

新型杯[3]咔唑衍生物的合成及其对羟喜树碱识别与检测研究

张文博 苏思铭 杨 鹏*

(沈阳药科大学无涯创新学院 沈阳 110016)

摘要 羟喜树碱(HCPT)是一种广谱的抗肿瘤药物,对其具有识别作用的荧光分子不但可以用于检测,还可因药物递送性能的提高而获得更高的活性.因此,寻找高选择性识别 HCPT 的荧光主体分子具有研究价值,但具有一定挑战性.合成了两亲性杯咔唑大环(**3**),利用荧光光谱、核磁共振、扫描电镜和透射电镜等方法研究了其与 HCPT 的主客体间相互作用.结果表明,化合物 **3** 经荧光共振能量转移效应实现比率型荧光选择性识别 HCPT,化学计量比为 2 : 1,结合常数为 $1.26 \times 10^{14} \text{ (mol/L)}^{-2}$.检测限(Limit of detection, LOD)为 $11.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$.此外,化合物 **3** 的存在显著增强了 HCPT 体外抑制人乳腺癌细胞(MCF-7)细胞增殖活性, IC_{50} 值降低了两个数量级,表明化合物 **3** 兼具分子荧光探针和药物分子载体的双重功能,为后续深入研究提供科学依据.

关键词 主客体; 荧光探针; 杯咔唑

Synthesis of A Novel Calix[3]carbazole Derivative and Its Recognition and Detection of 10-Hydroxycamptothecin

Zhang, Wenbo Su, Siming Yang, Peng*

(Wuya College of Innovation, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016)

Abstract The fluorescent molecule capable of recognizing 10-hydroxycamptothecin (HCPT), a broad-spectrum anti-tumor drug, is not only able to detect it, but also able to enhance its activity due to the improvement of the delivery. Therefore, the construction of highly selective fluorescent hosts of HCPT is valuable, but remains challenging. In this work, an amphiphilic carbazole macrocyclic molecule (**3**) was synthesized and the host-guest interaction between **3** and HCPT was studied by fluorescence spectroscopy, NMR, scanning electron microscopy and transmission electron microscopy. The results showed that **3** could recognize HCPT with a stoichiometric ratio of 2 : 1 via the mechanism of fluorescence resonance energy transfer (FRET) and a binding constant of $1.26 \times 10^{14} \text{ (mol/L)}^{-2}$. The detection of limit (LOD) is $11.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$. In addition, the complexation enhanced the activity of HCPT to inhibit the proliferation of MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) cells *in vitro*, and the IC_{50} value decreased by two orders of magnitude, indicating that **3** possessed the dual function of both fluorescence probe and molecular carrier, thus providing scientific basis for further research.

Keywords host-guest; fluorescent probe; calix[n]carbazole

羟喜树碱(HCPT)(图 1)是一种天然生物碱^[1],是从喜树中分离的 20 多种单体中最有效的抗癌化合物,其抗癌活性相当于喜树碱的 30 倍.大量研究表明,HCPT 具有高效、低毒、抗癌谱广的优点,临床用于治疗结肠癌、肝癌、胃癌、卵巢癌、白血病、头颈部肿瘤等^[2].目前尚缺少其选择性探针用于评价 HCPT 在体内的分布,以及跟踪研究肿瘤细胞在体内的迁移状况.另外,HCPT 水溶性差、生物利用度低等缺陷也限制了其临床应用^[3].为加强药物体内分布及代谢的监测,改善药物

的递送性能,设计合成对其具有识别作用的荧光分子、利用主客体间相互作用得以实现.因此,寻找高选择性识别 HCPT 的荧光主体分子具有研究价值,但具有一定挑战性.

杯[3]咔唑(图 1)是一种新型的超分子大环^[4],常用于主体分子以研究对客体分子的识别、结合及包载作用^[5-7].与传统的杯芳烃相比,其优势在于空腔更大,可以包载结构尺寸和体积较大的药物分子,具有成为药物分子载体、改善药物物化性质的潜力^[8-9].基于课题组研

* Corresponding author. E-mail: yangpeng@syphu.edu.cn

Received July 26, 2024; revised September 23, 2024; published online November 8, 2024.

Project supported by the Basic Research Projects of Liaoning Provincial Department of Education (No. LJ212410163011).

辽宁省教育厅基本科研(No. LJ212410163011)资助项目.

究基础, 本文在杯[3]咔唑“上沿”引入氨基醇结构单元以增强其水溶性; 在杯[3]咔唑亚甲基“桥”位点引入缩酮结构, 期待限制咔唑基元快速翻转过程、增强其刚性, 从而增强与客体结合的亲和力. 基于上述考虑, 本文合成了化合物 **3**.

