

葫芦状有机金属配位笼的合成及其对两种药物分子的选择性结合

黄秀清* 张琦

(四川大学化学学院 成都 610065)

摘要 自1998年第一个设计并合成的Pd₂L₄型配位笼分子被报道以来, Pd₂L₄型笼被不断深入研究, 目前已广泛应用到催化、药物传递、分子识别等领域. 本工作介绍了一个葫芦状Pd₂L₄型有机金属配位笼(C1)的合成, 且经核磁共振氢谱(¹H NMR)和高分辨质谱(HR-MS)表征, 并用¹H NMR研究了C1与两种药物分子磺胺胍(G1)和顺铂(G2)的主客体化学行为. ¹H NMR结果显示C1的两个不同空腔内能够选择性分别结合G1和G2. 无论G1和G2是同时加入还是分步加入, 都能得到相同的主客体复合物. 这一实验结果为后续的靶向给药相关研究奠定了基础, 为联合用药提供了新思路.

关键词 双空腔笼; 磺胺胍; 顺铂; 主客体化学; 选择性结合

A Gourd-shaped Organometallic Coordination Cage: Synthesis and Selective Binding of Two Drug Molecules

Huang, Xiuqing* Zhang, Qi

(College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610065)

Abstract The Pd₂L₄ type coordination cage has been extensively studied and widely applied in catalysis, drug delivery, molecular recognition and other research fields since the seminal report in 1998. In this work, a gourd-shaped Pd₂L₄ type coordination cage (C1) was synthesized and characterized by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H NMR) and high resolution mass spectrum (HR-MS). The host-guest chemistry of C1 was studied by ¹H NMR with two drug molecules, sulfaguanidine (G1) and cisplatin (G2). ¹H NMR results show that G1 and G2 can be selectively combined in two different cavities of C1. The same host-guest complex could be obtained, whether G1 and G2 were added at the same time or in a stepwise fashion. This work laid a foundation for drug delivery and provided a new inspiration for concomitant drugs.

Keywords double cavity cage; sulfaguanidine; cisplatin; host-guest chemistry; selective bonding

1 引言

自然界中无数重要的生物过程中都利用了自组装的结构, 受此启发, 超分子化学家们开发了大量超分子自组装结构^[1]. 自McMorran和Steel^[2]于1998年报道了第一个设计、合成Pd₂L₄型配位笼分子后(L为对二苯酚链接的双吡啶配体), 化学家们合成了各式各样的Pd₂L₄型笼(L为不同链接片段构建的双吡啶配体), 目前已经广泛应用在催化^[3]、药物传递^[4]、分子识别^[5]、气体吸附^[6]等领域. 为了进一步增加Pd₂L₄型金属配位笼的多样性, 除了运用低对称性的配体构建低对称性金属笼^[7]、构建杂金属笼^[8]、构建杂配体笼^[9]外, 近年来超分子化学家们逐渐开始对多空腔金属配位笼展开研究. Clever课题组^[10]报道了在添加氯离子或溴离子后, 由双空腔笼转化形成拓扑互穿的二聚体, 该结构的五个隔离内腔都可以结合氯离子或溴离子. Yoshizawa课题组^[11]合成了一个花生状双空腔笼, 实现了两个C₆₀分子的逐步封装. Fujita等^[12]使用线性聚吡啶基配体组装后得到一系列多空腔纳米管结构. Chand课题组^[13]报道了由横

向或线性连接构建的多空腔金属配位笼. Crowley课题组^[14]在2017年报道了双空腔Pd₃L₄笼, 研究发现客体与主体2:1结合, 同时还报道了腔体化学环境不完全一致的三空腔金属配位笼. 2022年该课题组^[15]开发了异双金属双空腔笼, 并实现了两种不同客体的选择性结合. Lewis^[16]通过不对称配体设计的策略来构建结构复杂的金属配位笼, 完成了由两个不相等的、不对称的配体构成的双空腔笼的构建. 目前报道的双空腔笼内环境以及腔体尺寸基本相近, 而关于两空腔内环境差异较大或者尺寸不同的双空腔笼却很少有报道, 因此本工作将介绍一个由钯和不同长度的链接片段联结的三吡啶配体组装而成的葫芦状配位笼C1(图1), 并探究了C1是否能够选择性结合抗菌药物分子磺胺胍和抗癌药物分子顺铂.

