

芳杂环类多重氢键分子钳人工受体对中性分子的识别性能研究

牟其明 赵志明 陈淑华^{* *}

(四川大学化学学院 成都 610064)

摘要 根据多点氢键识别原理,设计合成了新的分子钳受体 1~6. 研究了其对巴比妥、尿素、二苯甲酮、戊二酰亚胺等中性分子的识别性能. 用差紫外光谱法测定了结合常数和自由能变化(ΔG). 结果表明,所有分子钳受体与所考察的客体分子均形成 1:1 型超分子配合物,识别作用的推动力主要为多重氢键的协同作用. 讨论了主客体间尺寸/形状、几何互补等因素对形成超分子配合物的影响. 并利用 ^1H NMR、计算机模拟作辅助手段对实验结果和现象进行了解释.

关键词 分子识别,芳杂环,分子钳,氢键,差紫外光谱

Recognition of Heteroaromatic Molecular Tweezers Involving Multiple Hydrogen-bonding Sites for Neutral Molecules

MU, Qi-Ming ZHAO, Zhi-Ming CHEN, Shu-Hua^{*}

(Faculty of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

Abstract Six molecular tweezers (1~6) have been synthesized based on the incorporation of multiple hydrogen-bonding groups into the cleft to provide both orientation and selective complexation of substrate. Molecular recognition properties of these receptors for barbiturate, urea, diphenylmethanone and glutarimide have been investigated by UV-visible spectroscopic titration, which indicates that the supramolecular complexes consist of 1:1 host and guest molecules. The main driving forces are the multiple hydrogen bonding in molecular recognition. The molecular recognition ability is discussed from the viewpoint of the size/shape-fit and geometrical complementary relationship. Computer-aided study and ^1H NMR spectroscopy have been employed to elucidate the binding behavior of these molecular tweezers.

Key words molecular recognition, heteroaromatics, molecular tweezer, hydrogen bonding, UV spectral titration

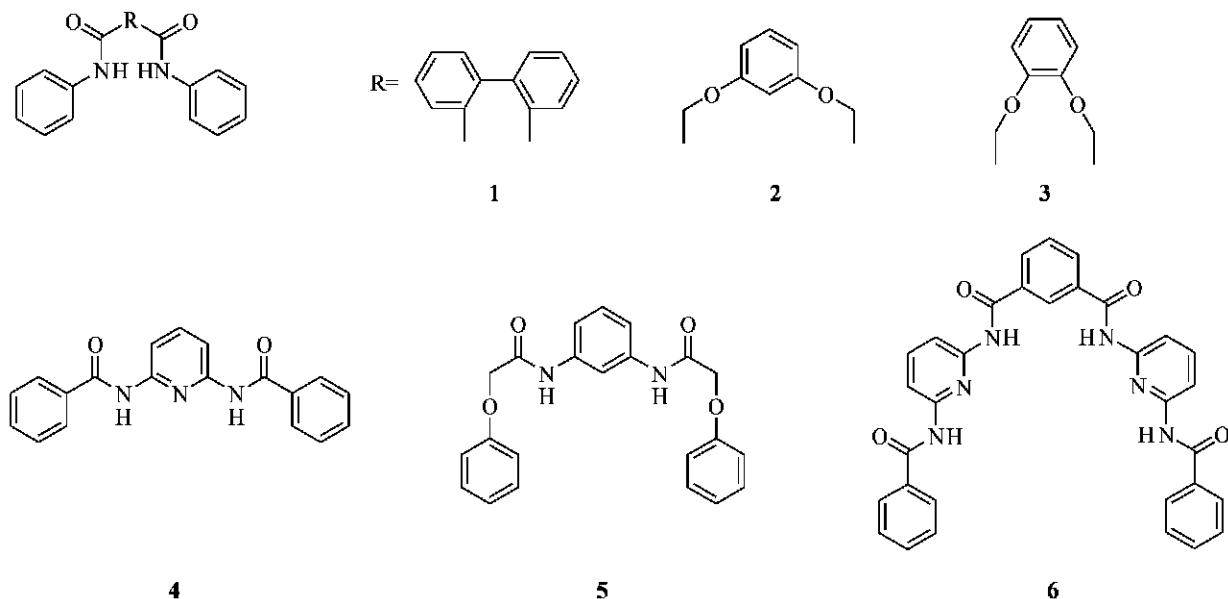
研究人工受体对中性分子的识别是现代生物有机化学中具有挑战性的课题^[1]. 非共价键作用是分子识别的主要推动力. 在生物、化学、材料科学中,非共价键作用力对决定超分子体系的三维结构和功能特征起着重要的作用^[2]. 氢键是这些非共价键作用中最为重要和强大的作用力之一. 尽管单个氢键作用的能量很小($4.2 \sim 29.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$),但是在受体中多重氢键协同作用可导致对客体分子强的选择性结合. 如 Bell 等^[3]合成的具有 6 个氢键结合部位的