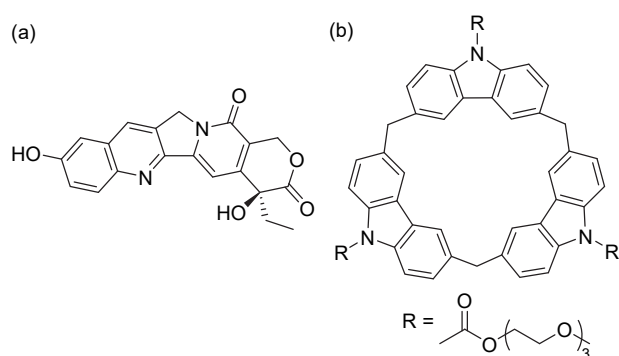


图1 (a) HCPT 和(b)杯[3]咔唑的结构式

Figure 1 Structural formula of (a) HCPT and (b) of calix[3]-carbazole

1 结果与讨论

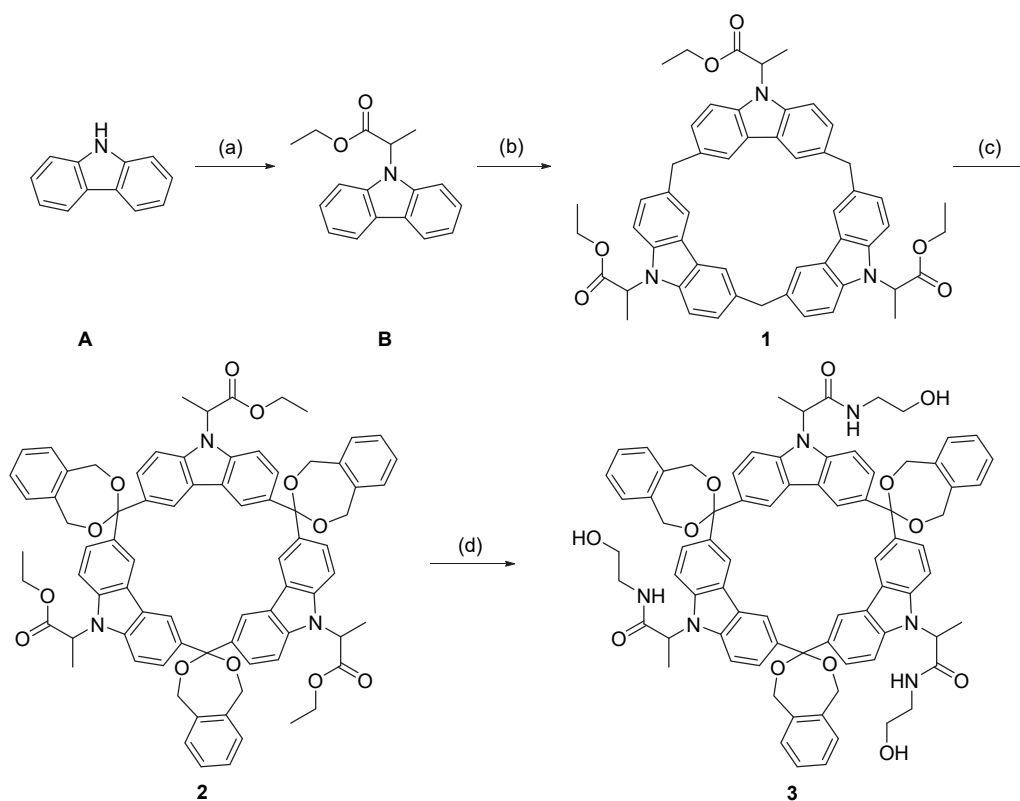
1.1 合成

如图 2 所示, 以咔唑和 2-溴丙酸乙酯为原料, 经亲

核取代反应, 在咔唑的 N 上引入酯基, 合成了化合物 **B**. 以化合物 **B** 为底物, 二氯乙烷为溶剂, FeCl_3 为催化剂, 与多聚甲醛发生 Friedel-Crafts 烷基化环合反应, 成功合成了杯[3]咔唑骨架(**1**). 以化合物 **1** 和邻苯二甲醇为原料, 无水二氯甲烷(DCM)为溶剂、2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(DDQ)为氧化剂, 合成得到化合物 **2**. 在化合物 **2** 的上沿位点引入水溶性基团, 发生氨解反应, 合成得到化合物 **3**.

重点对上述步骤的环合反应进行了条件考察. 首先, 考察了催化剂路易斯酸的影响, 初筛条件: 化合物 **B** 投料量 1 g (1.0 equiv.), 催化剂(0.3 equiv.), 溶剂为 1.0 L 二氯甲烷, 温度 25 °C. 选择路易斯酸 FeCl_3 为催化剂时, 可以清晰地监测到线性二聚体和三聚体产生、消失及其向环状三聚体转变的过程. 从表 1 结果可以看出, 环合反应收率为 39.6%. 与课题组早期工作相比^[4], 收率提高了一倍. 推测是咔唑 N 原子取代基中甲基的空间位阻效应限制了侧链中酯基官能团的快速旋转运动, 使其停留在大环空腔内侧时间增长, 增强了 3 个羰基与铁(III)离子的配位键强度, 从而在一定程度上促进了杯[3]咔唑的环合产物的生成, 提高了其收率.

此外, 考察了溶剂因素对环合收率的影响, 选择了



Reaction conditions: (a) 2-bromo-propanoic acid ethylester, NaH, DMF; (b) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, FeCl_3 , DCE; (c) 1,2-benzenedimethanol, DDQ, DCM, 0 °C; (d) Monoethanolamine, DMF, 80 °C

图2 3 的合成路线

Figure 2 Synthesis route of 3

表 1 催化剂对环合反应收率的影响
Table 1 Effects of catalysts on the yield of cyclozation

Entry	Catalyst	Yield/%
1	ZnCl ₂	0
2	FeCl ₃	39.6
3	AlCl ₃	5.3
4	BF ₃ •OEt ₂	15.2

二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、氯仿(TCM)和四氯化碳(CCl₄) 4 种溶剂的影响(表 2). 化合物 **B** 投料量 1 g (1.0 equiv.), 催化剂 FeCl₃ (0.3 equiv.), 溶剂为 1.0 L, 温度 25 °C. 结果显示, 溶剂选择为 DCE 时, 环合反应收率较高为 46.7%. 推断 DCE 在 Friedel-Crafts 烷基化环合反应过程更有利于电荷的分散, 反应平衡更趋于杯[3]咪唑的生成. 由于溶剂效应对反应的影响是复杂多变的, 本文未能进一步阐明其机制.