2 结果与讨论

2.1 双空腔笼C1的合成与表征

配体L¹由2,6-二溴吡啶、3,5-二溴吡啶、2,6-二溴苯胺为起始原料经Suzuki偶联和Sonogashira偶联获得,

* E-mail: huangxiuqing@stu.scu.edu.cn

Received December 27, 2022; published March 1, 2023.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

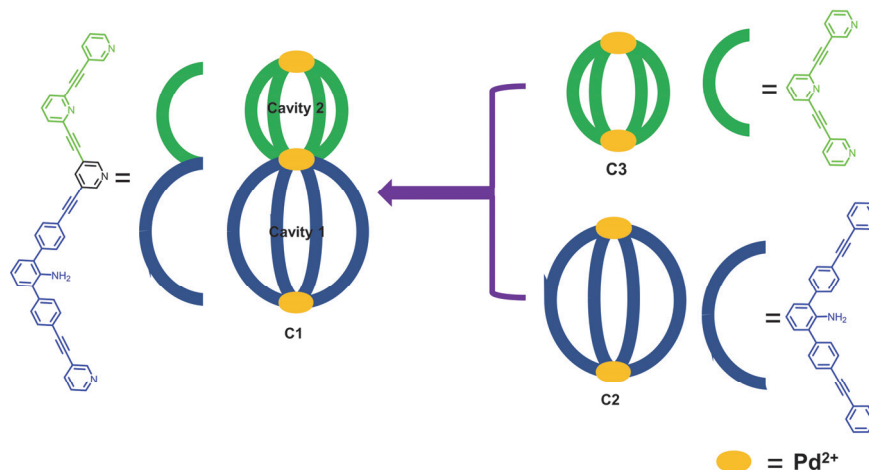
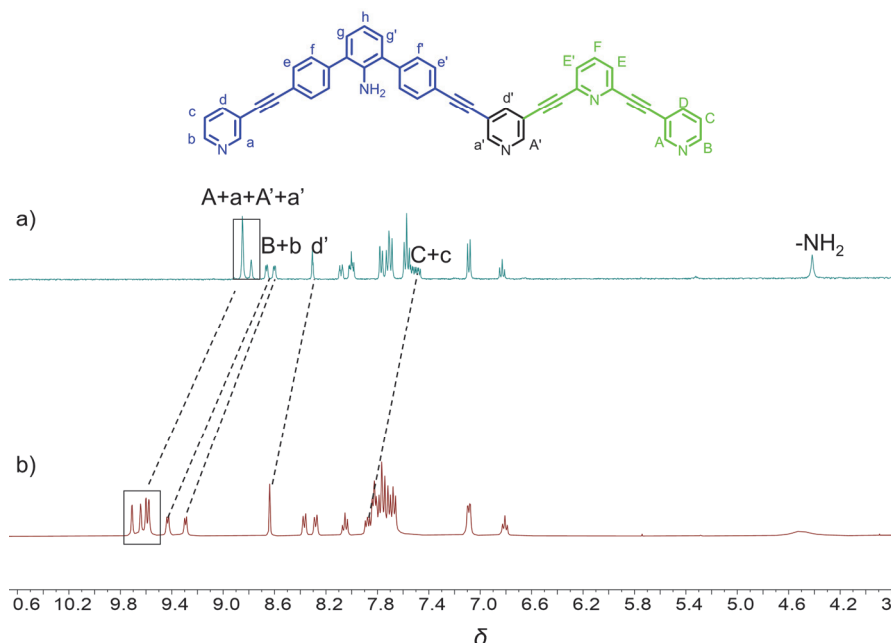


