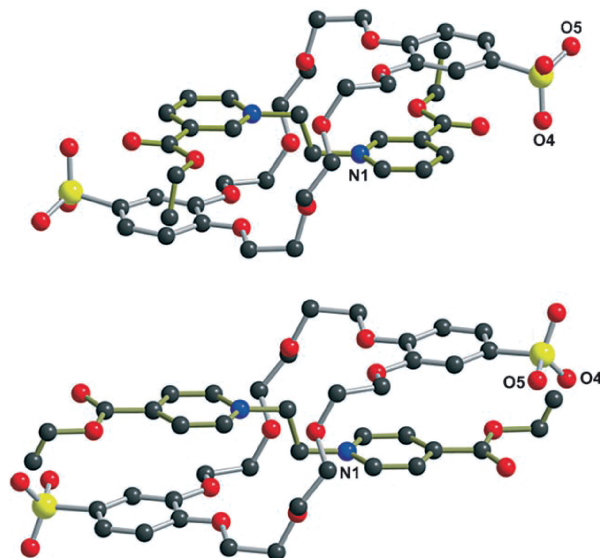


图 7 4-BPE²⁺ ⊂ DSDB24C8 (下) 和 3-BPE²⁺ ⊂ DSDB24C8 (上) 的球棍模型图。S 黄色, O 红色, N 蓝色, 轴 = 金色键, 轮 = 银色键; 氢原子省略^[32]

Fig.7 Ball-and-stick representations of the X-ray structures of [4-BPE²⁺ ⊂ DSDB24C8] (bottom) and [3-BPE²⁺ ⊂ DSDB24C8] (top). S yellow, O red, N blue, C black, axle = gold bonds, wheel = silver bonds; hydrogen atoms omitted for clarity^[32]

通过核磁氢谱、量热滴定实验、单晶结构数据均证明了二磺化冠醚与亚乙基吡啶鎓阳离子客体之间有强烈的 π - π 堆积作用、静电作用和弱的氢键作用,在甲醇溶液中,它们的键合常数均大于 10^5 M^{-1} 。这种方法可以成功地拓展应用于涉及中性冠醚轮与阳离子轴的互锁系统中。

2008年,爱尔兰都柏林大学的 Nikitin 等^[15]研究了带磺酸根或羧酸根阴离子的双亚苯基-38-冠-10主体分子和紫精类客体分子的键合行为,并得到了两种水溶性冠醚与吡啶鎓客体分子形成的准二轮烷的单晶(图8)。在晶体状态下,紫精类阳离子穿入带负电的阴离子冠醚,形成电中性的[2]准轮烷,它们的键合模式、二面角与对应的非水溶性的准二轮烷基本相似^[33, 34]。在溶液中磺化双亚苯基-38-冠-10与紫精类阳离子的键合常数比未磺化的冠醚高4~5个数量级,达 10^7 M^{-1} 。主要是因为阴离子冠醚与客体阳离子之间还存在较强的静电相互作用。在考虑冠醚上侧链基团时发现,冠醚与紫精类阳离子的键合常数降低的顺序为: $\text{SO}_3^- > \text{COO}^- > \text{COOEt} > \text{H}$ 。在[2]准轮烷中,紫精部分与带负电的冠醚之间的静电相互作用会导致紫精还原电位产生450 mV的负移,这个发现对纳米分子电子器件的设计有重要的参考价值。

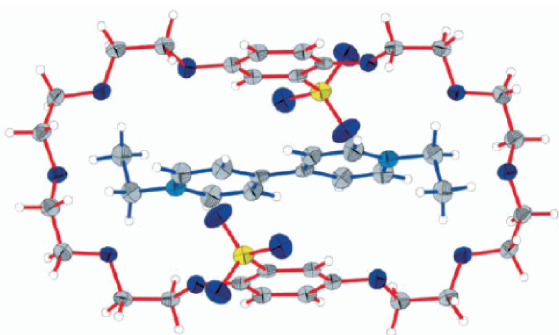


图8 [2]准轮烷($\text{EV}^{2+} \subset \text{DSDB34C10}$)的X-衍射单晶结构^[15]

Fig.8 X-ray crystal structure of [2] pseudorotaxane salt ($\text{EV}^{2+} \subset \text{DSDB34C10}$)^[15]

4.2 四磺化冠醚对阳离子的键合与组装

水溶性磺化冠醚与阳离子客体之间的强键合主要依赖于主客体之间的 π - π 堆积作用和静电相互作用。受到以上工作的启发,我们课题组通过在冠醚环上引入更多磺酸基或增加主体客体上的芳环数量这两种策略来增强水溶性冠醚主体与有机阳离子客体之间的键合作用。为了开发更多水溶性冠醚体

系,我们课题组合成了一系列四磺化冠醚(图9),并分别研究了它们与吡啶类阳离子、均芳环(苯、萘)四甲酰亚胺、稠三环染料分子和大 π 型阳离子等客体分子的键合行为(图10和图12)。下面我们根据不同的大环来详细介绍四磺化冠醚与不同阳离子客体之间的键合与组装行为。

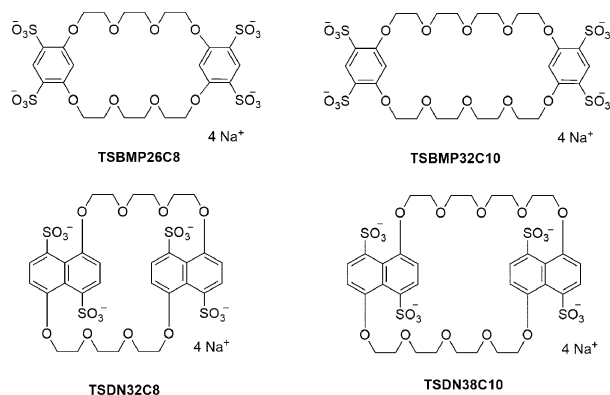


图9 四磺化冠醚的化学结构式^[19]

Fig.9 Chemical structures of tetra-sulfonated crown ethers^[19]

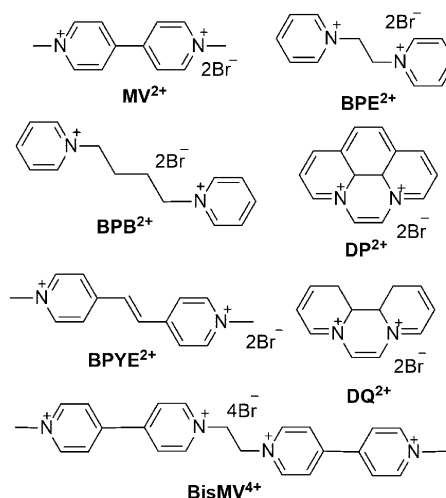


图10 吡啶阳离子的化学结构式^[19]