表 2 溶剂对环合反应收率的影响
Table 2 Effects of solvents on yield of cyclozation

Entry	Solvent	Yield/%
1	DCM	39.8
2	DCE	46.7
3	TCM	23.3
4	CCl ₄	19.2

课题组在以往研究中发现, 杯[3]咪唑亚甲基“桥”位点引入缩酮结构, 可以通过位阻作用限制咪唑基本单元快速翻转过程, 增强分子构象相对稳定性, 从而增强其刚性. 本文选择了邻苯二甲醇为原料进行缩酮化修饰, 相较于以往的乙二醇缩酮化的产品, 其不但疏水性更强, 稳定性也更好. 根据课题组前期工作, 通过图 2 中步骤 c 的方法进行杯[3]咪唑亚甲基“桥”位点的改造, 确定了一种适合、高效的合成方法: 化合物 **1** (1.0 equiv.)、邻苯二甲醇(4.0 equiv.), 氮气保护, 反应温度为 0 °C、反应时间为 30 min、溶剂选用无水 DCM、氧化剂选用 DDQ (10.0 equiv.)时为最优合成工艺条件, 收率约为 86.5%.

为了满足后续生物学测试, 将杯[3]咪唑改造成两亲性化合物. 在化合物 **2** 的上沿位置引入水溶性基团, 进行结构修饰. 本文采用了氨基醇结构单元, 通过酯的一步水解得到酰胺化产物. 发现化合物 **3** 在水中溶解度相对较好, 饱和溶解度为 5.5 mmol•L⁻¹, 表明氨基醇结构单元的引入显著提高了杯[3]咪唑的水溶性, 可以进行后续的生物功能测试.

1.2 化合物 **3** 与 HCPT 的主客体识别研究

吸收和发射波长是荧光团两个较为重要的参数^[9], 光谱测试所需要的浓度较低, **3** 在二甲基亚砜(DMSO)含量低于 1%的水中溶解测试. 图 3 中, **3** 的最大吸收波长约 340 nm, 最大发射波长约 380 nm; HCPT 的最大吸收

波长约 375 nm, 发射波长约 552 nm. **3** 发射波长完全覆盖了 HCPT 的激发波长, 表明 **3** 与 HCPT 有可能发生荧光共振能量转移(FRET)模式. 本文中紫外吸收光谱测试初始浓度均为 10 μmol•L⁻¹. 荧光发射光谱测试条件为: 初始浓度为 10 μmol•L⁻¹, λ_{ex}=340 nm, λ_{em}=350~600 nm, 狭缝宽度均为 5 nm.

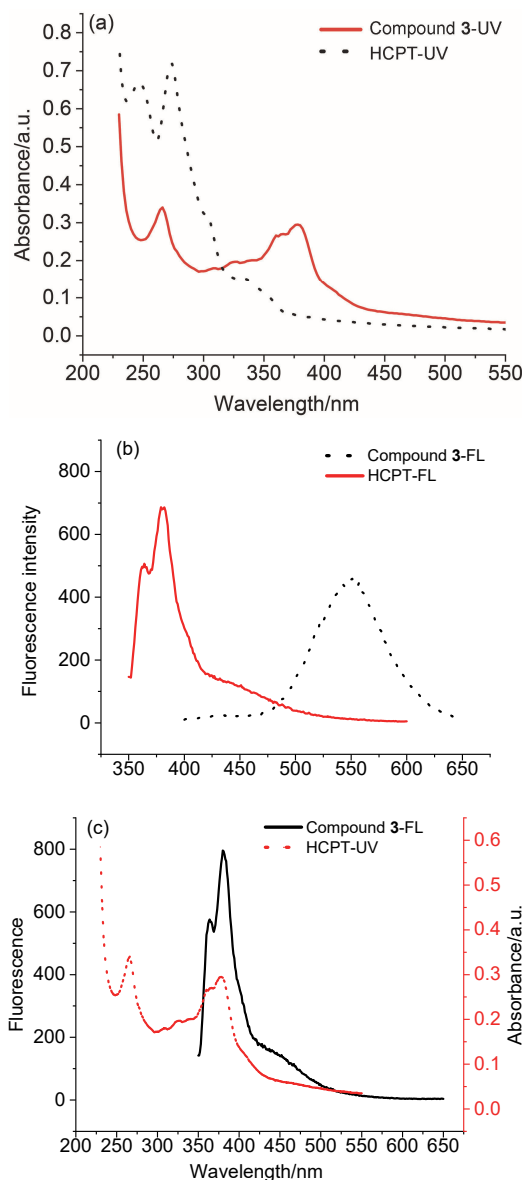


图 3 (a) **3** 与 HCPT 的紫外吸收光谱、(b) **3** 与 HCPT 的荧光光谱、(c) **3** 的荧光光谱与 HCPT 的紫外光谱

Figure 3 (a) UV-Vis of **3** and HCPT, (b) fluorescence of **3** and HCPT, and (c) fluorescence of **3** and UV-Vis of HCPT