图1 C1、C2和C3的结构示意图

Figure 1 Structures of C1, C2 and C3

并经过核磁共振氢谱(^1H NMR)、核磁共振碳谱(^{13}C NMR)及高分辨质谱(HR-MS)确证,但由于配体中两个吡啶环上质子所处化学环境类似,无法将 ^1H NMR、 ^{13}C NMR谱图中的信号一一归属.将4.0 equiv.配体 L^1 和3.0 equiv. $\text{Pd}(\text{MeCN})_4\text{X}_2$ ($\text{X} = \text{BF}_4$, OTf)溶于二甲基亚砜(DMSO)并在70 °C加热过夜后得到目标化合物C1. ^1H NMR谱图显示质子信号尖锐且规整,表明形成了单一物种(图2b).与配体 L^1 的 ^1H NMR谱图(图2a)对比发现,空腔内部吡啶N邻位的质子(a, a', A', A)信号明显向低场位移($\Delta\delta \approx -0.80$),文献已知结构C3中对应质子信号向低场位移($\Delta\delta = -0.70$);空腔外部吡啶N邻位的质子(B, b)明显向低场位移($\Delta\delta \approx -0.70$),C3中对应质子信号向低场位移($\Delta\delta = -0.74$);吡啶环上其他质子略微向低场

位移($\Delta\delta \approx -0.30$),C3中对应质子信号向低场位移($\Delta\delta \approx -0.30$);氨基质子信号宽化,这表明吡啶和二价钯之间形成了配位键.扩散排序核磁共振氢谱(^1H DOSY)显示, L^1 扩散系数为 $1.74 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (见支持信息,图S27),C1扩散系数为 $7.08 \times 10^{-11} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (图3),进一步证明新物种的形成.为了进一步确证目标化合物的形成,运用了HR-MS进行表征,在HR-MS图中观察到 $[\text{M}-3\text{BArF}]^{3+}$ 、 $[\text{M}-4\text{BArF}]^{4+}$ 、 $[\text{M}-6\text{BArF}]^{6+}$ 的信号(图4),证实了目标化合物C1的形成.实验过程中发现 $\text{Pd}_3\text{L}^1_4\text{X}_6$ ($\text{X} = \text{BF}_4$, OTf)在乙腈中溶解度极低,无法开展后续的主客体实验,因此考虑将反离子三氟甲磺酸根(OTf^-)交换成四(3,5-二(三氟甲基)苯基)硼酸根(BArF^-)以改善其溶解性^[17].

图2 配体 L^1 (a)和化合物C1 (b)的局部核磁共振氢谱图(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)Figure 2 Partial ^1H NMR spectra (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) of (a) L^1 and (b) C1

