

超分子有机框架对分子容器的水相增溶的梯度增强效应

王泽坤^a 徐子悦^a 李娟娟^b 余尚博^c 王 辉^a
郭东升^b 张丹维^a 黎占亭^{*,a,c}

(^a 复旦大学化学系 上海市分子催化和功能材料重点实验室 上海 200438)

(^b 南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

(^c 中国科学院上海有机化学研究所 有机功能分子合成与组装化学重点实验室 上海 200032)

摘要 很多功能性有机分子在水中溶解度很小, 限制了它们的实际应用. 水溶性主体的包结是提高有机分子水溶性的重要手段, 但要获得显著的增溶效果, 一般需要主体分子具有很高的浓度. 报道了一种梯度增溶新策略, 即利用一种高水溶性多孔聚合物富集另一个具有增溶作用的主体分子, 提高其局部有效浓度, 实现其增溶作用增强的目的. 为此利用一个水溶性正离子型超分子有机框架, 吸收富集负离子型杯[5]芳烃, 实现了杯[5]芳烃对 C₆₀、C₇₀、二茂铁、1,1'-二甲二茂铁及 1,1'-二溴二茂铁的增溶作用的进一步提高, 通过吸收富集开环葫芦脲, 实现了后者对紫杉醇, 多西他赛和卡巴他赛的水溶性的进一步提高.

关键词 超分子有机框架; 主-客体化学; 杯芳烃; 开环葫芦脲; 梯度增溶; 富勒烯; 二茂铁; 紫杉醇

Gradient Enhancement of Supramolecular Organic Framework for Solubilization of Hydrophobic Molecules by Two Molecular Containers in Water

Wang, Ze-Kun^a Xu, Zi-Yue^a Li, Juan-Juan^b Yu, Shang-Bo^c Wang, Hui^a
Guo, Dong-Sheng^b Zhang, Dan-Wei^a Li, Zhan-Ting^{*,a,c}

(^a Department of Chemistry, Shanghai Key Laboratory of Molecular Catalysis and Innovative Materials, Fudan University, Shanghai 200438)

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

(^c Key Laboratory of Synthetic and Self-Assembly Chemistry for Organic Functional Molecules, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Many functional organic molecules have very low water-solubility, which remarkably limits their practical applications. The inclusion of water-soluble hosts has been demonstrated as an important strategy to increase the water solubility of organic molecules. However, this strategy usually requires high concentration for the hosts to realize efficient solubilization of guest molecules. Herein a new strategy of gradient solubilization by utilizing a water-soluble porous supramolecular polymer to adsorb or enrich molecular containers to increase their efficient concentration in a confined space is reported. For this aim, a cationic water-soluble supramolecular organic framework was used to include an anionic calix[5]arene or an anionic acyclic cucurbituril. In this way, the supramolecular organic framework was revealed to exhibit significant gradient enhancement for the solubilization of the calix[5]arene host for C₆₀, C₇₀, ferrocene, 1,1'-dimethylferrocene and 1,1'-dibromoferrocene, and the solubilization of the acyclic cucurbituril host for paclitaxel, docetaxel and cabazitaxel.

Keywords supramolecular organic framework; host-guest chemistry; calixarene; acyclic cucurbituril; gradient solubilization; fullerene; ferrocene; paclitaxel

绝大多数有机分子不具有水溶性, 从而限制了研究 其在水中的性质, 特别是生物活性. 一个有效并获得广

* Corresponding author. E-mail: ztli@fudan.edu.cn

Received February 28, 2022; revised March 13, 2022; published online March 21, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21921003, 21890730, 21890732).

国家自然科学基金(Nos. 21921003, 21890730, 21890732)资助项目.

泛应用的提高有机分子在水中溶解度的策略是, 利用水溶性主体对有机分子的络合或包结作用. 目前最成功的主体分子是各种天然环糊精及其衍生物^[1], 这类具有疏水内穴的大环结构通过疏水作用包结结构匹配的有机分子, 能提高很多有机分子的成药性及应用于日用化学品和食品改性等^[1a,2], 相应的主-客体络合物还被广泛应用于新的超分子组装体的构筑^[2c,3]. 但环糊精具有固定的空穴, 不能包结结构不匹配的有机分子. 为实现更多类型有机分子的水相识别与增溶, 目前化学家也发展了很多种类的合成主体^[4], 杯芳烃和开环葫芦脲即是两类代表性的结构. 杯芳烃通过在其上下檐引入亲水基团获得水溶性, 再利用其骨架碗型构象络合有机分子^[5], 开环葫芦脲则是利用刚性的弯曲型甘脲寡聚体和两端并入的芳环片段产生疏水内穴, 通过引入亲水侧链提供高水溶性, 侧链上可以引入正离子或负离子基团, 与客体分子形成附加的离子对静电吸引作用, 从而提高对客体的结合稳定性^[6], 实现葫芦脲大环不能针对的客体分子结合与增溶^[7].

2014年以来, 我们^[8]利用四面体单体和葫芦[8]脲的水相共组装, 发展了系列水溶性三维超分子有机框架. 超分子有机框架作为自组装结构在水中具有高度的稳定性和周期性的纳米孔道, 四面体单体骨架具有四价正离子特征, 一些结构还具有较好的生物相容性^[9], 孔道内又整体疏水, 因此可以通过疏水作用并结合离子对静电吸引, 原位负载药物和核酸^[10-11], 并利用纳米粒效应克服耐药性细胞的屏蔽效应, 实现对肿瘤细胞内的输送和抗肿瘤活性的提高. 由于超分子有机框架具有较大的孔径^[8c], 我们预计其可以通过输送作用和离子对静电吸引的协同驱动, 有效吸收负离子型的主体分子到其孔道内部, 实现负离子主体分子的限域内富集. 这一组装体内的主体分子富集, 很难通过设计简单的分子容器实现, 并可能导致富集的主体分子展示增强的客体结合效应. 本文报道超分子有机框架对杯[5]芳烃和开环葫芦脲的水相富集效应, 并揭示了这一富集作用能显著提高两类主体分子对富勒烯、二茂铁和紫杉醇的水相增溶能力.