钳形受体与尿素的结合常数(K_a)达 $10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, Gbawami 等^[4,5]合成的包含 4 个氢键结合部位的钳形受体对客体二元羧酸等的结合常数可达 $10^4 \sim 10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$,而 Hong Chiyang 等^[6]报道的包含两个氢键结合部位的受体的结合能力比较弱,其 K_a 仅为 $10^2 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. 为了深入理解和研究超分子体系中的非共价键作用 and 多重识别(multiple recognition)效应,我们设计合成了一系列分别具有 3, 4, 6 个氢键授-受

^{*} E-mail: chemchensh@sina.com; Fax: 028-5412285

Received April 19, 2002; revised May 30, 2002; accepted July 4, 2002.

国家自然科学基金(No. 20072026)资助项目.



图式 1 分子钳 1~6 的结构

Scheme 1 Structure of molecular tweezers 1~6

部位的新芳杂环分子钳1~6(图式1)^[7],本文报道其对中性分子的识别配合性能.我们采用差紫外光谱法测定了主客体配合物的结合常数和自由能变化,讨论了识别作用的推动力及形状、大小匹配和几何互补等因素对形成主-客体配合物的贡献.并用核磁氢谱和计算机模拟作为辅助手段对主要的实验结果和现象进行了解释.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

紫外-可见光谱仪为日本岛津 UV-240 型分光光度计.核磁定性由 JNM-FX90Q 和 VARIAN MERCURY 200 型核磁共振仪测定.滴定所用溶剂氯仿(AR)经无水氯化钙干燥 24 h 后重蒸使用.主体分子由本实验室合成,戊二酰亚胺参照文献[8]合成,其余客体分子尿素、二苯甲酮、巴比妥均为分析纯试剂,未经进一步纯化直接使用.

1.2 方法

1.2.1 紫外分光光度滴定法

以氯仿作溶剂,固定主体分子钳的浓度在 $4 \times 10^{-5} \sim 10 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ 之间(由主体摩尔消光系数的大小决定所配溶液浓度的大小),不断加入客体分子,其浓度在 $10^{-4} \sim 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ 间变化,测定各组配合物溶液的吸光度值.为消除客体化合物在紫外区的干扰,采用相同浓度的客体氯仿液作参比,同时

为排除体积变化对吸光度的影响,主体中加入客体化合物的总体积不超过 100 μL .测定温度控制在 $(25 \pm 0.1)^\circ\text{C}$,吸光度误差不超过 0.002.

1.2.2 分子模拟

应用 Chem 3D 程序^[9](MM2)对主客体及其配合物进行系统的构象搜寻和结构最佳化.

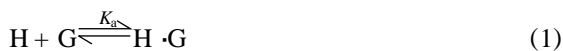
1.2.3 核磁法^[10]

往三支核磁样品管中依次加入浓度为 $0.5 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$ 的主体、客体和等摩尔量(1:1)的主客体混合物的 d_6 -DMSO 溶液,分别测定其核磁共振氢谱,观察其质子的化学位移变化.