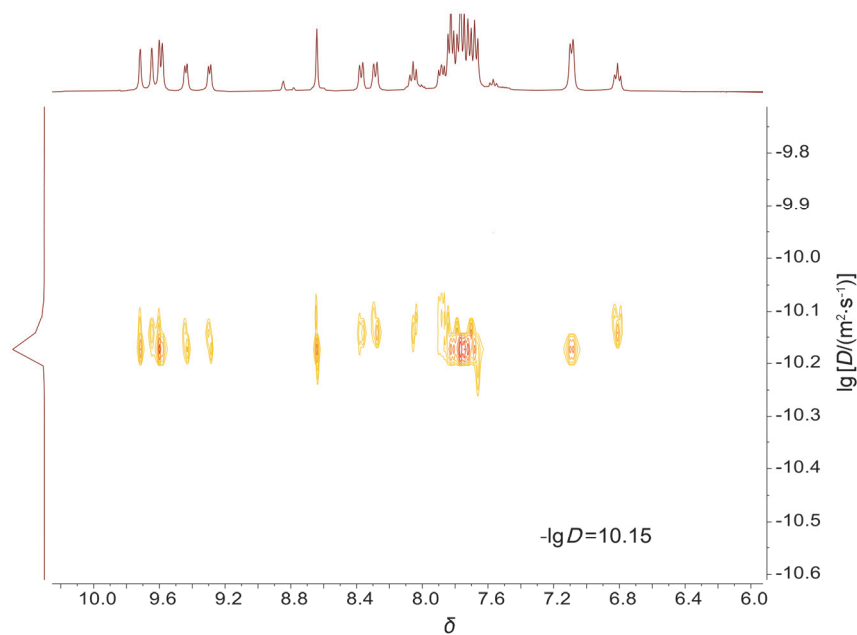


图3 化合物 **C1** 的 ^1H DOSY 谱图(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)
Figure 3 ^1H DOSY spectrum of **C1** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

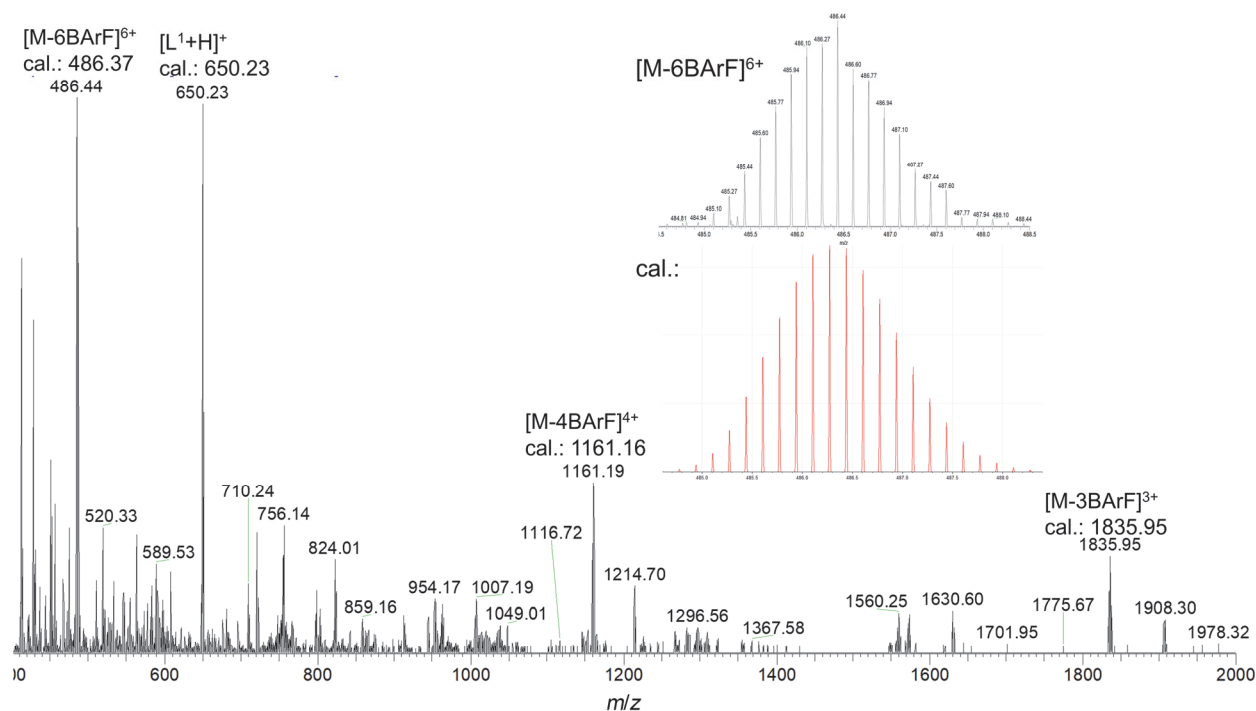


图4 化合物 **C1** 的 HR-MS 图
Figure 4 HR-MS of **C1**

2.2 **C2** 主客体化学研究

磺胺类药是20世纪30年代发现的能有效防治全身性细菌性感染的第一类化疗药物,是人工合成的广谱抗菌药^[18]. 磺胺类化合物结构中包含多个氢键受体和氢键供体,理论上可以通过氢键作用与 Pd_2L_4 型金属配位笼结合,但目前未见文献报道. 由于 **C1** 的合成比较复杂,