1.2.1 **3** 与 HCPT 的荧光滴定

以 **3** 作为测试底物, 用波长 340 nm 激发 **3**, 并向其逐渐滴加 HCPT, 测得复合体系的荧光光谱如图 4a 所示. 随着 HCPT 的滴加, **3** 在 360 和 380 nm 发射波长处的强度快速下降, 而 HCPT 在 552 nm 波长处强度快速

增高, 显示出典型的 FRET 模式. 又以 HCPT 作为测试底物, 用波长为 300 nm 激发 HCPT, 并向其逐渐滴加 **3**, 测得荧光光谱如图 4b 所示. 随着 **3** 的滴加, HCPT 在 552 nm 发射波长处强度逐渐下降, **3** 在 400~500 nm 处强度逐渐增加, 在 *ca.* 502 nm 处观察到一个明显的等发射点. 经 Job's Plot 测试(图 5a), 确定其主客体结合比例为 2 :

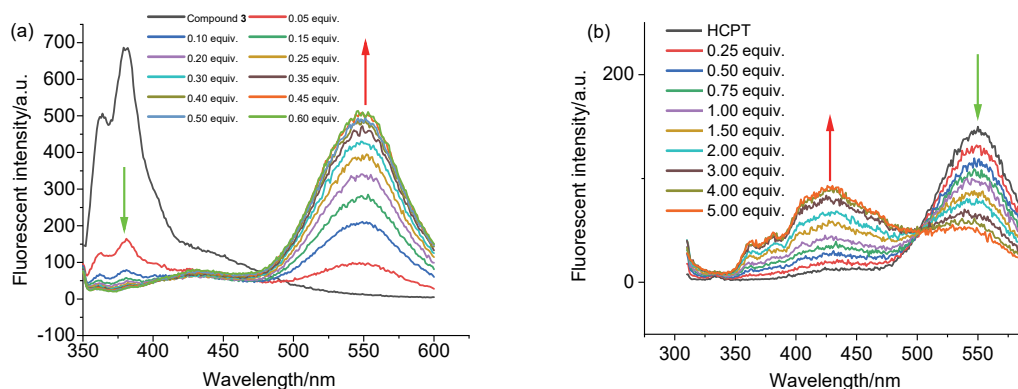


图 4 (a) **3** 与 HCPT 的正向荧光滴定光谱和(b) **3** 与 HCPT 的反向荧光滴定光谱

Figure 4 (a) Forward fluorescence titration spectra of **3** and HCPT, and (b) reverse fluorescence titration spectra of **3** and HCPT

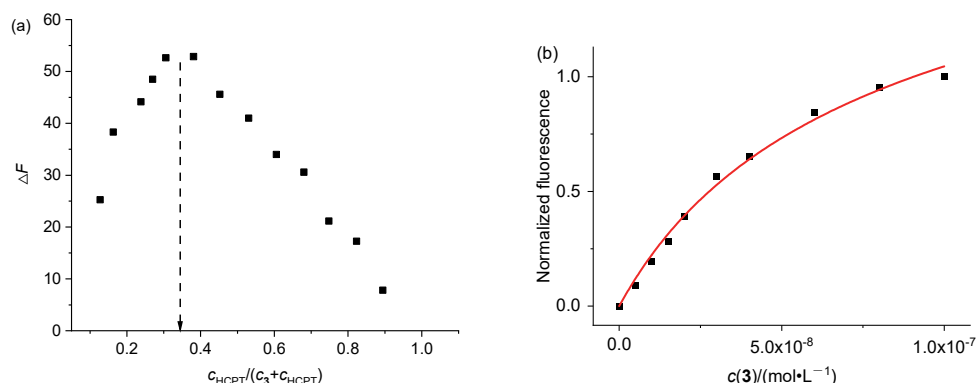


图 5 (a) **3** 与 HCPT 的 Job's Plot 曲线, 以及(b) **3** 与 HCPT 的非线性校正曲线拟合曲线

Figure 5 (a) Job's Plot curve of **3** and HCPT, and (b) nonlinear fitting curve of **3** and HCPT

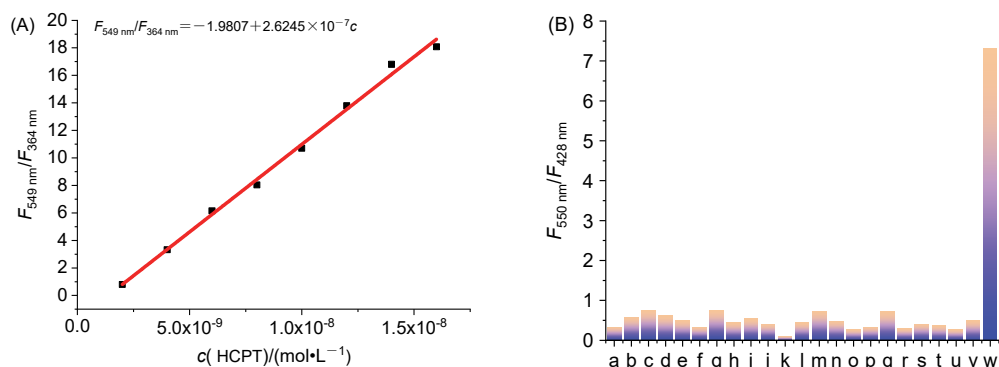


图 6 (A) $F_{549\text{ nm}}/F_{364\text{ nm}}$ 与 HCPT 浓度之间的荧光滴定光谱校正曲线, 以及(B) **3** 与客体分子的 $F_{549\text{ nm}}/F_{364\text{ nm}}$ 对比图