Fig.10 Chemical structures of pyridine cations^[19]

4.2.1 四磺化二间苯冠醚对阳离子客体的键合与组装

在单磺化和二磺化冠醚合成的基础上,我们课题组进一步改进合成方法并首次合成了四磺化二间苯-26-冠-8(图11)^[16]。我们通过将氯磺酸与双(间亚苯基)-26-冠-8(BMP26C8)反应之后,用氢氧化四乙铵溶液中和得到四乙铵盐,随后在乙腈中离子交换得到了四磺化二间苯-26-冠-8(TSBMP26C8)的钠盐,在水中溶解度高达100 mM(85.6 mg/mL)。通

过晶体学分析和微量热滴定研究了 TSBMP26C8 与甲基紫精(MV^{2+})和 1,2-双(吡啶)乙烷(BPE^{2+})的键合与组装行为。通过核磁滴定实验分析出在水中 MV^{2+} 和 BPE^{2+} 与 TSBMP26C8 的化学计量比为 1:1, 键合常数分别为 $1.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ 和 $5.8 \times 10^2 \text{ M}^{-1}$ (表 2)。作者又通过气相扩散法获得了配合物 $MV^{2+} \subset TSBMP26C8$ 和 $BPE^{2+} \subset TSBMP26C8$ 的单晶, 表明在固体状态下每种配合物由一个主体和两个客体分子组成。在复合物 $MV^{2+} \subset TSBMP26C8$ 中, 一个客体分子直接垂直插入冠醚空腔中形成 [2] 准轮烷, 另一个客体分子则作为抗衡离子嵌入晶格中。晶体结构数据进一步表明了磺化冠醚的间苯二酚与 MV^{2+} 的吡啶之间存在 π - π 堆积作用, 吡啶的氮原子与磺酸盐基团的氧原子之间有强的离子-离子静电相互作用。而特别地是复合物 $BPE^{2+} \subset TSBMP26C8$ 表现出完全不同的组装行为, 尽管四磺化冠醚空腔仍保持圆形, 但并没有包封客体分子。而是四个磺酸盐单元被两个 BPE^{2+} 离子包围, 形成紧密堆积的静电复合物。BMP26C8 在有机溶剂中可以与 MV^{2+} 形成超分子复合物^[35, 36], 而实验表明 BMP26C8 与 BPE^{2+} 在乙腈中没有相互作用。 MV^{2+} 的刚性结构使得电子自旋离域, 这种 π 共轭使更加缺电子, 正电荷的分散不利于静电相互作用, 导致更强的 π - π 堆积相互作用。而 BPE^{2+} 的柔性结构使分子内 N 原子之间距离更近, 强的正电荷更利于与磺酸根之间的静电引力。与 BPE^{2+} 相比, MV^{2+} 具有更好的尺寸匹配性。作者又通过微量热滴定法 (ITC) 研究了在水中 TSBMP26C8 的分子识别和热力学过程。TSBMP26C8 与 MV^{2+} 的结合过程以热力学有利的方

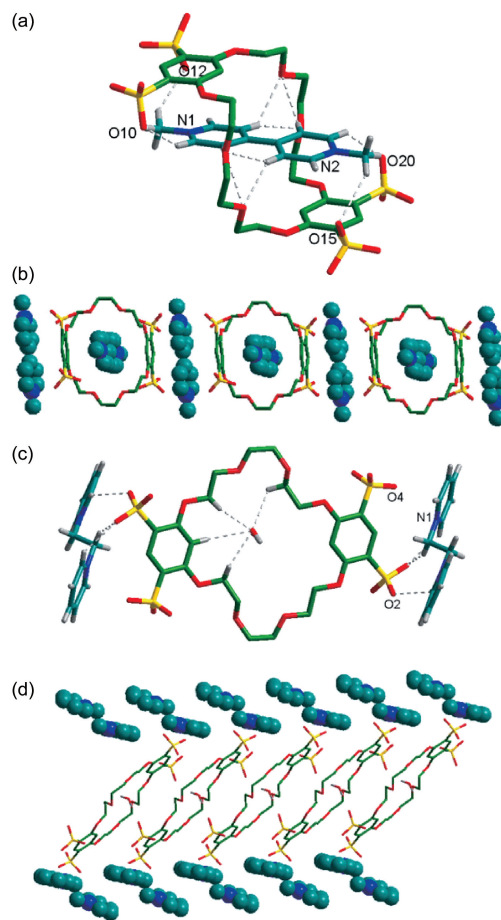


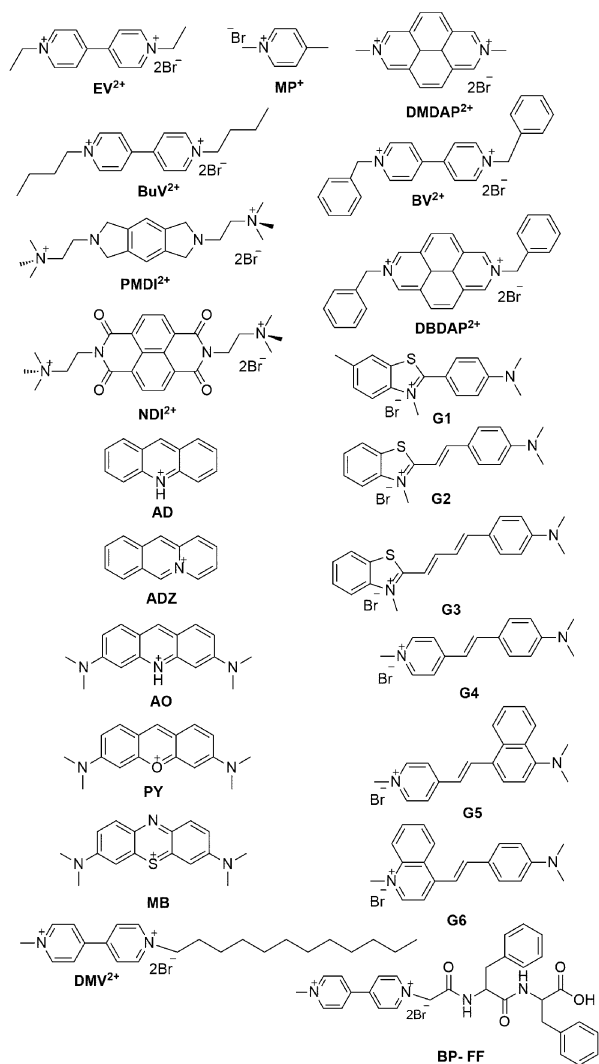
图 11 [2] 准轮烷 $MV^{2+} \subset TSBMP26C8$ 的 (a) 晶体结构及 (b) 堆积模式图, [2] 准轮烷 $BPE^{2+} \subset TSBMP26C8$ 的 (c) 晶体结构及 (d) 堆积模式图^[16]