我们首先合成了结构较为简单的 **C2**, 是空腔 **1** 的类似物,并初步探索了 **C2** 与磺胺胍之间的主客体化学作用. 实验发现,当加入客体分子磺胺胍(**G1**)后,主体分子中 H_a 信号明显向低场位移, H_b 信号略微向低场位移,客体分子 **G1** 中 H_1 信号明显向低场位移, H_2 信号略微向高场位移(图5),这表明 **G1** 和 **C2** 之间有主客体相互作用.

用. 通过 ^1H NMR 实验确定了主体与客体之间通过 1:1 结合(见支持信息, 图 S1, S2), 并通过核磁滴定测得其结合常数为 $(37.38 \pm 3.52) \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. 为了进一步验证主客体复合物的形成, 我们进行了 HR-MS 分析, 观察到 1:1 结合的主客体复合物的分子离子峰(见支持信息, 图 S8), 与 ^1H NMR 实验结果一致.

2.3 C1 选择性结合 G1 和 G2

顺铂是临床广泛应用的铂类抗癌药之一, 它对睾丸癌的治愈率几乎是 100%, 并且对卵巢癌、肺癌、头颈癌、骨癌等恶性肿瘤也有很好的疗效^[19]. 此前 C3 (空腔 2 的类似物) 已经被报道可通过包覆顺铂后应用到靶向给药方面的研究^[46]. 由此推断, 双空腔金属配位笼 C1 中空腔 1 和空腔 2 可以分别包覆磺胺胍(G1)和顺铂(G2).

为了验证这一猜想, 首先尝试在 C1 的氘代乙腈溶液中加入过量顺铂(G2), 经 ^1H NMR 监测发现有两组质子信号(图 6a 中 3 和 4)宽化, 这与 C3 和 G2 结合后的现象一致(见支持信息, 图 S12b, S12c), 而另外两组峰(图 6a 中 1 和 2)未观察到宽化且化学位移没有明显变化(图 6a, 6b), 这表明顺铂分子与 C1 之间有相互作用, 并且选择性进入了其中一个空腔. HR-MS 中观察到 1:2 结合的主客体复合物的分子离子峰(见支持信息, 图 S10), 进一步证实了 C1 与 G2 形成了主客体复合物; 当加入约 2.0 equiv. 磺胺胍(G1)至上述混合溶液中, 经 ^1H NMR 监测发现, 最低场的两组信号明显向低场位移(图 6b, 6c), 这与 C2 和 G1 结合后的现象一致(图 5), HR-MS 中观察到 1:2:1 (C1:G2:G1) 结合的主客体复合物的分子离子峰(见支持信息, 图 S11), 这表明磺胺胍(G1)与上述复合物有相互作用. 然后尝试将加入客体的顺序调换, 加入约 2.0 equiv. 磺胺胍(G1)之后的 ^1H NMR 显示有两组峰(图 6g 中 1 和 2)明显向低场位移, 而另外两组峰(图 6g

中 3 和 4)没有明显变化(图 6g, 6f), HR-MS 中观察到 1:1 结合的主客体复合物的分子离子峰的信号(见支持信息, 图 S11). 此外, 通过核磁滴定测得 C1 与 G1 的结合常数为 $(1.1 \pm 0.05) \times 10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. 当加入过量顺铂(G2)后, 经 ^1H NMR 监测发现另外两组质子信号(3 和 4)宽化(图 6g, 6d). 当同时加入两种客体后, 经 ^1H NMR 监测发现, 与分步加入客体分子后的结果一致(图 6c, 6d, 6e), 均能得到相同的主客体复合物, 这表明双空腔金属配位笼 C1 的两个空腔可以分别结合抗癌药物分子顺铂和抗菌药物分子磺胺胍, 且选择性良好.