1 结果与讨论

最近的研究表明, 由四面体分子 **T1** 和葫芦(1:2)形成的超分子有机框架 **SOF-1** 在水中具有良好的溶解度(>20 mmol/L)^[9], 远高于最初设计的 MeO 取代的四面体单体形成的 SOF 的溶解度(约 1 mmol/L)^[8c]. **T1** 侧链末端的四个铵离子可以进一步提高对负离子客体的静电吸引作用. 为此我们研究了其对磺化杯[5]芳烃 **CLX** 及开环葫芦脲 **ACB** 的吸收作用(图 1). **CLX** 和

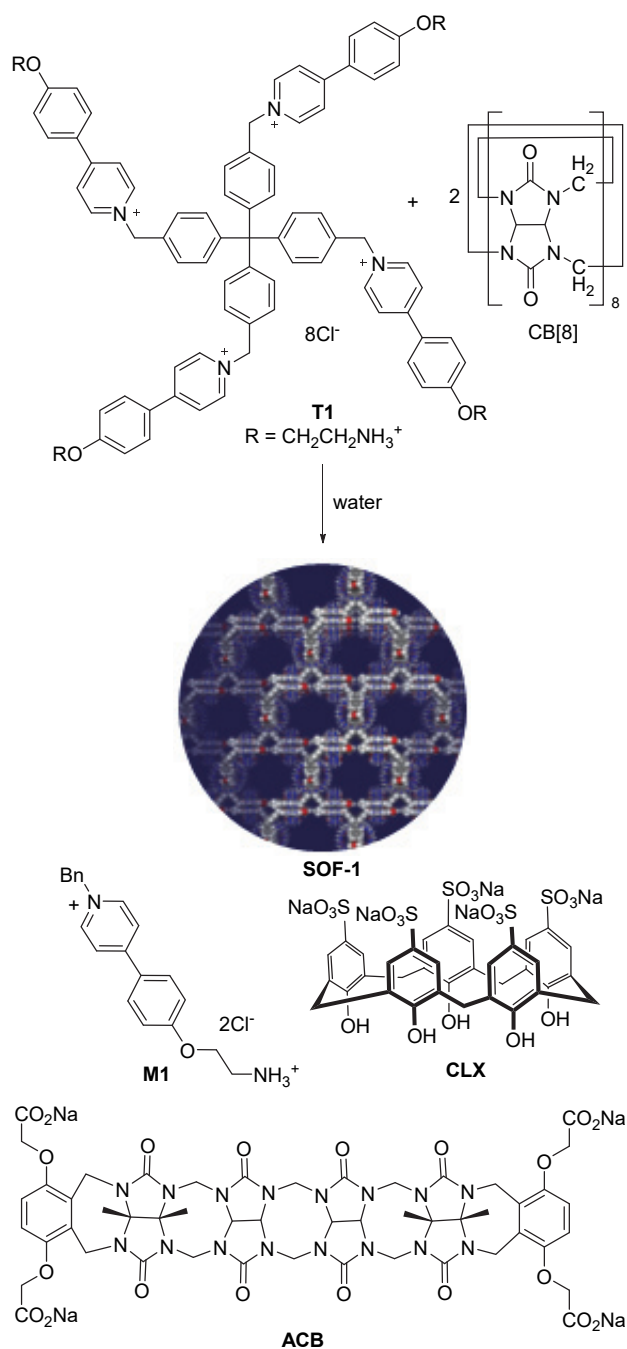


图 1 化合物 **T1** 和 CB[8] 组装 **SOF-1**, 及化合物 **M1**、**CLX** 和 **ACB** 的结构

Figure 1 Formation of **SOF-1** from **T1** and CB[8], and the structures of compounds **T1**, CB[8], **M1**, **CLX** and **ACB**

ACB 参照文献方法制备^[12], 二者均具有良好的水溶性, **CLX** 由于五个羟基形成分子内氢键, 其杯芳烃骨架形成一个碗型构象^[12a]. **T1** 的苯基吡啶芳香片段具有较强的荧光, 为此我们首先利用荧光光谱验证 **SOF-1** 对 **CLX** 和 **ACB** 的吸收作用. 滴加 **CLX** 和 **ACB** 到 **SOF-1** 的水溶液中可强烈淬灭后者的荧光(图 2). 同样条件下滴加两个样品到离子浓度相同的控制化合物 **M1** 和

CB[8] (2:1)的 2:1 包络络合物($\text{M1} \cdot \text{M1}$) $\subset$ CB[8]溶液中^[8e], 也导致 **M1** 荧光淬灭, 但效率降低(辅助材料图 S1), 表明超分子有机框架与两个负离子样品的静电吸引作用更强. 由于离子对结合和疏水作用的影响是一个复杂的多模式动态结合过程, 我们简化这一作用, 以 CB[8]内的 4-苯基吡啶二聚体为一个结合单元, 利用荧光淬灭数据回归出其与两个负离子客体的表观结合常数^[11]. 对于($\text{M1} \cdot \text{M1}$) $\subset$ CB[8], **CLX** 和 **ACB** 的表观结合常数分别为 5.37×10^3 和 $1.33 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, 而 **SOF-1** 的结果分别为 1.13×10^5 和 $6.31 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, 表明 **SOF-1** 与两个负离子客体的作用显示出显著的多价性特征. 前期研究表明, **SOF-1** 在水中形成约 100 nm 的粒