Fig. 11 (a) Crystal structure and (b) the packing representation of [2] pseudorotaxane $MV^{2+} \subset TSBMP26C8$, (c) Crystal structure and (d) the packing representation of [2] pseudorotaxane $BPE^{2+} \subset TSBMP26C8$ ^[16]

表 2 TSBMP26C8 或 TSBMP32C10 与有机阳离子客体在水中 1:1 形成络合物的键合常数 (K_a/M^{-1}) 及焓 ($\Delta H/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 熵 ($T\Delta S/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 变化^[16, 19]

Table 2 Complex associate constants (K_a/M^{-1}), enthalpy ($\Delta H/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) and entropy changes ($T\Delta S/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) for 1:1 inclusion complexation of TSBMP26C8 or TSBMP32C10 with organic cationic guests in water at 25 °C^[16, 19]

Host	Guest	$K_a(\text{M}^{-1})$	$D\Delta G^\circ$	$\Delta H^\circ(\text{kJ/mol})$	$T\Delta S^\circ(\text{kJ/mol})$
TSBMP26C8	MV^{2+}	$(1.83 \pm 0.01) \times 10^3$	-18.62 ± 0.01	-10.18 ± 0.08	7.80 ± 0.07
	BPE^{2+}	$(3.44 \pm 0.13) \times 10^2$	-14.47 ± 0.09	-3.03 ± 0.03	11.46 ± 0.14
	BPB^{2+}	$(2.65 \pm 0.15) \times 10^2$	-13.82 ± 0.14	-4.26 ± 0.22	9.55 ± 0.36
	DQ^{2+}	$(1.63 \pm 0.02) \times 10^3$		-5.85 ± 0.03	12.48 ± 0.06
	DP^{2+}	$(4.62 \pm 0.08) \times 10^3$		-10.19 ± 0.08	10.73 ± 0.12
	$BPYE^{2+}$	$(6.52 \pm 0.09) \times 10^3$		-24.89 ± 0.05	-3.12 ± 0.08
	$BisMV^{2+}$	$(4.08 \pm 0.06) \times 10^5$		-11.53 ± 0.01	-20.49 ± 0.19
TSBMP32C10	MV^{2+}	$(4.36 \pm 0.04) \times 10^3$		-26.43 ± 0.09	-5.66 ± 0.12
	BPE^{2+}	$(1.02 \pm 0.00) \times 10^3$		-8.02 ± 0.01	9.17 ± 0.00
	BPB^{2+}	$(1.59 \pm 0.13) \times 10^3$		-11.90 ± 0.95	6.36 ± 1.16
	DQ^{2+}	$(3.55 \pm 0.12) \times 10^3$		-16.69 ± 0.37	3.57 ± 0.45
	DP^{2+}	$(2.89 \pm 0.01) \times 10^4$		-32.58 ± 0.32	-7.11 ± 0.31
	$BPYE^{2+}$	$(1.04 \pm 0.01) \times 10^4$		-34.12 ± 0.09	-11.19 ± 0.08

图 12 阳离子客体的化学结构式^[19, 46, 48, 49]Fig.12 Chemical structures of cationic guests^[19, 46, 48, 49]

式进行,具有负焓和正熵变化。而 TSBMP26C8 与 BPE²⁺ 的络合则是熵驱动的,伴随着很小的焓变。为了进一步研究 TSBMP26C8 与客体分子的键合模式,作者又合成了参比分子 1,4-双(吡啶)丁烷(BPB²⁺)。在 BPB²⁺ 与 TSBMP26C8 络合后,和实验组 BPE²⁺ ⊂ TSBMP26C8 的化学位移变化趋势相同,热力学行为也相似,均为有利的熵驱动过程。总体来讲,客体分子中的间隔基可以影响 TSBMP26C8 与双吡啶鎓阳离子的键合方式。

紧接着我们课题组又用相似的方法合成了新型的四磺化二(间苯)并-32-冠-10(TSBMP32C10)^[19],并系统研究了四磺化冠醚与阳离子客体的键合过程中的焓熵补偿效应。通过微量热滴定法测得了两种四磺化冠醚与阳离子客体的键合常数,总的趋势是(BPE²⁺、MV²⁺、DQ²⁺)组的键合常数小于(BPB²⁺、

BPYE²⁺、DP²⁺)组,这与它们的分子尺寸大小也一致。更大分子尺寸的缺电子双阳离子客体能有更多机会与富电子的四磺化冠醚之间形成非共价作用力,通过键合过程中的焓变也证实了这一点。三组客体与主体的键合常数随着客体的 π -共轭程度((BPE, BPB) < (DQ, MV) < (DP, BPYE)) 的增加而增加,并且同组客体与相同主体分子之间的键合常数也相近,说明 π -共轭在磺化冠醚与双阳离子的键合中起到了重要作用。通过观察可以发现棒状分子 PQ 和 BPYE 比非棒状分子 DQ 和 DP 表现出更高的键合焓,对于主体 TSBMP26C8 尤为明显。这是因为棒状分子更利于穿入冠醚空腔而形成非静电型复合物,TSBMP26C8 空腔小,非棒状分子无法穿入空腔而表现出熵驱动为主。我们又对热力学数据进行分析研究了两种水溶性冠醚键合过程中的焓熵补偿热力学关系,发现 TSBMP26C8 与 TSBMP32C10 与双阳离子之间作用的焓熵补偿关系非常相似,且制约着它们之间的键合强度。作为对比,作者还得到了带有四个正电荷的 1,2-二(*N'*-甲基-4,4'-联吡啶基)乙烷(BisMV⁴⁺)与 TSBMP26C8 复合物的晶体结构,发现客体分子没有穿过冠醚空腔,而是在环外形成静电复合物,同时也存在 π - π 堆积作用和氢键作用。它们的键合过程是熵驱动的且不在焓熵补偿曲线上,这种强静电相互作用克服了焓熵补偿关系的限制,键合常数大于 10^5 M^{-1} 。