随后开展了对照实验, 结果显示, 当 C3 溶液中加入 G1 后, ^1H NMR 信号没有明显变化(见支持信息, 图 S6a, S6b), 这表明 G1 和 C3 之间没有主客体相互作用. 同样地, C2 与 G2 之间没有主客体相互作用(见支持信息, 图 S13a, S13b). 这表明 C2 和 C3 分别对抗菌药物分子磺胺胍和抗癌药物分子顺铂有选择性识别作用, 并且进一步证实了双空腔金属配位笼 C1 的空腔 2 和空腔 1 分别对抗癌药物分子顺铂和抗菌药物分子磺胺胍具有选择性识别作用.

3 结论

本工作介绍了一个由钯和不同长度的链接片段联结的三吡啶配体组装而成的葫芦状配位笼 C1 的合成且经 ^1H NMR 和 HR-MS 表征, 并对 C1 的主客体化学进行探究. 实验发现, C1 的两个不同的空腔可以分别选择性结合抗菌药物分子磺胺胍和抗癌药物分子顺铂. 这项工作作为后续的靶向给药相关研究奠定了基础, 为联合用药提供了新思路. 除此之外, 低对称性双空腔金属配位笼在催化串联反应方面也有潜在的应用价值.

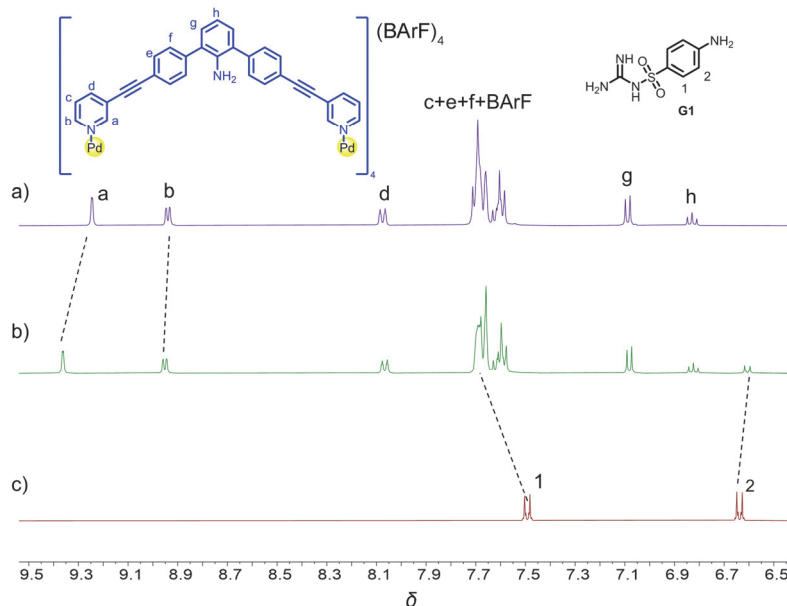


图 5 C2 (a)、C2 与过量 G1 (b) 和 G1 (c) 的局部核磁共振氢谱图(400 MHz, CD_3CN)

Figure 5 Partial ^1H NMR spectra (400 MHz, CD_3CN) of (a) C2 only, (b) a mixture of C2 with excess G1 and (c) sulfaguanidine G1, only