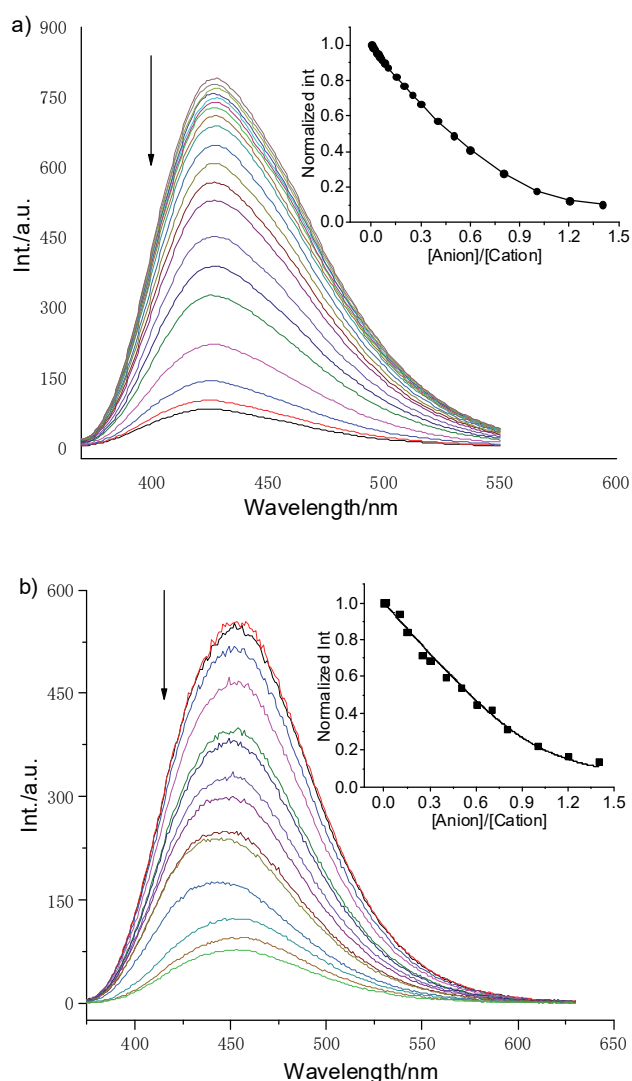


图 2 **SOF-1** ($[\text{T1}] = 62.5 \mu\text{mol/L}$)水溶液的荧光光谱(450 nm, 25 °C)随(a) **CLX** 和(b) **ACB** 加入的变化

Figure 2 Change of the fluorescence spectra (450 nm) of **SOF-1** ($[\text{T1}] = 62.5 \mu\text{mol/L}$) with the addition of (a) **CLX** and (b) **ACB** in water at 25 °C

[Anion]: the anionic concentration of **CLX** and **ACB**, [Cation]: the cationic concentration of monomer **T1** in **SOF-1**

径^[9]. 利用动态光散射实验可以测得组装体电动电势(zeta potential)约为 34.6 mV(图 3), 并且不随浓度变化而变化, 反映了组装结构的结构有序性. 加入 **CLX** 或 **ACB** 到 **SOF-1** ($[\text{T1}] = 0.1 \text{ mmol/L}$)的溶液中导致电动电势值逐渐降低, 但当 **CLX** 和 **ACB** 的负离子浓度与 **SOF-1** 的正离子浓度达到 1:1 时, 电动电势仍保持为正值, 分别为 7.3 和 8.5 mV. 在比值增加到约 1.4 时, 电动电势趋近于 0, 进一步增加 **CLX** 和 **ACB** 的浓度, 电动电势转为负值. 由于动态光散射实验表明, 随着 **CLX** 和 **ACB** 的加入, **SOF-1** 仍保持其组装结构, 上述结果表明, 在两个客体的负离子浓度低于 **SOF-1** 的正离子浓度时, 能够被后者有效吸收, 达到富集效果. 另外, 同样离子浓度下, **CLX** 导致的组装体电动电位的下降幅度都高于 **ACB**, 可能反映了五价负离子 **CLX** 相对于四价负离子 **ACB** 的更高的电荷密度.

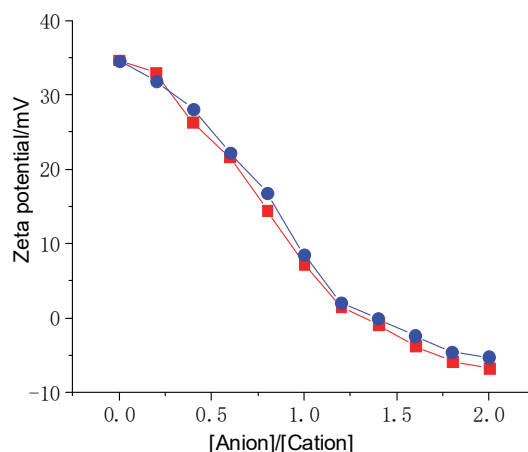


图 3 **SOF-1** 组装体的电动电位与[客体负离子]/[组装体正离子]的关系图

Figure 3 Zeta potential of **SOF-1** versus $[\text{Anion}]/[\text{Cation}]$
[Anion] and [Cation] represent the ionic concentration of **CLX**, **ACB** or **SOF-1**

SOF-1 对 **CLX** 和 **ACB** 的吸收是一个水相软硬酸碱交换过程^[8c,13], 即 **SOF-1** 框架结构的正离子基团作为软酸与 **CLX** 和 **ACB** 的负离子基团作为软碱结合, 释放出抗衡离子 Cl^- 和 Na^+ 形成硬碱-硬酸离子对. 软酸-软碱在水中常会形成沉淀. 为此研究了不同浓度的 **SOF-1** 与 **CLX** 混合后的共溶性质, 结果发现, 在 $[\text{T1}] = 5 \text{ mmol/L}$ 的 **SOF-1** 中加入 1 mmol/L 的 **CLX** 或 **ACB**, 没有沉淀产生. 为此选择这两个浓度的 **SOF-1** 和 **CLX** 的混合水溶液, 研究对不同疏水有机分子的增溶作用. 作为对照组, 还配制了 **SOF-1** ($[\text{T1}] = 5 \text{ mmol/L}$)与对羟基苯磺酸钠(**PPSS**, 5 mmol/L), **T1** (5 mmol/L)与 **CLX** (1 mmol/L)和氯化钠(40 mmol/L)与 **CLX** (1 mmol/L)的混合水溶液. 保持有机结构正离子和负离子各自的总浓度等同, 以揭示 **SOF-1** 和 **CLX** 的促溶作用.