2 结果与讨论

2.1 主客体配合物的形成及其化学计量

差光谱实验中,固定主体分子钳的浓度,往主体溶液中加入不同浓度的客体溶液.随着客体分子的不加入主体生色团的最大吸收呈规律性下降,典型的吸收变化见图 1,表明客体分子进入主体分子裂穴并产生了识别配合作用.若主客体间形成 1:1 型超分子配合物,则其配合作用可用方程(1)来表达,根据修饰的 Hildebrand-Benesi^[11] 方程(2),以 $1/A$ 对 $1/[G]_0$ 作图,可得一条直线(如图 2).计算结果表明,本文测定的所有主体与客体均形成 1:1 型超分子配合物,其配合物的结合常数(K_a)和自由能变化(ΔG_0)列于表 1.



$$\frac{1}{A} = \frac{1}{K_a a [\text{G}]_0} + \frac{1}{a} \quad (2)$$

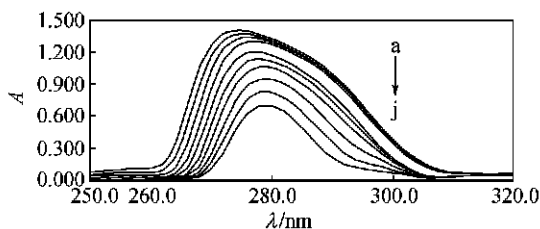


图 1 分子钳 4 ($4.040 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) 中加入客体戊二酰亚胺的紫外光谱变化图

Figure 1 UV-vis spectra of **4** ($4.040 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) in the presence of glutarimide

(a) 0; (b) 1.0×10^{-3} ; (c) 2.1×10^{-3} ; (d) 3.2×10^{-3} ; (e) 4.2×10^{-3} ; (f) 5.2×10^{-3} ; (g) 6.3×10^{-3} ; (h) 7.3×10^{-3} ; (i) 8.4×10^{-3} ; (j) $9.4 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ with λ_{max} at 274.8 nm

表 1 25 时分子钳 1~6 与客体分子在 CHCl_3 中形成包结配合物的结合常数 (K_a) 及自由能变化 ($-\Delta G_0$)

Table 1 Association constants (K_a) and Gibbs free energy changes ($-\Delta G_0$) for the inclusion complexation of guests with molecular tweezers **1**~**6** in CHCl_3 at 25

主体	客体	氢键个数	$K_a^a/(\text{L mol}^{-1})$	$-\Delta G_0/(\text{kJ mol}^{-1})$
1	二苯甲酮	2	60.0	10.15
	尿素	4	219.0	13.35
2	二苯甲酮	2	51.0	9.74
	尿素	4	270.0	13.87
3	二苯甲酮	2	45.0	9.43
	尿素	4	205.0	13.19
4	二苯甲酮	2	41.0	9.20
	戊二酰亚胺	3	90.0	11.15
5	二苯甲酮	2	55.0	9.93
	戊二酰亚胺	3	99.0	11.38
6	尿素	4	2630.0	19.51
	巴比妥	6	8250.0	22.34

^a Estimated error for K_a : < 20 %.

由表 1 可以看出: (1) 芳杂环类分子钳人工受体对所考察的客体分子二苯甲酮、尿素、戊二酰亚胺、巴比妥均具有识别能力, 主客体之间形成 1:1 型超分子配合物, 识别作用的推动力主要为多重氢键的协同作用。 (2) 主客体间形成的氢键个数越多, 则

结合常数越大, 配合物也就越稳定。如分子钳 6 与巴比妥形成超分子配合物时, 6 重氢键的协同作用使得其结合常数高达近 10^4 L mol^{-1} 。这再次证明尽管单个氢键作用的能量很小, 但是当多重氢键协同作用可导致受体对客体分子强的选择性结合。 (3) 主客体间几何形状、尺寸大小的匹配对形成配合物的结合常数也有明显的影响。采用不同的隔离基 (spacer), 得到的受体裂穴大小、几何形状不一样, 结合常数也有差异。如分子钳 3 和 6 与尿素形成配合物时, 虽然都存在四重氢键, 但其结合常数却相差近 10 倍。 (4) 虽然客体二苯甲酮含有苯环, 但与主体配合时, 由于几何构型不匹配不存在 π - π 重迭作用。其与主体 1~5 在形成超分子配合物的过程中主要推动力为二重氢键的协同作用, 因而结合常数较小。为了进一步分析这些受体与中性分子识别作用的推动力, 我们利用 $^1\text{H NMR}$ 谱研究了分子钳 6 与巴比妥的结合作用并利用计算机模拟作辅助手段对实验结果进行了解释。