4.2.2 四磺化二萘并冠醚对阳离子客体的键合与组装

将传统冠醚改进为水溶性和高键合能力的主体分子对构建模拟生物系统的超分子体系至关重要。我们课题组将二萘并 32-冠-8 和二萘并 38-冠-10 转化为水溶性的四磺化二萘并 32-冠-8(TSDN32C8)和四磺化二萘并 38-冠-10(TSDN38C10),并通过微量热滴定、晶体结构解析、核磁和紫外实验研究了它们在水中与三种联吡啶鎓客体分子的键合行为^[37]。TSDN32C8 与这些联吡啶客体分子与 TSDN32C8 的键合常数高达 10^7 M^{-1} ,比与 DN32C8 的键合常数高达两个数量级。冠醚空腔越小越有利于吡啶基团和萘之间的 π - π 堆积。联吡啶鎓客体分子上的烷基链长度不能明显改变它们与 TSDN38C10 的键合常数。热力学数据表明两种四磺化冠醚与联吡啶客体分子的键合具有绝对的焓驱动性,并且伴随着少量的熵增。很幸运,作者共得到了三种复合物的晶体(MV²⁺ ⊂ TSDN32C8, MV²⁺ ⊂ TSDN38C10 和 EV²⁺ ⊂ TSDN38C10),这三种复合物均由一个主体和两个

客体分子组成(图 13)。一个客体分子夹在扭曲的萘环之间,另一个在晶格中充当客体分子。复合物 $MV^{2+} \subset TSDN32C8$ 中萘环和联吡啶的距离小于复合物 $MV^{2+} \subset TSDN38C10$,更有利于供受体之间的 π - π 堆积作用。另外三种复合物中的磺酸盐基团的空间排列方式也不同,在 $MV^{2+} \subset TSDN38C10$ 和 $EV^{2+} \subset TSDN38C10$ 中,四个磺酸盐基团均采用顺式构象与联吡啶相互作用,而 $MV^{2+} \subset TSDN38C10$ 和 $EV^{2+} \subset TSDN38C10$ 中的磺酸盐基团因为分子间电荷排斥而呈反式排列,这种电荷斥力使得 TSDN32C8 的空腔有更好的预组织性,也是其键合强度大的重要原因。

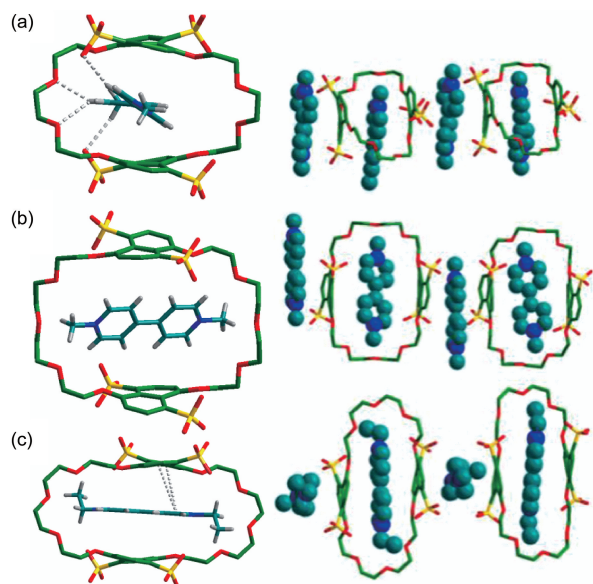


图 13 复合物 (a) $MV^{2+} \subset TSDN32C8$, (b) $MV^{2+} \subset TSDN38C10$ 和 (c) $EV^{2+} \subset TSDN38C10$ 的晶体结构及堆积模式图^[37]

Fig.13 Crystal structures and packing representation for the complexation of (a) $MV^{2+} \subset TSDN32C8$, (b) $MV^{2+} \subset TSDN38C10$ and (c) $EV^{2+} \subset TSDN38C10$ ^[37]

氧化还原辅酶 NAD^+ 及其还原形式 $NADH$ 在生物系统中起着至关重要的作用。 NAD^+ 中的烟酰胺基团也是吡啶鎓衍生物,通过核磁和微量热实验发现仅 TSDN32C8 可以选择性识别 NAD^+ , 键合常数为 $2.21 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, 并且伴随着焓增和静电斥力导致不利的熵变。而 TSDN32C8 与 TSDN38C10 与不带电荷的 $NADH$ 相互作用非常弱。四磺化冠醚良好的水溶性、强键合能力和冠醚柔性结构使其适于构筑模拟生物系统的模型。

通过对四磺化冠醚与一系列吡啶类阳离子客体的键合行为研究,发现四磺化冠醚可以被认为

是带负电荷的富电子空腔,能与带正电荷的 π -缺电子的客体在水中发生键合作用。 π -缺电子的均苯四甲酰二亚胺 (PMDI) 和均萘四甲酰二亚胺 (NDI) 衍生物能与多种富电子的超分子大环主体形成络合物,被广泛用作薄膜、折叠体和机械互锁复合物的构筑^[38~42]。我们课题组报道了四磺化二萘并冠醚与两种带有正电荷的非吡啶类客体分子均苯四甲酰二亚胺 ($PMDI^{2+}$) 和均萘四甲酰二亚胺 (NDI^{2+}) 形成稳定的复合物,拓展了水溶性冠醚的应用范围^[43]。

我们获得了复合物 $PMDI^{2+} \subset TSDN38C10$ 和 $NDI^{2+} \subset TSDN38C10$ 的晶体结构(图 14),复合物 $PMDI^{2+} \subset TSDN38C10$ 是由一个主体分子和两个客体分子组成,其中一个客体分子轴向插入冠醚环中与 TSDN38C10 形成 [2] 准轮烷,另一个客体分子在晶格中作为抗衡离子。而复合物 $NDI^{2+} \subset TSDN38C10$ 则是主客体 1:1 形成 [2] 准轮烷,并伴随着两个 Na^+ 作为抗衡离子。钠离子位于醚氧链和羰基之间,与一个磺酸根氧原子、两个乙二醇氧原子、一个水分子和一个 NDI^{2+} 的羰基氧原子形成五配位结构。在晶体结构中没有弱氢键的存在,有很强的 π - π 堆积作用。又通过热力学研究发现,这两种磺化冠醚与两种非吡啶阳离子的键合常数在 $10^4 \sim 10^6 \text{ M}^{-1}$ 范围内。主客体分子之间的选择性键合均