首先研究了上述四个混合水溶液对两个典型的疏水性分子 C_{60} 和 C_{70} 的增溶作用. 两个富勒烯分子在水中都没有可测定的溶解性, 把两个富勒烯的甲苯溶液与上述四个水溶液混合于敞口瓶中, 剧烈搅拌 72 h, 甲苯完全挥发, 离心得澄清水溶液, 记录其紫外-可见光谱, 在 400~500 nm 波长范围观察到显著的吸收峰, 与文献报道 C_{60} 和 C_{70} 在水溶液中的吸收峰一致, 表明两个富勒烯在 **SOF-1** 和 **CLX** 组成的复合体系中具有一定溶解度(图 4). 未溶解的富勒烯用甲苯溶解, 通过记录其吸收光谱定量, 由此确定在四个混合溶液中, C_{60} 的溶解度分别为 0.66, 0.31, 0.2 和 0.03 mmol/L, 而 C_{70} 的溶解度分别为 0.94, 0.43, 0.35 和 0.09 mmol/L(图 5a). 从这些数据可以看出, **CLX** 的氯化钠溶液的增溶效果最低, 但仍能达到 30 和 90 $\mu\text{mol/L}$ 的浓度. 这一增溶作用可以认为是通过 **CLX** 的杯[5]芳烃的碗型骨架包结球形的富勒烯^[14], 即

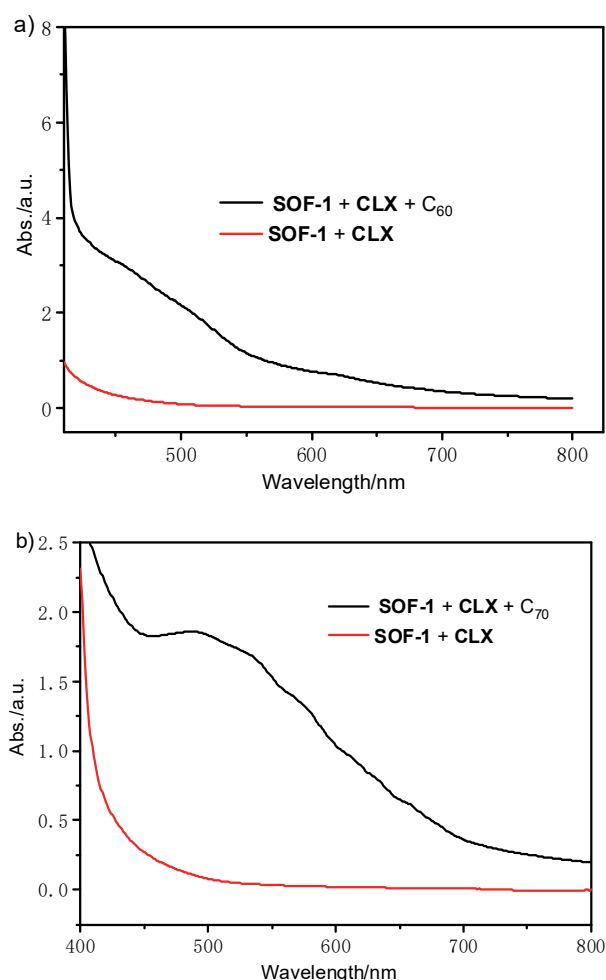


图 4 **SOF-1** ([**T1**]=5 mmol/L)/**CLX** (1 mmol/L)混合水溶液及其与饱和的(a) C_{60} 或(b) C_{70} 的溶液 (25 °C)的紫外-可见吸收谱

Figure 4 UV-Vis spectra of the solutions of **SOF-1** ([**T1**]=5 mmol/L) and **CLX** (1 mmol/L) and their mixtures with saturated (a) C_{60} or (b) C_{70} in water at 25 °C