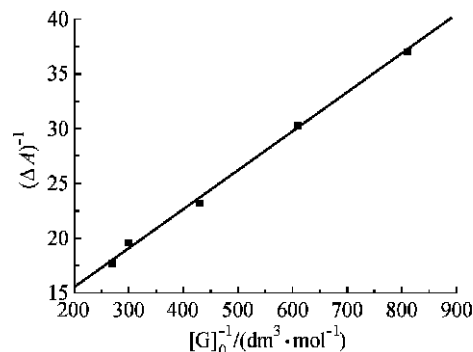


图 2 25 时分子钳 3 与尿素在 CHCl_3 中形成配合物的 $1/A$ 对 $1/[G]_0$ 作图

Figure 2 Typical plot of $1/A$ versus $1/[G]_0$ for the inclusion complexation of molecular tweezer **3** with urea in CHCl_3 at 25

2.2 计算机模拟

分子模拟显示, 受体 1~6 的最低能量构象均为钳型 (图 3)。当客体分子进入主体分子的裂穴内时, 与主体手臂上的酰胺氮氢以及吡啶氮原子形成多重氢键作用。主客体结构不同, 形成氢键的个数也不相同。从图 4 中可以看出, 分子钳 6 与客体巴比妥形成六重氢键。客体巴比妥的三个羰氧分别与分子钳 6 的酰胺氮氢形成四重氢键, 而分子钳 6 的两个吡啶氮原子分别与巴比妥的氮氢形成两重氢键。巴比妥的两个乙基则处于分子钳 6 的两个苯环之间。

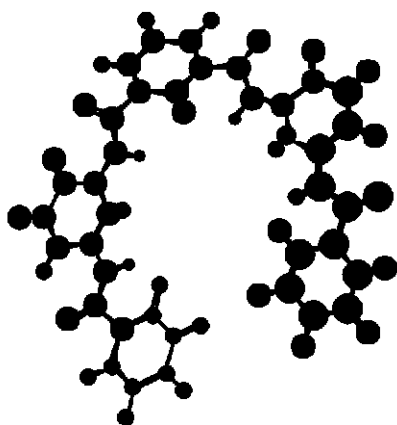


图3 分子钳6的最低能量构象

Figure 3 Minimum energy structure of molecular tweezer 6

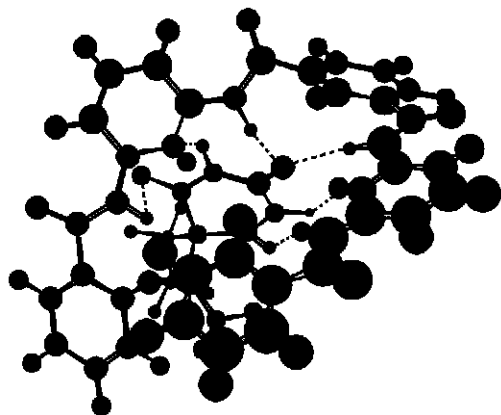


图4 分子钳6与巴比妥形成包结配合物的最低能量构象

Figure 4 Minimum energy structure for the inclusion complexation of molecular tweezer 6 with barbiturate

2.3 ^1H NMR 研究结果

^1H NMR 谱是研究主客体间氢键作用的重要手段之一. 本工作测定了受体6、巴比妥、以及二者1:1共存时的 ^1H NMR 谱, 发现受体6的酰胺氮氢和芳氢以及巴比妥的氮氢化学位移值均有一定程度的变化. 表2是主体、客体和它们在1:1主客体混合物溶液中的 ^1H NMR 数据, 列出了其相关质子的化学位移变化.