Figure 6 (A) Fluorescence titration spectrum calibration curve between $F_{549\text{ nm}}/F_{364\text{ nm}}$ and the concentration of HCPT, and (B) comparison of $F_{549\text{ nm}}/F_{364\text{ nm}}$ between guests and **3**

(a) *o*-Phenanthroline, (b) 2,2'-bipyridine, (c) 4,4'-bipyridine, (d) (*R*)-naprofen, (e) (*S*)-naprofen, (f) acenaphthenequinone, (g) anthraquinone, (h) Ca^{2+} , (i) Co^{2+} , (j) Mg^{2+} , (k) Pb^{2+} , (l) Fe^{3+} , (m) podophyllotoxin, (n) matrine, (o) quinoline, (p) artemisinin, (q) santonin, (r) dihydroqinghaosu, (s) ursolic acid, (t) corydaline, (u) etoposide, (v) paclitaxel, (w) 10-hydroxycamptothecin.

$F_{364\text{nm}} = -1.9807 + 2.6245 \times 10^{-7}c$ ($R^2 = 0.9964$), 结果表明 **3** 能够定量的结合 HCPT, 检测限(Limit of detection, LOD)是 $11.7 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$. 检测限公式: $\text{LOD} = 3\sigma/S$, σ 为线性斜率, S 是 5 次空白样的检测值的标准偏差.

为了进一步验证 **3** 与 HCPT 的结合模式是否专一性结合, 测试 **3** 和其它客体是否也发生 FRET 作用模式. 选取客体分子 $F_{549 \text{ nm}}/F_{364 \text{ nm}}$ 荧光数据, 经过对比(图 6b), **3** 和 HCPT 结合后, $F_{550 \text{ nm}}/F_{428 \text{ nm}}$ 的比值最高, 说明 **3** 与 HCPT 具有特异性传感特性.

1.2.2 **3** 的 NOESY 谱图

为了推测 **3** 的立体结构, 根据图 7 显示, 谱图在 H^1 (或 H^8), H^2 (或 H^7)均和 H^9 出现交叉峰, 说明两核间有 NOE 相关. 同时, H^4 (或 H^5)和 H^{16} (或 H^{17})有出现交叉峰, 也说明两核间有 NOE 相关. 说明 **3** 的空间结构为杯式构象^[4]. 遗憾的是, 在含有 40% D_2O 的 $\text{DMSO}-d_6$ 溶剂环境中, **3** 与 HCPT 复合物的二维 NOESY 图谱并未给出显著的相关峰, 可能是当前条件两者作用力较弱的缘故. 进一步提高 D_2O 含量, 两者发生共沉淀, 无法给出清晰的核磁谱图.

由于核磁测试对底物浓度要求远高于荧光光谱测试的要求, 为使 HCPT 溶解, 核磁波谱在含有 40% D_2O 的 $\text{DMSO}-d_6$ 溶剂环境中进行测试. 查阅文献[10]可知 HCPT 的峰归属, 将 **3** 滴加入 HCPT, **3** 的加入使 HCPT 的 H_a 和 H_d 向高场移动, H_c 向低场移动. 该结果可定性地说明 HCPT 因与杯[3]咔唑的咔唑基元 $\pi-\pi$ 堆积作用而被屏蔽.

1.2.3 扫描电镜与透射电镜研究

为了直观观测 **3** 与 HCPT 形成主客体复合物后的形态, 将 **3** 与 HCPT 以 2 : 1 (物质的量比)在水中制备成复合物 **3**-HCPT, 采用扫描电子显微镜和透射电子显微镜评价了 **3**、HCPT 及它们的复合物在微纳米尺度上的形态.

在微米分辨率的视野下(图 8、图 9), **3** 自身表现为许多不规则的球形聚集态, HCPT 自身显示的形貌为堆积状态, **3** 与 HCPT 结合后显示出分散的球型颗粒, 并伴有更高的孔隙率. 以上结果充分表明 **3** 和 HCPT 之间通过非共价键相互作用形成了主客体复合物.