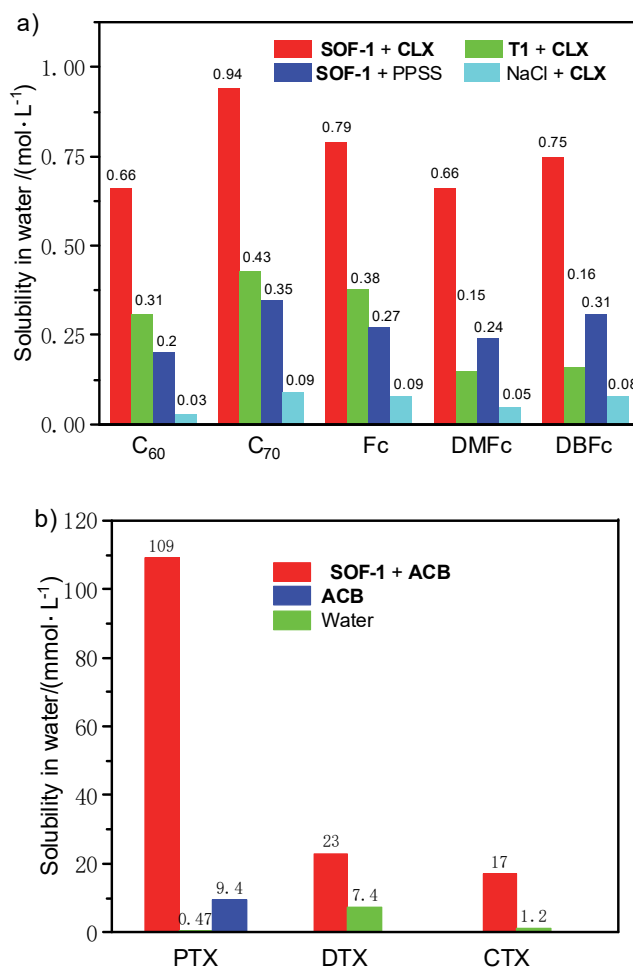


图 5 (a) C_{60} 、 C_{70} 、二茂铁(**Fc**)、1,1'-二甲基二茂铁(**DMFc**)和 1,1'-二溴二茂铁(**DBFc**)在 **SOF-1** ([**T1**]=5.0 mmol/L)/**CLX** (1.0 mmol/L)体系、**T1** (5.0 mmol/L)/**CLX** (1.0 mmol/L)体系、**SOF-1** ([**T1**]=5.0 mmol/L)/**PPSS**(对羟基苯磺酸钠, 5.0 mmol/L)体系和 **NaCl**(40 mmol/L)/**CLX** (1.0 mmol/L)体系中的溶解度, 以及 (b)紫杉醇(**PTX**)、多西他赛(**DTX**)、卡巴他赛(**CTX**)在 **SOF-1** ([**T1**]=0.5/ACB (0.5 mmol/L)体系、**ACB** (1.0 mmol/L)体系、纯水体系中的溶解度

Figure 5 (a) Solubility of C_{60} , C_{70} , ferrocene (**Fc**), 1,1'-dimethylferrocene (**DMFc**) and 1,1'-dibromoferrocene (**DBFc**) in the aqueous solutions of **SOF-1** ([**T1**]=5.0 mmol/L)/**CLX** (1.0 mmol/L), **T1** (5.0 mmol/L)/**CLX** (1.0 mmol/L), **SOF-1** ([**T1**]=5.0 mmol/L)+**PPSS** (*p*-phenolsulfonic sodium, 5.0 mmol/L) and **NaCl** (40 mmol/L)/**CLX** (1.0 mmol/L). (b) Solubility of Paclitaxel (**PTX**), Docetaxel (**DTX**), Cabazitaxel (**CTX**) in **SOF-1** ([**T1**]=0.5 mmol/L)/**ACB** (0.5 mmol/L), **ACB** (1.0 mmol/L) and water

通过非平面型芳香基团的凹-凸堆积实现的^[15]. 在 **SOF-1** 和 **PPSS** 的混合溶液中, 两个富勒烯的浓度可以增加 到 0.2 和 0.35 mmol/L, 而同样浓度的 **PPSS** 不具备可观察到的增溶作用, 因此可以认为, **T1** 的四苯基甲烷和 **CB[8]**大环表面的疏水作用起到增溶两个富勒烯的作用. 相比于 **CLX** 的氯化钠溶液, **CLX** 与 **T1** 的混合溶液对两

个富勒烯的增溶效应更强,其溶解度分别达到 0.31 和 0.43 mmol/L. 同样浓度的 **T1** 的增溶效应非常有限. 这一结果表明, **CLX** 与 **T1** 可能通过多价性的离子对作用形成二聚体超分子胶囊型的结构,从而促进对富勒烯的包结并由此增强其水溶性. 与上述三种增溶体系相比较, **SOF-1** 和 **CLX** 的混合水溶液增溶效果最强,两个富勒烯的浓度分别达到了 0.66 和 0.94 mmol/L,是 **CLX** 的氯化钠溶液中的 22 和 10.4 倍, **T1** 和 **CLX** 混合溶液中的 2.1 和 2.2 倍. 由于 **SOF-1** 组装体结构的高度稳定性,其与 **CLX** 的溶液中游离的 **T1** 浓度应该很低. 分子结构模拟显示, **SOF-1** 中 CB[8] 的空间位阻排除了 **T1** 的四苯基甲烷与 **CLX** 形成超分子胶囊的可能性. 因此, **SOF-1** 和 **CLX** 混合体系的最高增溶能力可以归结于前者对后者的修饰导致的有效浓度提高.

文献报道,在晶体中杯[5]芳烃与二茂铁形成分子间芳环堆积^[16]. 为此利用水相紫外-吸收光谱进一步研究了上述四个增溶体系对无水溶性的二茂铁(**Fc**), 1,1'-二甲基二茂铁(**DMFc**)及 1,1'-二溴二茂铁(**DBFc**)的增溶作用(辅助材料图 S2), 所得三个二茂铁分子的溶解度列于图 5a. 对 **C₆₀** 和 **C₇₀** 增溶也类似,四个体系中 **CLX** 的氯化钠溶液对三个二茂铁的增溶效率最低, **SOF-1** 和 **CLX** 体系的增溶效率最高,三个二茂铁的浓度分别达到 **CLX** 的氯化钠溶液中的 8.8, 13.2 和 9.4 倍. **T1** 和 **CLX** 体系与 **SOF-1** 和 **PPSS** 体系的增溶效率也都显著高于 **CLX** 的氯化钠溶液,前者分别提高了 3.2, 2.0 和 1.0 倍,后者分别提高了 2.0, 3.8 和 2.9 倍,但仍明显低于 **SOF-1** 和 **CLX** 体系. 进一步研究表明, **T1** 和 **PPSS** 都不能单独增溶三个二茂铁分子. 因此认为 **SOF-1** 可以通过 **T1** 的四苯基甲烷的疏水区域包结并增溶二茂铁, **T1** 则通过与 **CLX** 形成超分子胶囊,共同提高对二茂铁分子的增溶,而 **SOF-1** 和 **CLX** 体系的增溶效率显著高于 **T1** 和 **CLX** 体系,表明 **SOF-1** 通过对 **CLX** 的吸收和富集,实现提高对二茂铁类分子的梯度增溶.