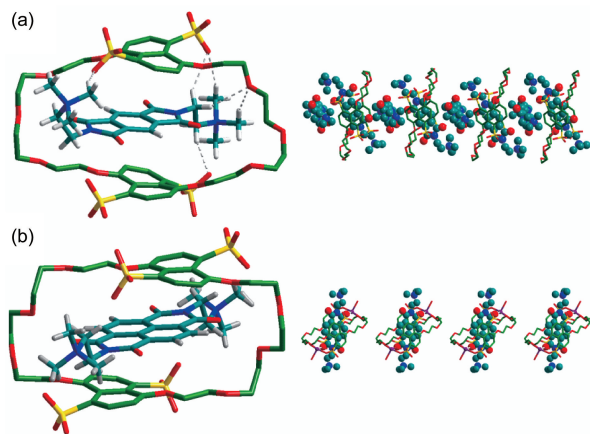


图 14 [2] 准轮烷 (a) $PMDI^{2+} \subset TSDN38C10$ 和 (b) $NDI^{2+} \subset TSDN38C10$ 的晶体结构及堆积模式图,左:单晶结构,右:堆积结构。溶剂分子和部分氢原子已省略^[43]

Fig.14 Crystal structures and packing representation of [2] pseudorotaxane (a) $PMDI^{2+} \subset TSDN38C10$ and (b) $NDI^{2+} \subset TSDN38C10$. Left: single unit; right: packing structure. Solvent molecules and partial hydrogen atoms are omitted for clarity^[43]

符合尺寸匹配原则。从热力学角度看,尺寸匹配的复合物能够产生较高的焓效应。进而作者又利用主客体的选择性设计了四组分的自分类体系,通过核磁氢谱、高分辨质谱实验均表明它们的混合物中主要有 $\text{NDI}^{2+} \subset \text{TSDN38C10}$ 和 $\text{EV}^{2+} \subset \text{TSDN32C8}$ 两种复合物存在,形成了高效的自分类体系。这项工作有利于我们深入了解磺化冠醚的结构,也加快了水性介质中基于冠醚的分子装置的开发。

超分子荧光探针和荧光开关是基于荧光染料与大环主体的键合行为往往伴随着荧光变化的原理设计的。稠三环染料因为不同的结构能够发射多种颜色的荧光,且与吡啶鎓比,它的尺寸与 TSDN32C8 的空腔更为匹配。基于此,我们课题组研究了四磺化二萘并-32-冠-8 (TSDN32C8) 与五种稠三环染料分子(图 12)的键合作用,发现它们表现出差异显著的光谱行为(表 3)^[19]。作为富电子的大环主体分子, TSDN32C8 对这些稠三环染料分子的荧光具有很强的猝灭作用。另一方面, TSDN32C8 又具有疏水的

空腔,它的疏水作用可以降低水分子的猝灭,诱导稠三环染料分子的电荷分布,综合这些因素主体分子对吡啶橙(AO)的键合能诱导荧光上升并蓝移。而派洛宁(PY)和亚甲基蓝(MB)与 TSDN32C8 络合后,荧光强度降低并伴随红移,紫外吸收也降低。没有二甲氨基的苯并喹啉(ADZ)和吡啶盐(AD)在与 TSDN32C8 键合后,紫外吸收降低,荧光完全猝灭。五种染料分子与 TSDN32C8 键合时,冠醚的芳环和氧原子会通过 PET 作用猝灭荧光。AO、PY 和 MB 三种染料分子存在两种不同正电荷的共振态,在与磺化冠醚键合时能够使正电荷向染料分子芳环上的杂原子转移,使荧光得到一定的恢复。而 AD 和 ADZ 不存在这一特征。通过荧光滴定实验测定了 TSDN32C8 与五种稠三环染料分子的键合常数(表 4),它们的键合常数很相近都是 10^6 M^{-1} ,比 *N*-甲基-4-甲基吡啶鎓的键合常数高一个数量级,这也论证了稠三环染料分子与 TSDN32C8 有更好的尺寸匹配和互补性。

表 3 TSDN32C8 或 TSDN38C10 与有机阳离子客体在水中 1:1 形成络合物的键合常数 (K_a/M^{-1}) 及焓 ($\Delta H/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 和熵 ($T\Delta S/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 变化^[19, 37, 43, 44, 46]

Table 3 Complex associate constants (K_a/M^{-1}), enthalpy ($\Delta H/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) and entropy changes ($T\Delta S/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) for 1:1 inclusion complexation of TSDN32C8 or TSDN38C10 with organic cationic guests in Water at 25 °C^[19, 37, 43, 44, 46]

Host	Guest	$K_a (\text{M}^{-1})$	$D-\Delta G^\circ$	$-\Delta H^\circ (\text{kJ/mol})$	$T\Delta S^\circ (\text{kJ/mol})$
TSDN32C8	MV ²⁺	$(4.04 \pm 0.35) \times 10^7$	43.40 ± 0.22	38.93 ± 0.27	4.47 ± 0.05
	EV ²⁺	$(5.25 \pm 0.58) \times 10^7$	44.04 ± 0.28	41.54 ± 0.54	2.50 ± 0.26
	BuV ²⁺	$(4.66 \pm 0.48) \times 10^7$	43.75 ± 0.26	43.92 ± 1.05	-0.17 ± 0.79
	MP ²⁺	$(1.13 \pm 0.06) \times 10^5$	28.84 ± 0.04	29.23 ± 0.23	-0.39 ± 0.35
	PMDI ²⁺	$(5.82 \pm 0.05) \times 10^5$	32.90 ± 0.02	24.85 ± 0.01	8.05 ± 0.03
	NDI ²⁺	$(9.81 \pm 0.08) \times 10^5$	34.18 ± 0.02	23.17 ± 0.03	11.01 ± 0.08
	G1	$(2.82 \pm 0.21) \times 10^6$	36.81 ± 0.18	35.47 ± 0.05	1.34 ± 0.23
	G2	$(4.94 \pm 0.29) \times 10^6$	38.20 ± 0.14	33.38 ± 0.04	4.82 ± 0.18
	G3	4.32×10^6	37.85	41.39	-3.54
	G4	$(8.09 \pm 0.09) \times 10^5$	33.72 ± 0.03	39.37 ± 0.37	-5.65 ± 0.39
	G5	$(1.64 \pm 0.08) \times 10^6$	35.47 ± 0.12	40.54 ± 0.07	-5.08 ± 0.20
G6	$(1.82 \pm 0.13) \times 10^6$	35.52 ± 0.02	41.42 ± 0.42	-5.89 ± 0.40	
TSDN38C10	MV ²⁺	$(3.25 \pm 0.04) \times 10^5$	31.46 ± 0.03	30.13 ± 0.24	1.33 ± 0.21
	EV ²⁺	$(1.85 \pm 0.04) \times 10^5$	30.06 ± 0.05	27.20 ± 0.01	2.86 ± 0.07
	BuV ²⁺	$(1.88 \pm 0.02) \times 10^5$	30.10 ± 0.03	27.27 ± 0.01	2.83 ± 0.02
	MP ²⁺	$(4.42 \pm 0.26) \times 10^2$	15.03 ± 0.69	14.71 ± 1.29	0.38 ± 1.43
	PMDI ²⁺	$(8.08 \pm 0.30) \times 10^4$	27.99 ± 0.09	20.59 ± 0.15	7.40 ± 0.24
	NDI ²⁺	$(2.33 \pm 0.03) \times 10^6$	36.32 ± 0.03	36.31 ± 0.04	0.01 ± 0.01
	BV ²⁺	$(7.12 \pm 0.01) \times 10^5$	33.37 ± 0.00	30.99 ± 0.07	2.54 ± 0.07
	DP ²⁺	$(2.49 \pm 0.00) \times 10^6$	36.47 ± 0.00	29.80 ± 0.06	6.84 ± 0.06
	DMDAP ²⁺	$(1.12 \pm 0.03) \times 10^8$	45.89 ± 0.06	47.84 ± 0.12	-1.96 ± 0.18
	DBDAP ²⁺	$(2.25 \pm 0.03) \times 10^7$	41.93 ± 0.04	40.06 ± 0.06	1.87 ± 0.10