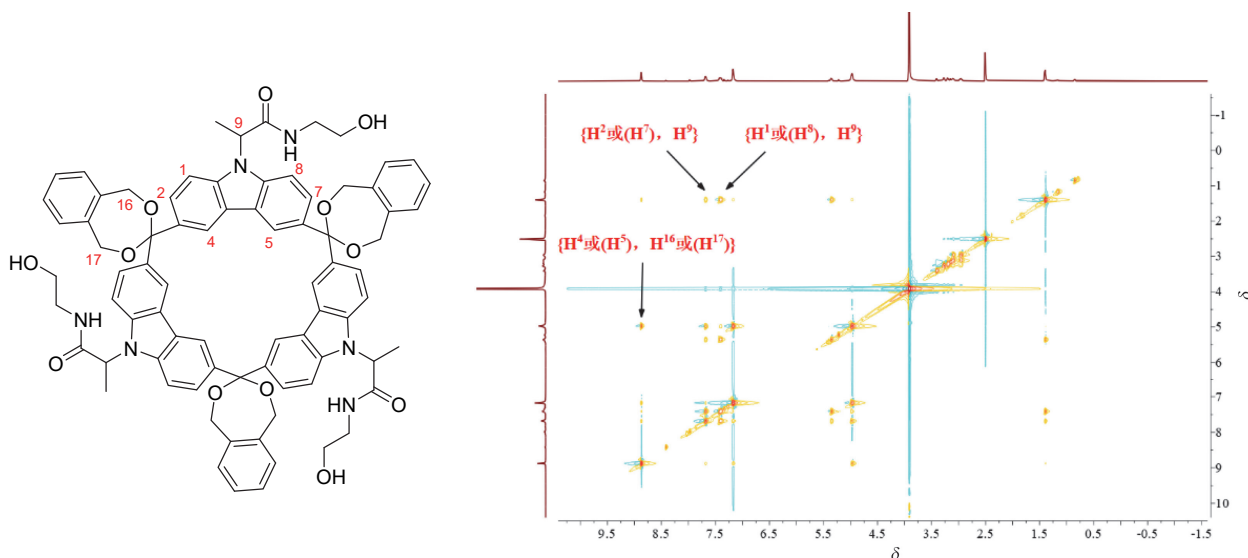


图 7 **3** 的 NOESY 图谱 [$\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}-d_6$ ($V:V=4:6$)]

Figure 7 NOESY of **3** [$\text{D}_2\text{O}/\text{DMSO}-d_6$ ($V:V=4:6$)]

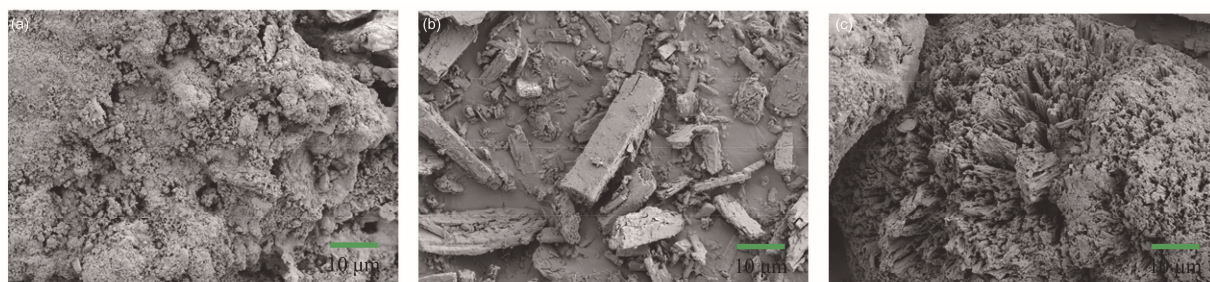


图 8 (a) **3**、(b) HCPT、(c) **3** 与 HCPT 复合物的扫描电子显微镜图

Figure 8 Scanning electron microscope (SEM) images of (a) **3**, (b) HCPT, (c) **3** and HCPT complexes

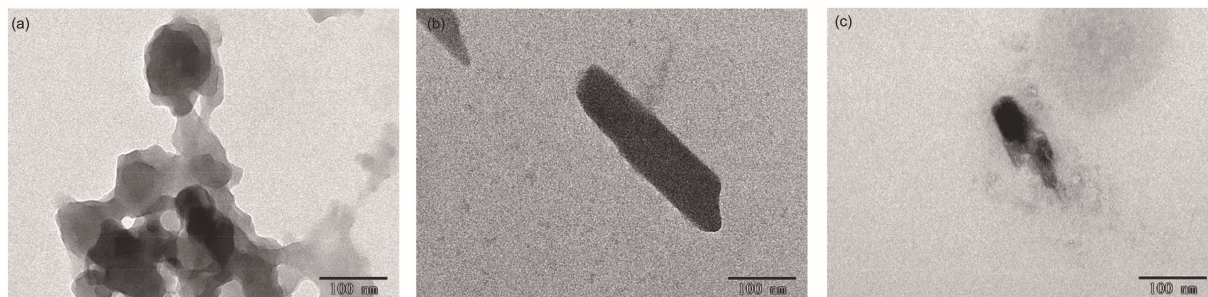


图9 (a) **3**, (b) HCPT, (c) **3** 与 HCPT 复合物的透射电子显微镜图

Figure 9 Transmission electron microscope (TEM) images of (a) **3**, (b) HCPT, (c) **3** and HCPT complexes

1.2.4 体外抑制 MCF-7 细胞增殖活性研究

通过四甲基偶氮唑蓝微量酶反应色法(MTT)测定对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 值来评价其对癌细胞的抑制作用, 具体表现为 IC_{50} 值的变化, 其结果如表 3 所示.

表 3 样品的 IC_{50} 值^a
Table 3 IC_{50} values of samples

Sample	$IC_{50}/(\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1})$
3	>50
HCPT	0.21 ± 0.03
3 -HCPT	0.0026 ± 0.0005

^a IC_{50} : 50% inhibitory concentration, measured by standard MTT assay for MCF-7.

通过 IC_{50} 值的变化, 复合物对 MCF-7 细胞的抑制作用增强了将近 2 个数量级, 说明 **3** 不仅可以结合 HCPT, 而且可以增强 HCPT 对 MCF-7 细胞的抑制作用. 推测 **3** 提高了细胞对 HCPT 分子的转运能力, 增强了药效和细胞摄取能力, 有望实现更好的药物递送.