从表2中可以看出, 受体与底物形成1:1型超分子配合物后, 其相关质子的化学位移值发生了不同程度的低场或高场移动. 主体和客体的酰胺氮氢质子的化学位移分别向低场移动了0.201, 0.197, 0.018, 这表明在配合物的形成过程中, 主体的酰胺氮氢和客体的氮氢均参与了形成氢键的作用. 由于Spacer间苯二甲酰的2-H处于客体巴比妥的羰基去

屏蔽区域内, 所以其化学位移值也向低场移动了0.032. 另外, 巴比妥中的 CH_2 , CH_3 的化学位移值分别向高场移动了0.012, 0.013, 说明它们与主体苯环的距离大约相等, 处于钳形分子的两个arm之间的空穴内, 因而受主体苯环屏蔽效应, 化学位移值向高场移动. 这说明分子钳6与巴比妥间确实发生了氢键相互作用. 该结果与我们用Chem 3D程序对主客体配合物的最低能量构象进行优化的结果完全吻合.

表2 分子钳6加入巴比妥前后主客体中相关质子的化学位移(δ)^aTable 2 ^1H NMR data for the complexation of molecular tweezer 6 with barbiturate in $\text{DMSO}-d_6$

质子类型	主体或客体	配合物	H
			(配合物 - 主体或客体)
巴比妥中 CONH	11.541	11.559	0.018
Pyr-NHCO	11.025	11.222	0.197
Pyr-NHCO	10.833	11.034	0.201
isophth-2-H	8.670	8.702	0.032
巴比妥中 CH_2	1.783	1.770	-0.013
巴比妥中 CH_3	0.748	0.736	-0.012

^a Value was measured in the same concentration and condition.

综上所述, 分子钳1~6对所考察的中性分子均有识别作用, 主客体间形成1:1型超分子配合物. 主客体间形成的氢键数目越多, 其结合常数也越大. 多重氢键的协同作用是这类芳杂环分子钳人工受体识别作用的主要推动力, 并且受体与底物的大小、形状匹配和几何互补在识别中起重要作用.

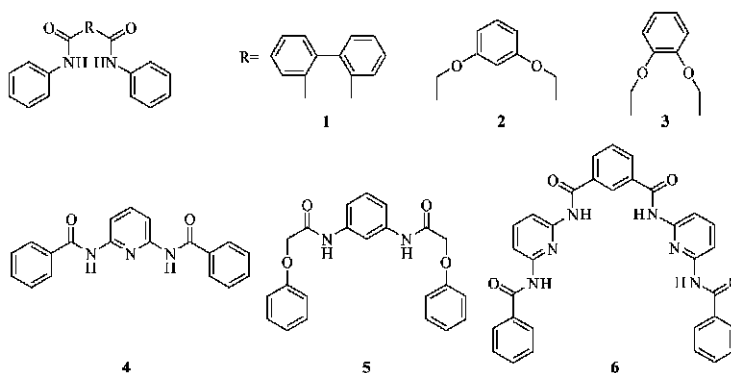
References

- Suk, K. C.; Donna, V. E.; Andrew, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640.
- Adams, H.; Carver, F. J.; Hunter, C. A.; Morales, J. C.; Seward, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1542.
- Bell, T. W.; Hext, N. M.; Khasanov, A. B. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *12*, 2371.
- Goswami, S.; Ghosh, K.; Halder, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 1735.
- Godman, M. C.; Andrew, D. H.; Jean, W. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8447.
- Chi, Y. H.; Thomas, T.; Randolph, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1206.
- Zhao, Z.-M.; Mu, Q.-M.; Hu, R.; Yang, Z.-X.;

- Chen, S.-H. *J. Sichuan Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2001**, 38, 401 (in Chinese).
(赵志明, 牟其明, 胡蓉, 杨祖幸, 陈淑华, 四川大学学报(自然科学版), **2001**, 38, 402.)
- 8 Bwlelew, R.; Prons, W. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 22, 1728.
- 9 Masahiko, I.; Kazuhisa, F.; Hiroyuki, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 452.
- 10 Kazuaki, I.; Takanori, O.; Yoshihiro, O.; Tyo, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 79.
- 11 Xue, C.-H.; Hu, R.; Mu, Q.-M.; Li, F.; Chen, S.-H. *Acta Chim. Sinica* **2000**, 58, 717 (in Chinese).
(薛翠花, 胡蓉, 牟其明, 李方, 陈淑华, 化学学报, **2000**, 58, 717.)