表 4 五种荧光染料与四磺化二萘并-32-冠-8 键合的荧光光谱的参数^[19]

Dyes	K_a (M^{-1})	λ_{ex}	I	λ_{em}	Φ	λ_{em} (complex)	$\Phi_{complex}$
AO	1.8×10^6	450	↑	527	0.139	541	0.186
PY	1.7×10^6	530	↓	566	0.303	572	0.330
MB	1.8×10^6	610	↓	693	0.032	695	0.033
AD	1.4×10^6	400	Quench	476	0.284	476	0.374
ADZ ⁺	1.0×10^6	390	Quench	404	0.429	404	0.346

我们课题组设计合成了四种不同分子结构的大芳环季铵盐客体分子 1,10-菲咯啉 (DP^{2+})、 N,N' -二苄基 4,4'-联吡啶 (BV^{2+})、 N,N' -二甲基-2,7-二氮杂芘二溴盐 ($DMDAP^{2+}$) 和 N,N' -二苄基-2,7-二氮杂吡二溴盐 ($DBDAP^{2+}$) (图 12), 并研究了它们与水溶性四磺化-二(1,5-萘二酚)-38-冠-10 主体的键合行为和热力学起源, 并进一步探究了多组分体系的选择性识别^[44]。微量热滴定实验表明, TSDN38C10 与 $DMDAP^{2+}$ 的键合能力最强, 其键合常数达到了 $10^8 M^{-1}$ (表 3), 而且具有很高的客体选择性 ($K_a(DMDAP^{2+} \subset TSDN38C10)/K_a(MV^{2+} \subset TSDN38C10) = 345$)。TSDN38C10 与客体分子的键合常数随 π 共轭的增大而急剧增加, 这表明在磺化冠醚与大 π 客体分子的键合中, π - π 堆积作用是主要的驱动力。为了更深入的研究固态下主客体的键合行为, 作者通过慢蒸气扩散法制备了复合物 $DP^{2+} \subset TSDN38C10$ 和 $DMDAP^{2+} \subset TSDN38C10$ 的晶体 (图 15)。这两种复合物均是由一个主体分子与两个客体分子形成, 一个客体分子包封在冠醚空腔内, 另一个客体分子在外部作为抗衡离子。与 DP^{2+} 相比 $DMDAP^{2+}$ 平面与萘的距离更近, 供受体之间的 π - π 堆积作用更强, 而 DP^{2+} 的低 π -共轭的菲咯啉平面则不能充分占据冠醚空腔。此外, 作者进一步构筑了 $MV^{2+} \cdot DMDAP^{2+} \subset TSDN38C10$ 的三元组装体。在固态下, 冠醚可以完全包结 $DMDAP^{2+}$, 而 MV^{2+} 则作为抗衡离子。在溶液中, MV^{2+} 与萘环作用减弱而游离出来。

自然界中存在许多受体-配体键合的生命过程, 但都是大分子量的配体受体, 不利于研究。因此, 基于分子间非共价作用的超分子组装体为模拟生物微观环境提供了简便可行的策略。TSDN32C8 具有某些生物大分子的三维疏水“口袋”的基本结构特征, 因此使用这种水溶性冠醚有望用于模拟生物系统的识别过程。基于前期的工作, 我们课题组用 TSDN32C8 对大量阳离子染料进行筛选, 发现硫黄素 T (ThT, G1) 被 TSDN32C8 包结之后荧光增强。硫黄素 T 能选择性地识别和染色淀粉样纤维

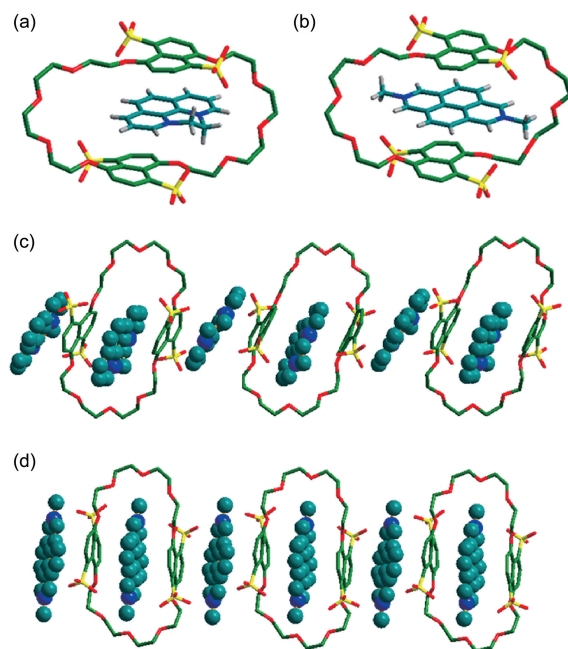


图 15 (a) $DP^{2+} \subset TSDN38C10$ -和 (b) $DMDAP^{2+} \subset TSDN38C10$ -晶体结构图; (c) $DP^{2+} \subset TSDN38C10$ 和 (d) $DMDAP^{2+} \subset TSDN38C10$ 的堆积模式图 (溶剂分子和部分氢原子已省略)^[44]

Fig.15 Crystal structures of (a) $DP^{2+} \subset TSDN38C10$ and (b) $DMDAP^{2+} \subset TSDN38C10$, and packing representation of (c) $DP^{2+} \subset TSDN38C10$ and (d) $DMDAP^{2+} \subset TSDN38C10$. Please note that the solvent molecules and partial hydrogen atoms are omitted for clarity^[44]