紫杉醇具有优良的抗癌活性,但水溶性极低(4 $\mu\text{mol/L}$)^[6c]. 文献报道,在 90 mmol/L 的高浓度下, **ACB** 对紫杉醇具有很高的增溶作用,提高水溶性达 2750 倍^[6c],但这一高浓度难以在生物体内获得应用(图 5b). 因此进一步研究了 **SOF-1** (**[T1]**=5 mmol/L)对于 **ACB** (1 mmol/L)增溶紫杉醇的梯度增强作用. 在此溶液(2 mL)中加入过量的紫杉醇(2 mg),将该溶液置于恒温摇床中于 37 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育 24 h. 过滤获得未溶解的紫杉醇,在乙腈中记录其吸收光谱,并与标准样品比较,从而对其定量,由此确定紫杉醇在水中的溶解度为 0.2 mmol/L. 利用同样方法,测定在 **ACB** (1 mmol/L)水溶液中,紫杉醇的溶解度为 9.4 $\mu\text{mol/L}$,相对于纯水中只

提高了约 1.4 倍. 而通过 **SOF-1** 的梯度增溶,可以进一步实现 21.3 倍的溶解度提高,是纯水中的 50 倍. 降低 **SOF-1** (**[T1]**=0.5 mmol/L)和 **ACB** (0.5 mmol/L)的浓度,进一步确定紫杉醇的浓度仍可以达到 0.11 mmol/L,是纯水中的 27.5 倍. 在此混合体系中,另外两个临床应用的抗肿瘤药物多西他赛和卡巴他赛的浓度可以达到 23 和 17 $\mu\text{mol/L}$ (图 5b). 这两个药物在水中的溶解度分别约为 6 和 1 $\mu\text{g/mL}$ ^[17] 意味着在 **SOF-1** (**[T1]**=0.5 mmol/L)和 **ACB** (0.5 mmol/L)混合溶液中的溶解度分别提高 2.1 和 13.1 倍,表明在水中 **SOF-1** 对三个药物都具出显著的梯度增溶作用. 由于 **SOF-1/ACB** 体系对上述三个抗癌药物具有较好的增溶作用,我们又初步评估了其 1:1 混合物的细胞毒性. 结果显示在总质量浓度为 0.2 mg/mL 时,对 skov3 细胞在仍未表现出明显毒性(辅助材料图 S3).

2 结论

我们利用高水溶性的超分子有机框架对有机容器型客体的吸收和富集效应,发展了一种梯度增加疏水性有机分子水溶性的方法. 单一有机分子主体通过包结疏水性分子,可以显著提高有机分子的水溶性. 超分子有机框架通过对分子主体的进一步富集,可以把 **C₆₀** 和紫杉醇的水溶性提高到 0.66 和 0.2 mmol/L. 由于超分子有机框架具有显著的跨膜输送能力,稀释后仍能保持其多孔组装结构,理论上这一梯度增溶作用可以进一步应用于疏水性药物的递送,我们后续将探索这一可能性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验中所涉及常规试剂购买自北京百灵威科技有限公司、安耐吉化学、毕得医药、北京华威锐科化工有限公司和梯希爱(上海)化成工业发展有限公司,溶剂购买自国药集团化学试剂有限公司.

紫外-可见光谱(UV-Vis)测试使用 Perkin Elmer Lambda 750s 型紫外分光光度计(200~800 nm, 3 nm/internal); 质谱测试使用 Bruker MicrOTOF11 型质谱仪; 动态光散射及 Zeta 电势测试使用 Malvern Zetasizer Nano ZS90 型动态光散射仪.

化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱的测定以及主客体滴定实验的 ^1H NMR 核磁谱图在 Bruker AVANCE III HD-400 MHz 核磁共振仪上进行测试,测试温度均为 25 $^{\circ}\text{C}$. 细胞实验参考文献进行^[9b].

3.2 实验方法

3.2.1 动态光散射实验

用超纯水配置 5.0 mmol/L **SOF** 水溶液,通过稀释

达到所需浓度溶液, 滴定所用 **ACB** 溶液为超纯水配置的 50 mmol/L 母液, **CLX** 溶液为超纯水配置的 40 mmol/L 母液, 加入时以分子所带电荷为依据. 用 Malvern Zetasizer Nano ZS90 型动态光散射仪测定样品的水合粒径数据, 横轴设置为所测样品的粒径分布, 纵轴为比例做出两者的相关关系.

3.2.2 Zeta 电势实验

用超纯水配置 5.0 mmol/L **SOF-1** 水溶液, 通过稀释达到所需浓度溶液, 滴定所用 **ACB** 溶液为超纯水配置的 50 mmol/L 母液, **CLX** 溶液为超纯水配置的 40 mmol/L 母液, 加入时以分子所带电荷为依据. 用 Malvern Zetasizer Nano ZS90 型动态光散射仪的 Zeta 电势模式测定样品的 Zeta 电势数据, 取其电势值与客体/主体电荷比作图.

3.2.3 荧光发射光谱实验

用超纯水配置 0.5 mmol/L 的 **SOF** 水溶液或 1 mmol/L 的 **(M1•M1)•CB[8]** 作为母液, 按照比例加入 **ACB** 或 **CLX** 溶液, 室温条件下用 PerkinElmer LS 55 型荧光分度计型荧光分度计测定荧光发射光谱, Origin 软件处理所得数据.

3.2.4 促溶过程实验方法

对于富勒烯, 首先将 C_{60} 和 C_{70} 溶于甲苯中, 浓度记为 c_0 (mol/L, 一般 C_{60} 为 4.0 mmol/L, C_{70} 为 1.5 mmol/L). 将有机溶液分别加入 **CLX/SOF-1** 及三个对照体系中, 加入体积记为 V_0 (L, 一般 C_{60} 为 1.0 mL, C_{70} 为 2.7 mL). 该非均相混合体系放置于开盖小瓶中, 室温下使用磁力搅拌棒剧烈搅拌, 直至甲苯完全挥发, 肉眼观察不到甲苯相. 整个过程大约需要 72 h. 甲苯相由于溶解富勒烯为深紫色, 甲苯未完全挥发时两相分离清晰, 易于观察. 之后离心移去清液, 不溶物用甲苯溶解, 定容至 V (L), 溶液浓度使用紫外-可见分光光度法确定为 c (mol/L). 水溶液总体积为 V_s (L), 则水溶液中富勒烯的浓度 c_s (mol/L) 可以用以下公式计算:

$$c_s = \frac{c_0 V_0 - cV}{V_s} \quad (1)$$

对于二茂铁及其衍生物, 直接将固体加入到水溶液体系中, 室温下在密封小瓶中使用磁力搅拌棒搅拌 24 h. 所加入固体质量记为 m (g, 一般为 2.0 mg), 客体分子的分子量记为 M (g/mol). 所得溶液离心后, 不溶物重新用甲苯溶解, 定容至 V (L, 一般为 10.0 mL). 重新溶解的溶液浓度使用紫外-可见分光光度法确定为 c (mol/L). 水溶液总体积为 V_s (L), 则水溶液中二茂铁及其衍生物的浓度 c_s (mol/L) 可以用上述公式(1)计算得出.