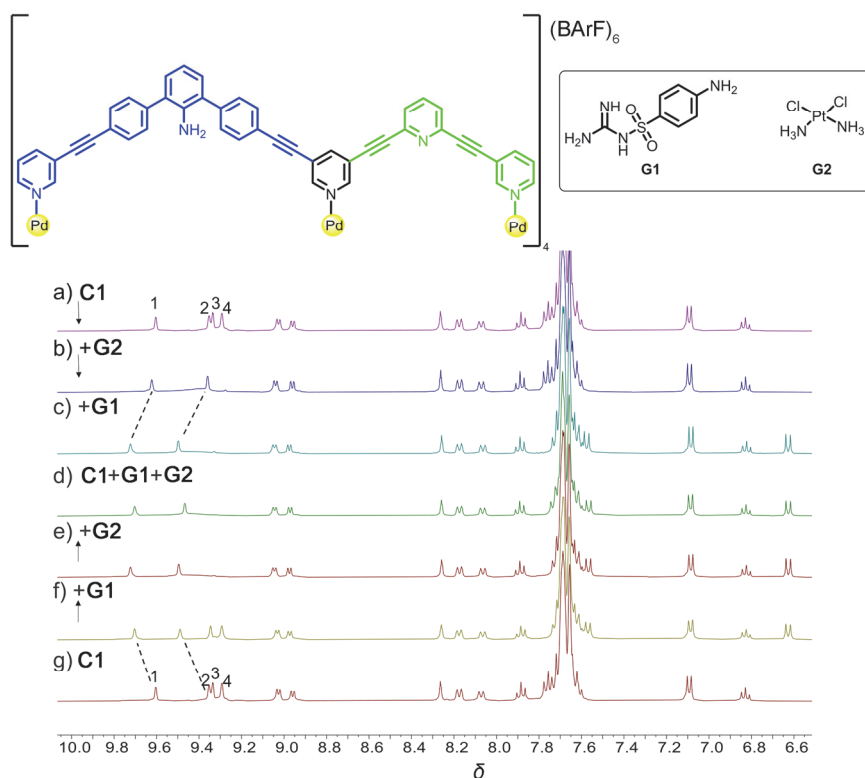


图6 C1 (a, g)、C1和过量G2混合物(b)、G1(约2.0 equiv.)与C1@G2混合物(c)、C1与约2.0 equiv. G1, 过量G2同时混合(d)、过量G2与C1@G1混合物(e)、C1与约2.0 equiv. G1混合物(f)的局部核磁共振氢谱图(400 MHz, CD₃CN)

Figure 6 Partial ¹H NMR spectra of C1 only (a, g), mixture of C1 and excess G2 (b), mixture of G1 (about 2.0 equiv.) and complex C1@G2 (c), mixture of C1, G1 (about 2.0 equiv.) and excess G2 (d), mixture of excess G2 and complex C1@G1 (e), mixture of G1 (about 2.0 equiv.) and C1 (f)