(Amyloid β), 有黄金标准之称^[45]。基于此, 作者又进一步合成了一系列 D- π -A 型的苯噻唑阳离子染料分子 (图 12), 研究了 TSDN32C8 与这些染料分子的键合与组装行为^[46]。通过 ROESY 图谱和氢谱发现, 客体分子被主体的两个萘紧紧夹住形成三明治式复合物。通过荧光光谱发现, 这 6 种客体在被主体包结之后荧光都显著增强, 说明 TSDN32C8 具有较好的预组织性能够控制客体分子的光物理学性质。通过荧光滴定和微量热滴定实验均测得它们的键合常数都在 $10^6 M^{-1}$ 级别 (表 3), 接近抗体-抗原的键合能力 ($10^7 \sim 10^9 M^{-1}$)^[47]。作者又通过量子化学

计算表明 TSDN32C8 包结客体分子可以阻止其单双键在单线激发态下的自由旋转,从而增强荧光。这项工作有助于我们对生物系统中受体-配体相互作用的分子水平的理解。

磺化冠醚被广泛用在水中络合有机阳离子,但很少用于构筑多组分的超分子纳米结构。2014 年,我们课题组利用磺化冠醚与紫精极强的键合能力,设计合成了两亲性的 1-甲基-1'-十二烷基-4,4'-联吡啶(DMV²⁺) (图 12)^[48]。DMV²⁺ 与 TSDN32C8 络合形成[2]准轮烷,作为超两亲性复合物,自组装形成相互交织的纳米棒(图 16)。作者又引入 α -环糊精,实验表明三者形成了[3]准轮烷,但并不影响 DMV²⁺ 与 TSDN32C8 之间的相互作用。由于疏水的烷基链被 α -环糊精包结,导致纳米棒解离,[3]准轮烷则表现为完全水溶。作者又引入竞争性客体羧酸偶氮苯,使得纳米棒重建,而且纳米棒的形成、解离和重建可以通过紫外/可见光可逆调控。这一工作将具有极优水溶性的四磺化冠醚用于水溶液中光控四元组装体的构筑,为设计光控智能材料提供了新的视角。

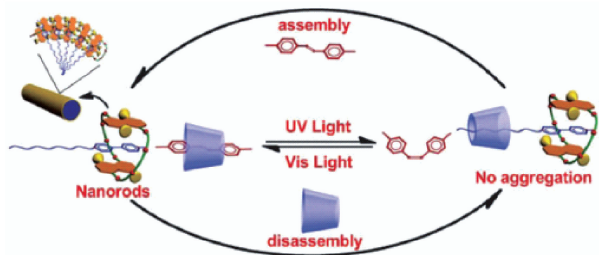


图 16 基于光响应的准轮烷的组装与解组装^[48]

Fig. 16 Self-assembly/disassembly based on the photoresponsive interconversion of pseudorotaxanes^[48]

紫精类衍生物作为缺电子芳环分子被广泛用于电化学和光化学领域。我们课题组已经报道了很多水溶性四磺化 1,5-二萘并-32-冠-8 (TSDN32C8) 与紫精类客体分子形成的稳定复合物。苯丙氨酸二肽含有氨基和羧基双官能团分子,它的衍生物被广泛用于构筑各种形貌的组装体系。我们合成了紫精修饰的苯丙氨酸二肽客体分子(MV-FF),并研究了不同大环主体分子在水溶液中与它的络合作用及形貌(图 17)^[49]。其中 TSDN32C8 与 MV-FF 形成 1:1 键合的稳定复合物,缺电子的紫精芳环插入到主体的萘环之间。单独的 MV-FF 自组装形成规整的纳米纤维,在被 TSDN32C8 包结之后形成方形的纳米片组装体。

MV-FF 本身是手性分子,在圆二色光谱上有信号,当被 TSDN32C8 包结之后,除了原有信号外在主体紫外吸收波长区域内出现了激子耦合峰。这拓宽了水溶性磺化冠醚的应用,为构筑手性传递和形貌调控的超分子体系奠定了基础。

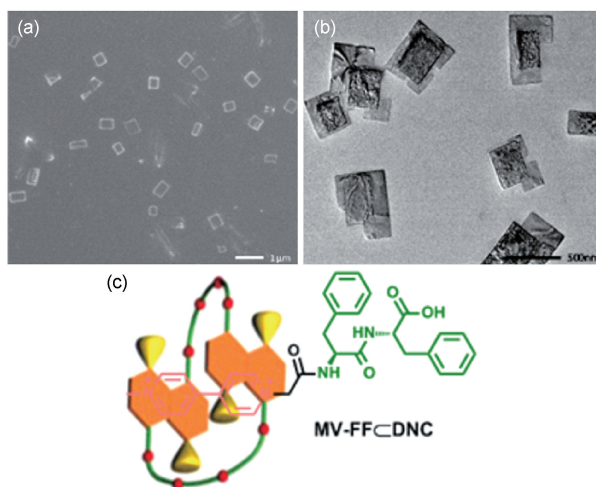


图 17 复合物 MV-FF@TSDN32C8 的 SEM (a)、TEM 图 (b) 及示意图 (c)^[49]

Fig.17 The SEM (a), TEM (b) images and diagram (c) of the complex MV-FF@TSDN32C8^[49]

5 结论

综上所述,自 1972 年以来越来越多种类的磺化冠醚被合成出来,由最初的仅合成或作为中间产物,到探索磺化冠醚与碱土金属、镧系金属的络合并用作金属萃取掩蔽剂、表面活性剂和荧光探针。随着尺寸更大的磺化冠醚的成功制备,化学家们又将客体分子的范围延伸到联吡啶类阳离子,并基于此构筑了水溶性和高键合常数的准轮烷,为柔性冠醚用于模拟生物系统奠定了基础。基于磺化冠醚与客体分子之间的作用力主要依赖于 π - π 堆积作用和静电相互作用,具有更多负电荷和不同芳环的四磺化冠醚被合成出来,拓宽了磺化冠醚的客体分子的范围。

相比于其他大环的水溶性衍生物,磺化冠醚的应用还处于发展阶段,磺化位点的不确定性、制备困难等因素极大地限制的磺化冠醚的发展。但我们可以看到磺化冠醚相较于未磺化冠醚,一方面很好地继承了冠醚能与金属离子、有机阳离子键合及柔性结构的特点,另一方面又具有水溶性好、强键合力和易于形成高质量的单晶等优点。我们有理由相信磺化冠醚的应用潜力不可限量。