(A0204193 LU, Y. J.; ZHENG, G. C.)

Recognition of Heteroaromatic Molecular Tweezers Involving Multiple Hydrogen bonding Sites for Neutral Molecules

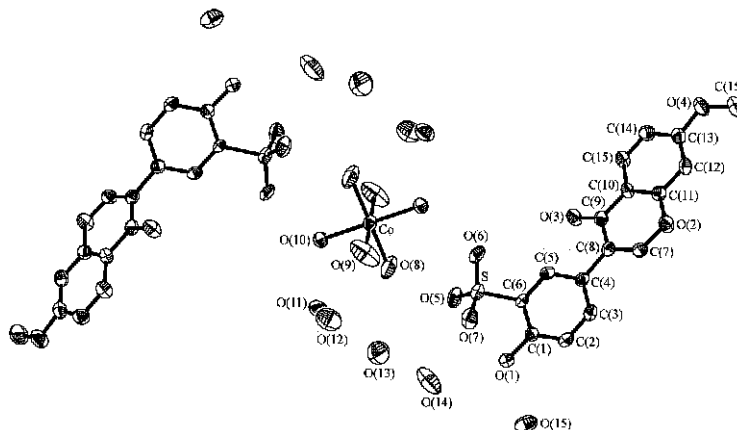


Molecular recognition properties of molecular tweezers (**1** ~ **6**) for neutral molecules have been investigated by UV-vis spectra titration. Results indicate that the supramolecular complexes consist of 1 : 1 host and guest molecules. The main driving forces are the multiple hydrogen bonding in molecular recognition. A computer-aided study and ^1H NMR have been employed to elucidate the binding behavior of the molecular tweezers.

MU, Qi-Ming; ZHAO, Zhi-Ming; CHEN, Shu-Hua

Acta Chimica Sinica **2002**, 60(10), 1841

Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of Monomethylated Daidzein Sulfonates

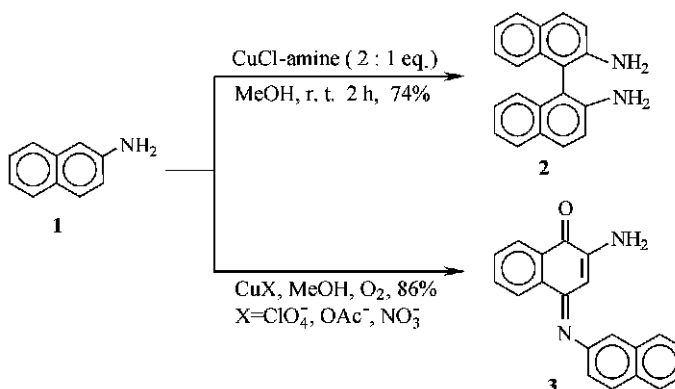


Two water-soluble isoflavone sulfonates NaX (**1**) and CoX_2 (**2**), where $\text{X} = 7\text{-methoxy-4-hydroxyisoflavone-3-sulfonate}$, have been synthesized and identified by IR, NMR and MS. The crystal structure of **2** shows that the $\text{Co}(\text{II})$ is the symmetry center and X^- anion, the six-coordinated $\text{Co}(\text{II})$ cation and the crystalline water molecules are linked through hydrogen bonds to form an infinite three-dimensional network. Meanwhile, their anti-hypoxia and anti-anoxemia activities were tested.

ZHANG, Zhi-Ting; LIU, Qian-Guang; LIU, Xiao-Hong; YANG, Bo-Lun; DUAN, Yi-Feng; GAO, Zhi-Wei; YU, Kai-Bei

Acta Chimica Sinica **2002**, 60(10), 1846

Copper(II)-Mediated Oxidative Coupling of 2-Naphthylamine



TAN, Du-Ming; ZHAO, Pei-Yu; WU, Jian-An; WANG, Bo; YAO, Jun-Hua; LIU, Han-Biao; XU, Zhi-Le

Acta Chimica Sinica **2002**, 60(10), 1854