2 结论

本研究合成了一种两亲性杯[3]咔唑大环(**3**), 探究了 **3** 与 HCPT 之间主客体相互作用, 初步探索了构筑超分子探针的性能. **3** 能够识别和结合 HCPT, 并以 2:1 的形式与 HCPT 结合, 结合常数为 $1.26 \times 10^{14} (\text{mol/L})^{-2}$. **3** 能够通过 FRET 机制实现对 HCPT 的比率型荧光选择性检测, 检测限为 $11.7 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$. 核磁共振及电镜等结果表明, 两者之间的特异性相互作用, 形成超分子复合物. 两者相互促进, 提高了 HCPT 的抗肿瘤活性, 表明 **3** 不但具有荧光探针的功能, 而且具有构建药物载体的潜力. 在后续的研究中进一步探索其光学性能和分子载体性能.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker-microTOF-Q 质谱仪(美国 Agilent 公司), 薄层色谱硅胶板(安徽安耐吉化学技术有限公司), FA-1004

电子分析天平(上海天平仪器厂), SN-MS-H280D 型智能磁力搅拌器(上海尚仪科技有限公司), RE-52AA 旋转蒸发器(上海亚荣科技有限公司), TU-1810 紫外-可见分光光度计(北京普析仪器有限公司), 显微熔点仪(上海蔡司光学仪器有限公司), BrukerAvance-III 型核磁共振分析仪(德国 Bruker 公司), CT-5000h 型冷阱(郑州长城工贸有限公司).

咔唑(质量分数为 98%, 上海麦克林生化科技有限公司), 2-溴丙酸乙酯(质量分数为 98%, 安徽安耐吉化学技术有限公司), 2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(质量分数为 99%, 安徽安耐吉化学技术有限公司), 邻苯二甲醇(质量分数为 98%, 安徽安耐吉化学技术有限公司), 三氯化铁(质量分数为 98%, 安徽安耐吉化学技术有限公司), 乙醇胺(质量分数为 98%, 上海毕得化学技术有限公司), *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)等其余试剂均为分析纯、市售.

3.2 实验方法

3.2.1 2-(9*H*-咔唑基)丙酸乙酯(**B**)的合成

取 30.0 g (0.1796 mol) 咔唑放于 500 mL 圆底烧瓶, 加入 200 mL 的 DMF, 使其全部溶解, 用冰盐浴将温度冷却至 0~5 °C, 分批次加入 10.7 g (0.2695 mol) 氯化钠, 冰浴下搅拌 30 min, 有大量白色固体析出, 直至无气泡放出, 缓慢滴加 39.0 g (0.2155 mol) 2-溴丙酸乙酯, 反应时间 60 min, 薄层色谱(TLC)监测反应进程, 直至原料点消失. 反应结束后, 向反应液里缓慢加入 20 mL 乙醇, 进行淬灭. 用 500 mL 乙酸乙酯对反应液进行萃取, 分 3 批次用水进行洗涤, 并调节 pH 为 7.0 左右, 收集并合并有机相, 减压旋蒸, 得到浅红色油状液体, $R_f=0.5$ [TLC: $V(\text{石油醚}):V(\text{二氯甲烷})=3:1$], 45.2 g, 收率 94.6%. m.p. 51~52 °C; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.17 (d, $J=7.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.50 (d, $J=8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.43 (t, $J=7.7, 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.22 (t, $J=7.4, 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 5.89 (q, $J=7.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.13 (qq, $J=7.1, 3.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.70 (d, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.06 (t, $J=7.1 \text{ Hz}$, 3H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 290.1157, found

290.1161).

3.2.2 多聚[1-乙氧基-2-(3,6-二亚甲基)咪唑基-丙酰基]环状三聚体(**1**)的合成

取 20.0 g (0.0749 mol) 化合物 **B**, 放于 2000 mL 圆底烧瓶, 加入 1000 mL 二氯乙烷, 搅拌均匀后加入 3.6 g (0.0225 mol) 三氯化铁, 继续搅拌 60 min, 反应液由澄清变为墨绿色. 再向反应瓶中加入 11.2 g (0.3745 mol) 的多聚甲醛, 继续反应 3 h, TLC 监测, 直至原料点消失. 反应结束后, 加入 5 mL 氨水进行淬灭, 搅拌 10 min, 反应液转变为黄色澄清溶液. 随后将反应液分批次用水萃取 3 遍, 合并有机相, 减压旋蒸得到粗品, 胶柱层析提纯 [V (二氯甲烷): V (石油醚)=4:1] 得到白色固体 **1**, R_f =0.5 [TLC: V (石油醚): V (二氯甲烷)=10:1], 9.6 g, 收率 46.5%. m.p. 266~267 °C; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.35 (d, J =1.7 Hz, 6H), 7.41 (dd, J =8.3, 1.7 Hz, 6H), 7.29 (d, J =8.3 Hz, 6H), 5.70 (q, J =7.1 Hz, 3H), 4.19 (s, 6H), 4.11~3.99 (m, 6H), 1.55 (d, J =7.1 Hz, 9H), 1.00 (t, J =7.1, 9H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_6$ (M^+) 837.3778, found 837.3745.