参考文献

- [1] Pedersen C J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89(26): 7017.
- [2] Huang S L, Hor T S A, Jin G X, *Coord. Chem. Rev.*, 2017, 333: 1.
- [3] Wang H J, Zhang H Y, Wu H, Dai X Y, Li P Y, Liu Y. *Chem. Commun.*, 2019, 55: 4499.
- [4] Fu H G, Zhang H Y, Zhang H Y, Liu Y. *Chem. Commun.*, 2019, 55: 13462.
- [5] Li X, Deng Y, Lai J, Zhao G, Dong S. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, 142: 5371.
- [6] Wang L, Cheng L, Li G, Liu K, Zhang Z, Li P, Dong S, Yu W, Huang F, Yan X. *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, 142: 2051.
- [7] Fu H G, Chen Y, Liu Y. *ACS Appl. Mater Interfaces.*, 2019, 11: 16117.
- [8] Chen Y, Huang F, Li Z T, Liu Y. *Sci China Chem.*, 2018, 61: 979.
- [9] 刘育(Liu Y), 尤长城(You C C), 张衡益(Zhang H Y). *超分子化学—合成受体的分子识别与组装(Supramolecular Chemistry-Molecular Recognition and Assembly of Synthetic Receptors)*. 天津:南开大学出版社(Tianjin: Nankai University Press), 2001. 624.
- [10] 王慧娟(Wang H J). *南开大学硕士论文(Master's Dissertation of Nankai University)*, 2019.
- [11] Pederson C J. US3687978, 1972.
- [12] Cram D J, Helgeson R C, Peacock S C, Kaplan L J, Domeier L A, Moreau P, Koga K, Mayer J M, Chao Y, Siegel M G, Hoffman D H, Sogah G D. *J. Org. Chem.*, 1978, 43:1930.
- [13] Shinkai S, Minami T, Araragi Y, Manabe O. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, 1985, 2: 503.
- [14] Pugia M J, Desai D H, Bartsch R A. *J. Org. Chem.*, 1987, 52: 4389.
- [15] Lestini E, Nikitin K, Muller-Bunz H, Fitzmaurice D. *Chem. Eur. J.*, 2008, 14: 1095.
- [16] Chen L, Zhang Y M, Liu Y. *J. Phys. Chem. B*, 2012, 116: 9500.
- [17] Sasaki T, Umetani S, Le Q T H, Matsui M, Tsurubou S. *Analyst.*, 1996, 121:1051.
- [18] Sasaki T, Umetani S, Matsui M, Tsurubou S, Kimura T, Yoshida Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1998, 71: 371.
- [19] 陈岭(Chen L). *南开大学博士论文(Doctoral Dissertation of Nankai University)*, 2019.
- [20] Morzherin Y, Rudkevich D M, Verboom W, Reinhoudt D N. *J. Org. Chem.*, 1993, 58: 7602.
- [21] Jenkins H D B, Thakur K P. *J. Chem. Educ.*, 1979, 56: 576.
- [22] Shannon R D. *Acta Crystallogr.*, 1976, 32: 751.
- [23] Umetani S, Sasaki T, Le Q T H, Matsui M, Tsurubou S, Kimura T, Yoshida Z. *Analytical Sciences.*, 1997, 13: 123.
- [24] Minta A, Tsien R Y. *J. Biol. Chem.*, 1989, 264: 19449.
- [25] He H, Mortellaro A M, Leiner P J M, Fraatz J R, Tusa K. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125: 1468.
- [26] Nandhikonda P, Begaye M P, Heagy M D. *Tetrahedron Letters*, 2009, 50: 2459.
- [27] Zhou J, Liang H L, Chen Q D, Shen X H. *Chinese Chemical Letters*, 2013, 24(12):1137.
- [28] Oshovsky G V, Reinhoudt D N, Verboom W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2007, 46: 2366.
- [29] Florea M, Nau W M. *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8: 1033.
- [30] Badjic J D, Balzani V, Credi A, Silvi S, Stoddart J F. *Science*, 2004, 303: 1845.
- [31] Badjic J D, Ronconi C M, Stoddart J F, Balzani V, Silvi S, Credi A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128: 1489.
- [32] Hoffart D J, Tiburcio J, Torre A, Knight L K, Loeb S J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47: 97.
- [33] Altobello S, Nikitin K, Stolarczyk J, Lestini E, Fitzmaurice D. *Chem. Eur. J.*, 2007, 14:1107.
- [34] Ashton P R, Ballardini R, Balzani V, Bělohradský M, Gandolfi M T, Philp D, Rrodi L, Raymo F M, Reddington M V, Spencer N, Stoddart J F, Venturi M, Williams D J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 4931.
- [35] Huang F, Gibson H W, Bryant W S, Nagvekar D S, Froncze F R. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125: 9367.
- [36] Zhang M, Luo Y, Zheng B, Xia B, Huang F. *J. Org. Chem.*, 2010: 5543.
- [37] Chen L, Zhang H Y, Liu Y. *J. Org. Chem.*, 2012, 77: 9766.
- [38] Vignon S A, Jarrosson T, Iijima T, Tseng H R, Sander J K M, Stoddart J F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 9884.
- [39] Han T, Chen C F. *J. Org. Chem.*, 2007, 72: 7287.
- [40] Bhosale S V, Jani C H, Langford S J. *Chem. Soc. Rev.*, 2008, 37: 331.
- [41] Mullen K M, Davis J D, Beer P D. *New J. Chem.*, 2009, 33: 769.
- [42] Jacquot de R, H P, Iehl J, Bruns C J, McGrier P L, Frasconi M, Sarjeant A A, Stoddart J F. *Org. Lett.*, 2012, 14: 5188.
- [43] Chen L, Zhang Y M, Wang L H, Liu Y. *J. Org. Chem.*, 2013, 78: 5357.
- [44] Zhang Y M, Wang Z, Chen L, Song H B, Liu Y. *J. Phys. Chem. B*, 2014, 118: 2433.
- [45] 张旭杰(Wang H J). *南开大学硕士论文(Master's Dissertation of Nankai University)*, 2016.
- [46] Zhang Y M, Zhang X J, Xu X F, Fu X N, Hou H B, Liu Y. *J. Phys. Chem. B*, 2016, 120: 3932.
- [47] Houk K N, Leach A G, Kim S P, Zhang X. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42: 4872.
- [48] Wang J, Zhang H Y, Zhang X J, Song Z H, Zhao X J, Liu Y. *Chem. Commun.*, 2015, 51: 7329.
- [49] Zhang W, Zhang Y M, Li S H, Cui Y L, Yu J, Liu Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55: 11452.