References

- [1] (a) Li, M.; Jiang, S.; Zhang, Z.; Hao, X.; Jiang, X.; Yu, H.; Wang, P.; Xu, B.; Wang, M.; Tian, W. *CCS Chemistry* **2020**, 2, 337. (b) Zhang, Z.; Ma, L.; Fang, F.; Hou, Y.; Lu, C.; Mu, C.; Zhang, Y.; Liu, H.; Gao, K.; Wang, M.; Zhang, Z.; Li, X.; Zhang, M. *JACS Au* **2022**, 2, 1479. (c) Wang, H.; Li, Y.; Li, N.; Filosa, A.; Li, X. *Nat. Rev. Mater.* **2020**, 6, 145. (d) Wang, H.; Guo, C.; Li, X. *CCS Chemistry* **2022**, 4, 785. (e) Shi, J.; Li, Y.; Jiang, X.; Yu, H.; Li, J.; Zhang, H.; Trainer, D. J.; Hla, S. W.; Wang, H.; Wang, M.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 1224. (f) Pan, M.; Wu, K.; Zhang, J.; Su, C. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 378, 333. (g) Mai, H. D.; Tran, N. M.; Yoo, H. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, 387, 180. (h) Li, Y.; Wang, H.; Li, X. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 12249. (i) Lee, S.; Jeong, H.; Nam, D.; Lah, M. S.; Choe, W. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 528.
- [2] McMorran, D. A.; Steel, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3295.
- [3] (a) Wang, J.; Young, T. A.; Duarte, F.; Lusby, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 17743. (b) Spicer, R. L.; Stergiou, A. D.; Young, T. A.; Duarte, F.; Symes, M. D.; Lusby, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 2134.
- [4] (a) Kaiser, F.; Schmidt, A.; Heydenreuter, W.; Altmann, P. J.; Casini, A.; Sieber, S. A.; Kühn, F. E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 2016, 5189. (b) Lewis, J. E. M.; Gavey, E. L.; Cameron, S. A.; Crowley, J. D. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 778. (c) Schmidt, A.; Molano, V.; Hollering, M.; Pothig, A.; Casini, A.; Kuhn, F. E. *Chem* **2016**, 22, 2253.
- [5] (a) Sumida, R.; Tanaka, Y.; Niki, K.; Sei, Y.; Toyota, S.; Yoshizawa, M. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 9946. (b) Yamashina, M.; Tsutsui, T.; Sei, Y.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Sci. Adv.* **2019**, 5, eaav3179. (c) Niki, K.; Tsutsui, T.; Yamashina, M.; Akita, M.; Yoshizawa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 10489.
- [6] Preston, D.; White, K. F.; Lewis, J. E. M.; Vasdev, R. A. S.; Abrahams, B. F.; Crowley, J. D. *Chem* **2017**, 23, 10559.
- [7] (a) Lewis, J. E. M.; Tarzia, A.; White, A. J. P.; Jelfs, K. E. *Chem. Sci.* **2019**, 11, 677. (b) Yu, H.; Li, J.; Shan, C.; Lu, T.; Jiang, X.; Shi, J.; Wojtas, L.; Zhang, H.; Wang, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 26523.
- [8] Lisboa, L. S.; Findlay, J. A.; Wright, L. J.; Hartinger, C. G.; Crowley, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 11101.
- [9] (a) Preston, D.; Barnsley, J. E.; Gordon, K. C.; Crowley, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10578. (b) Johnson, A. M.; Moshe, O.; Gamboa, A. S.; Langloss, B. W.; Limtiaco, J. F.; Larive, C. K.; Hooley, R. J. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 9430. (c) Liu, Y.; Liao, S.; Dai, W.; Bai, Q.; Lu, S.; Wang, H.; Li, X.; Zhang, Z.; Wang, P.; Lu, W.; Zhang, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202217215.
- [10] Zhu, R.; Regeni, I.; Holstein, J. J.; Dittrich, B.; Simon, M.; Prevost, S.; Gradzielski, M.; Clever, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 13652.
- [11] Yazaki, K.; Akita, M.; Prusty, S.; Chand, D. K.; Kikuchi, T.; Sato, H.; Yoshizawa, M. *Nat. Commun.* **2017**, 8, 15914.
- [12] Yamaguchi, T.; Tashiro, S.; Tominaga, M.; Kawano, M.; Ozeki, T.; Fujita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10818.
- [13] Samantray, S.; Krishnaswamy, S.; Chand, D. K. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 880.
- [14] Preston, D.; Lewis, J. E.; Crowley, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2379.
- [15] Lisboa, L. S.; Preston, D.; McAdam, C. J.; Wright, L. J.; Hartinger, C. G.; Crowley, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202201700.
- [16] Lewis, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, 61, e202212392.
- [17] O'Connor, H. M.; Tipping, W. J.; Vallejo, J.; Nichol, G. S.; Faulds, K.; Graham, D.; Brechin, E. K.; Lusby, P. J. *Inorg. Chem.* **2022**, 10.1021/acs.inorgchem.2c00873.
- [18] (a) Liu, Q. L.; Fang, P. J.; Zhao, Z. L.; Zhang, H. Z.; Zhou, C. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 3146 (in Chinese). (刘庆龙, 房鹏金, 赵志龙, 张慧珍, 周成合, 有机化学, **2017**, 37, 3146). (b) Zhang, H. Z.; He, S. C.; Peng, Y. J.; Zhang, H. J.; Gopala, L.; Tangadanchu, V. K. R.; Gan, L. L.; Zhou, C. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 136, 165.
- [19] Kelland, L. *Nat. Rev. Cancer* **2007**, 7, 573.

(Cheng, B.)