$$c_s = \frac{c_0 V_0 - cV}{V_s}$$

对于紫杉醇及其衍生物, 直接将固体加入到水溶液体系中, 室温下在密封小瓶中使用磁力搅拌棒搅拌 24 h. 所加入固体质量记为 m (g, 一般为 1.0 mg), 客体分子的分子量记为 M (g/mol). 所得溶液以 0.8 μ m 针式滤器过滤, 不溶物以超纯水于滤器内洗涤两遍, 并重新用乙腈溶解, 定容至 V (L, 一般为 10.0 mL). 重新溶解的溶液浓度使用紫外-可见分光光度法确定为 c (mol/L). 水溶液总体积为 V_s (L), 则水溶液中紫杉醇的浓度 c_s (mol/L) 可以用上述公式(1)计算得出.

3.2.5 二氯化 4-(4'-(2"-铵乙氧基)苯基)-1-苄基吡啶鎓盐(**M1**)合成

(2-(4-(吡啶-4-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯^[9] (0.1 g, 0.32 mmol)与苄溴(0.1 g, 0.59 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (5 mL)中. 80 °C 下反应 12 h, 减压除去溶剂. 所得固体溶解于二氯甲烷(5 mL), 加入饱和的盐酸乙酸乙酯溶液(1 mL), 室温搅拌 24 h. 固体过滤, 用少量二氯甲烷洗涤后干燥, 得黄色固体化合物 **M1** (66 mg, 55%). m.p. > 280 °C. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 8.67 (d, J =6.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J =6.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.50~7.26 (m, 5H), 7.10 (d, J =8.4 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.28 (t, J =5.5 Hz, 2H), 3.37 (t, J =5.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ : 161.1, 155.9, 143.9, 133.2, 130.0, 129.8, 129.6, 128.9, 126.8, 124.0, 115.7, 64.2, 63.5, 38.9. HRMS-ESI calcd for C₂₀H₂₁N₂O [M-H]⁺ 305.1654, found 305.1650.

辅助材料(Supporting Information) 控制化合物与阴离子客体的荧光滴定, **SOF-1/CLX** 对二茂铁促溶的紫外谱图和化合物 **M1** 核磁谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Brewster, M. E.; Loftsson, T. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, *59*, 645.
(b) Rao, V. M.; Stella, V. J. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 927.
- [2] (a) Hu, Y.; Qiu, C.; Qin, Y.; Xu, X.; Fan, L.; Wang, J.; Jin, Z. *Trend. Food Sci. Technol.* **2021**, *109*, 398.
(b) Jambhekar, S. S.; Breen, P. *Drug Delivery Today* **2016**, *21*, 363.
(c) Qie, S.; Hao, Y.; Liu, Z.; Wang, J.; Xi, J. *Acta Chim. Sin.* **2020**, *78*, 232 (in Chinese).
(鄢淑燕, 郝莹, 刘宗建, 王锦, 席家宁, 化学学报, **2020**, *78*, 232.)
- [3] (a) Nakahata, M.; Takashima, Y.; Harada, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 330.
(b) Qi, W.; Ma, C.; Yan, Y.; Huang, J. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2021**, *56*, 101526.
(c) Xu, W.; Li, X.; Wang, L.; Li, S.; Chu, S.; Wang, J.; Li, Y.; Hou,