3.2.3 多聚[1-乙氧基-2-[3,6-[1,5-二氢苯并[e][1,3]二氧杂环庚烯]二亚甲基咪唑基-丙酰基]]环状三聚体(**2**)的合成

取 1.5 g (1.8 mmol) 化合物 **1**, 置于 200 mL 圆底烧瓶, 加入 100 mL 无水二氯甲烷, 加入邻苯二甲醇 2.5 g (18.1 mmol), 氮气保护, 在冰浴条件下搅拌 10 min, 再加入 4.1 g (18.1 mmol) 的 2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌, 磁力搅拌 1 h, TLC 监测. 反应结束后, 将反应液用二氯甲烷/水相萃取 7~10 次至水层无色. 将反应液合并进行减压蒸馏, 柱层析提纯 [V (二氯甲烷): V (甲醇)=500:1], 得到白色固体 **2**, R_f =0.4 [TLC: V (甲醇): V (二氯甲烷)=1:20], 1.7 g, 收率 76.5%. m.p. 310~311 °C; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.94 (s, 6H), 7.71 (t, J =6.8 Hz, 6H), 7.37 (dd, J =6.8, 2.2 Hz, 7H), 7.22 (s, 12H), 5.75 (d, J =7.2 Hz, 3H), 5.03 (d, J =14.1 Hz, 12H), 4.11~3.92 (m, 6H), 1.54 (dd, J =7.2, 2.2 Hz, 9H), 1.03~0.92 (m, 9H); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{78}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{NaO}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 1262.4779, found 1262.4772).

3.2.4 多聚[1-乙氧基-2-[3,6-[1,5-二氢苯并[e][1,3]二氧杂环庚烯]二亚甲基咪唑基-丙酰基]]环状三聚体(**3**)的合成

取 100.0 mg (0.025 mmol) 化合物 **2** 于 25 mL 圆底烧

瓶, 加入 5 mL DMF, 搅拌至溶解, 加入 1 mL (4 mmol) 乙醇胺, 油浴 120 °C, 搅拌 8 h, TLC 监测. 待原料反应完全, 将反应液倒入 10 mL 水中, 有大量固体析出, 抽滤, 用水、甲醇和正己烷分别洗涤 2 遍, 烘干, 得到白色固体 **3**, R_f =0.4 [TLC: V (二氯甲烷): V (甲醇)=20:1], 88.0 mg, 收率 85.3%. m.p. 351~352 °C; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.93 (s, 6H), 7.84 (dq, J =9.0, 5.2 Hz, 3H), 7.70 (dd, J =12.5, 8.7 Hz, 6H), 7.48~7.41 (m, 6H), 7.23 (s, 12H), 5.40 (q, J =7.5 Hz, 3H), 5.03 (dd, J =22.0, 4.0 Hz, 12H), 4.41 (s, 3H), 3.26 (dd, J =8.9, 6.3, 3.1 Hz, 3H), 3.19 (dt, J =11.0, 5.8 Hz, 3H), 3.10 (dt, J =12.7, 6.0 Hz, 3H), 2.95 (dq, J =12.7, 6.0 Hz, 3H), 1.41 (d, J =7.3 Hz, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 169.9, 139.7, 139.4, 138.4, 138.2, 135.3, 127.1, 126.6, 123.8, 118.9, 110.2, 107.2, 66.5, 59.7, 52.9, 42.1, 15.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{78}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{NaO}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 1307.5106, found 1307.5105).

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **B**、**1**~**3** 的核磁共振氢谱、碳谱和高分辨质谱, 以及客体分子的结构及荧光滴定谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] Zhang, Y.; Jiang, K.; Qing, D.; Huang, B.; Jiang, J.; Wang, S.; Yan, C. *RSC Adv.* **2017**, 7, 12185.
- [2] Xu, Y.; Villalona-calero, M. A. *Ann. Oncol.* **2002**, 13, 1841.
- [3] Chen, Y.; Wang, Z.; Wang, X.; Su, M.; Xu, F.; Yang, L.; Jia, L.; Zhang, Z. *Int. J. Nanomed.* **2022**, 17, 4227.
- [4] Yang, P.; Jian, Y.; Zhou, X.; Li, G.; Deng, T.; Shen, H.; Yang, Z.; Tian, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2974.
- [5] Li, G.; Song, X. Y.; Yu, H.; Hu, C.; Liu, M.; Cai, J.; Zhao, L.; Chen, Y.; Yang, P. *Sens. Actuators, B* **2018**, 259, 177.
- [6] Yang, Z. Z.; Chen, Y.; Li, G.; Tian, Z.; Zhao, L.; Wu, X.; Ma, Q.; Liu, M.; Yang, P. *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 6087.
- [7] Zhang, F.; Du, X. S.; Zhang, D. W.; Wang, Y. F.; Lu, H. Y.; Chen, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 15291.
- [8] Li, G.; Zhao, L.; Yang, P.; Yang, Z.; Tian, Z.; Chen, Y.; Shen, H.; Hu, C. *Anal. Chem.* **2016**, 88, 10751.
- [9] Zhao, L.; Kang, L.; Chen, Y.; Li, G.; Wang, L.; Hu, C.; Yang, P. *Spectrochim. Acta A* **2018**, 193, 276.
- [10] Chen, D. L.; Xiao, T. X.; Monflier, E.; Wang, L. Y. *Commun. Chem.* **2024**, 7, 88.

(Cheng, F.)