- J.; Luo, Q.; Liu, J. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 635507.
- (d) Zhou, W.-L.; Chen, Y.; Liu, Y. *Acta Chim. Sin.* **2020**, *78*, 1164 (in Chinese).
- (周维磊, 陈湧, 刘育, 化学学报, **2020**, *78*, 1164.)
- [4] (a) Yu, Y.; Rebek, R. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 3031.
- (b) Zhu, H.; Li, Q.; Khalil-Cruz, L. E.; Khashab, N. M.; Yu, G.; Huang, F. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 688.
- (c) Yin, H.; Wang, R. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 188.
- (d) Gu, A.; Wheate, N. J. *J. Inclus. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2021**, *100*, 55.
- (e) Yang, K.; Zhang, Z.; Du, J.; Li, W.; Pei, Z. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5865.
- (f) Zheng, Z.; Geng, W.-C.; Xu, Z.; Guo, D.-S. *Isr. J. Chem.* **2019**, *59*, 913.
- (g) Yang, X.; Chen, M.; Wang, F.; Jin, X.-Y.; Cong, H.; Tao, Z. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2018**, *15*, 274.
- (h) Sathiyajith, C.; Shaikh, R. R.; Han, Q.; Zhang, Y.; Meguellati, K.; Yang, Y.-W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 677.
- (i) Yin, H.; Bardelang, D.; Wang, R. *Trends Chem.* **2021**, *3*, 1.
- (j) Li, Z.; Wang, H.; Zhang, D. *Chem. J. Chin. Univ.* **2020**, *41*, 1139 (in Chinese).
- (黎占亭, 王辉, 张丹维, 高等学校化学学报, **2020**, *41*, 1139.)
- (k) Shi, Q.; Wang, X.; Liu, B.; Qiao, P.; Li, J.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12379.
- (l) Zhang, S.; Boussouar, I.; Li, H. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 642.
- (m) Li, S.; Gao, Y.; Ding, Y.; Xu, A.; Tan, H. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 313.
- (n) Xiao, T.; Zhou, L.; Sun, X.-Q.; Huang, F.; Lin, C.; Wang, L. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1.
- (o) Li, R.-H.; Ma, J.; Sun, Y.; Li, H. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 3095.
- (p) Duan, Z.; Xu, F.; Huang, X.; Qian, Y.; Li, H.; Tian, W. *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, e2100775.
- [5] (a) Hussain, A. M.; Ashraf, U. M.; Muhammad, G.; Tahir, N. M.; Bukhari, N. A. S. *Curr. Pharm. Des.* **2017**, *23*, 2377.
- (b) Pan, Y. C.; X. Y. Hu, X. Y.; Guo, D.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 2768.
- (c) Li, P.; Chen, Y.; Liu, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1190.
- (d) Guo, D.-S.; Liu, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1925.
- (e) Perret, F.; Coleman, A. W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7303.
- (f) Zhou, Y.; Li, H.; Yang, Y.-W. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 825.
- [6] (a) Macartney, D. H. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 2075.
- (b) Yin, H.; Zhang, X.; Wei, J.; Lu, S.; Bardelang, D.; Wang, R. *Theranostics* **2021**, *11*, 1513.
- (c) Ma, D.; Hettiarachchi, G.; Nguyen, D.; Zhang, B.; Wittenberg, J. B.; Zavalij, P. Y.; Briken, V.; Isaacs, L. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 503.
- (d) Mao, D.; Liang, Y.; Liu, Y.; Zhou, X.; Ma, J.; Jiang, B.; Liu, J.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12614.
- (e) Liu, J.; Chen, L.; Dong, G.; Yang, J.; Zhu, P.; Liao, X.; Wang, B.; Yang, B. *J. Inclus. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2021**, *100*, 197.
- (f) Deng, C.-L.; Murkli, S. L.; Isaacs, L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 7516-7532.
- (g) Lu, X.; Isaacs, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8076-8080.
- [7] (a) Lagona, J.; Mukhopadhyay, P.; Chakrabarti, S.; Isaacs, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4844.
- (b) Barrow, S. J.; Kasera, S.; Rowland, M. J.; del Barrio, J.; Scherman, O. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12320.
- (c) Kim, K. Selvapalam, N.; Ko, Y. H.; Park, K. M.; Kim, D.; Kim, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 267.
- (d) Yao, Y. Q.; Chen, K.; Hua, Z. Y.; Zhu, Q. J.; Xue, S. F.; Tao, Z. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2017**, *89*, 1.
- [8] (a) Yu, S.-B.; Lin, F.; Tian, T.; Yu, J.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 434.
- (b) Tian, J.; Chen, L.; Zhang, D.-W.; Liu, Y.; Li, Z.-T. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6351.
- (c) Tian, J.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Liu, Y.; Li, Z.-T. *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4*, 426.
- (d) Yang, B.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 970.
- (e) Tian, J.; Zhou, T.-C.; Zhang, S.-C.; Aloni, S.; Altoe, M. V.; Xie, S.-H.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Zhao, X.; Liu, Y.; Li, Z.-T. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5574.
- (f) Wang, H.; Zhang, D.; Li, Z. *Chem. J. Chin. Univ.* **2020**, *41*, 1139 (in Chinese).
- (王辉, 张丹维, 黎占亭, 高等学校化学学报, **2020**, *41*, 1139.)
- [9] (a) Xu, Z.-Y.; Mao, W.; Zhao, Z.; Wang, Z.-K.; Liu, Y.-Y.; Wu, Y.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Li, Z.-T.; Ma, D. *J. Mater. Chem. B* **2022**, *10*, 899.
- (b) Liu, Y.; Liu, C.-Z.; Wang, Z.-K.; Zhou, W.; Wang, H.; Zhang, Y.-C.; Zhang, D.-W.; Ma, D.; Li, Z.-T. *Biomaterials* **2022**, *284*, 121467.
- [10] (a) Yao, C.; Tian, J.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Liu, Y.; Zhang, F.; Li, Z.-T. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 893.
- (b) Tian, J.; Yao, C.; Yang, W.-L.; Zhang, L.; Zhang, D.-W.; Wang, H.; Zhang, F.; Liu, Y.; Li, Z.-T. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 798.
- (c) Zhang, Y.-C.; Zeng, P.-Y.; Ma, Z.-Q.; Xu, Z.-Y.; Wang, Z.-K.; Guo, B.; Yang, F.; Li, Z.-T. *Drug Delivery* **2022**, *29*, 128.
- [11] Yang, B.; Zhang, X.-D.; Li, J.; Tian, J.; Wu, Y.-P.; Yu, F.-X.; Wang, R.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Liu, Y.; Zhou, L.; Li, Z.-T. *CCS Chem.* **2019**, *1*, 156.
- [12] (a) Guo, D.-S.; Jiang, B.-P.; Wang, X.; Liu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 720.
- (b) Ma, D.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4786.
- [13] Yu, S.-B.; Qi, Q.; Yang, B.; Wang, H.; Zhang, D.-W.; Liu, Y.; Li, Z.-T. *Small* **2018**, *14*, 1801037.
- [14] Haino, T.; Yanase, M.; Fukunaga, C.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2025.
- [15] (a) Sun, W.; Wang, Y.; Ma, L.; Zheng, L.; Fang, W.; Chen, X.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14667.
- (b) Han, Y.; Tian, Y.; Li, Z.; Wang, F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 5165.
- [16] Hardie, M. J. *Supramol. Chem.* **2002**, *14*, 7.
- [17] Lim, S.; Pang, Z.; Hweiyuin, T.; Shaikh, M.; Adinarayana, G.; Garg, S. *Drug Dev. Ind. Pharm. Drug Develop. Ind. Pharm.* **2015**, *41*, 1.

(Li, L.)