

乙二胺桥联环糊精二聚体的多重识别研究

宋乐新*

(苏州大学化学系 苏州 215006)

孟庆金 游效曾

(南京大学配位化学研究所 南京 210093)

摘要 本文合成了由两个乙二胺分子桥联的 β -环糊精二聚体(1).在碱性溶液中1与二价铜离子形成稳定的配合物(2),根据客体分子被包合前后主、客体质子化学位移的变化研究了水溶液中三个主体分子: β -环糊精、1和2分别与对、间和邻氯苯酚及其钠盐的包合反应.通过比较主-客体包合物生成常数的大小可以推断2与有机阴离子客体之间存在多重识别作用.

关键词 β -环糊精,金属酶模型,修饰,多重识别,分子组装

具有疏水性内腔的环糊精(CD)已被应用于水溶液中模拟酶与底物的成键研究^[1].有关环糊精衍生物的合成及其在分析、催化等领域的应用已有很多报道^[2].将修饰环糊精(CD-L)与金属离子(M^{m+})反应形成配合物(CD-L $\rightarrow M^{m+}$),通过弱相互作用 CD-L $\rightarrow M^{m+}$ 还可以与客体分子(G)组装成超分子包合物(G \cdots CD-L $\rightarrow M^{m+}$),从而成为研究金属酶的合适模型^[3].如果进一步在带有疏水性基团的客体分子中引入某些功能基(比如有机阴离子),使其对 CD

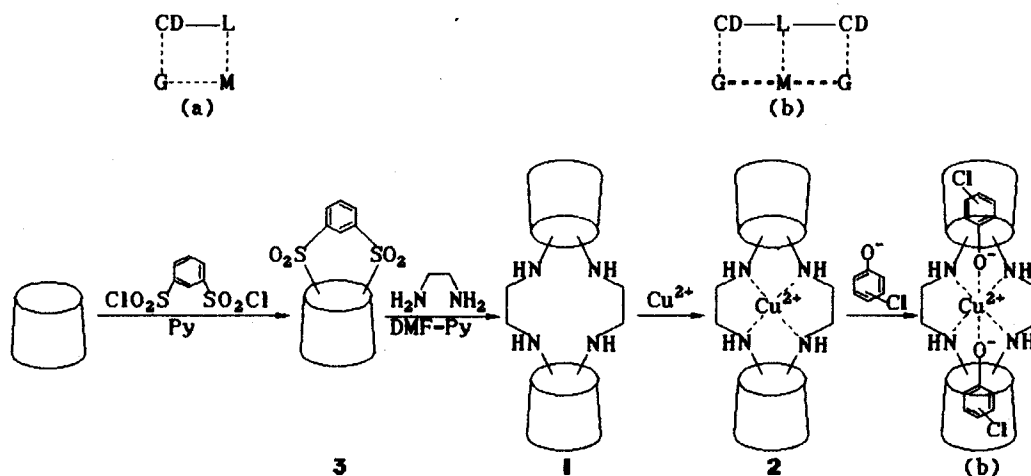


图1 多重识别的CD金属酶模型

上的 M^{m+} 产生响应(库仑引力或配位作用),便构成了双重识别的金属酶模型^[4](图1a).有关

CD 二聚体以及带有金属离子的修饰 CD 与某些客体分子的包合反应已有少量报道^[4~7]. 然而迄今尚未见由 CD 二聚体构成的金属酶模型报道. 为此本文通过间苯二磺酰氯与 CD 作用得到加冠的修饰 CD(3), 用它与乙二胺反应制备环糊精二聚体(1), 将 β -CD, 1 以及 1 与 Cu^{2+} 形成的配合物(2)分别与对(间、邻)氯苯酚(钠)组装成超分子包合物(图 1b), 这是一种具有两个疏水场和一个静电引力场的三重识别 CD 金属酶模型(图 1c). 通过比较主客体缔合常数的大小, 我们发现多重识别对主体与客体实现分子组装具有重要意义.

1 实验

1.1 仪器

UV 用岛津 UV240 型仪测定, 元素分析用 Perkin-Elmer 240C 型元素分析仪测定, Cu 含量通过电感耦合等离子体(ICP)发射光谱法分析, 使用 Jarrel-ASH1100 冲击电流计测定. ^1H , ^{13}C NMR 用 Bruker-Am-500 型核磁共振谱仪测定, D_2O 为溶剂, 分别用四甲基硅烷、氘代丙酮为外、内标.

1.2 试剂

β -环糊精系苏州味精总厂出品, 使用前经二次水重结晶两次, 在 P_2O_5 存在下于 110°C 真空干燥 24h, 分析纯的吡啶(Py)系洪声化工厂产品, 使用前重蒸并收集于置有固体 KOH 的容器中. 分析纯的二甲基甲酰胺(DMF)系上海化学试剂采购供应站中心化工厂产品, 使用前在 CaH_2 存在下回流 12h 后减压蒸馏. 上海化学试剂三厂出品的化学纯对氯苯酚使用前先蒸馏, 然后用石油醚重结晶; 间氯苯酚和邻氯苯酚经减压蒸馏法提纯. 间苯二磺酸系 Eastman Kodak 公司出品直接使用. 分析纯的乙二胺系南京化学试剂厂出品, 使用前先加 5A 型分子筛, 再加 CaO 和 KOH 的混合物在 N_2 气氛下蒸馏. 其余试剂均为分析纯. 按文献方法用间苯二磺酸钠和五氯化磷反应制备修饰试剂间苯二磺酰氯^[8], 熔点 $62\sim 63^\circ\text{C}$. 称 4.3g 间苯二磺酰氯溶于 150mL 吡啶, 然后将其缓慢地滴入 β -环糊精(60g)的吡啶溶液(1350mL)中, 得到加冠的修饰环糊精(3)^[9]. 3 通过硅胶柱层析以 $1:1\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 作为洗脱剂进行纯化, $\nu_{\max}(\text{KBr})$: 1372, 1160, 816, 684 cm^{-1} . $\delta_{\text{H}}(\text{Me}_2\text{SO}-d_6)$: 2.79~4.70(61H, m), 4.70~4.98(7H, m), 7.90~8.44(4H, m).

1.3 β -CD 二聚体(1)的合成

用稍过量的 3 与乙二胺在 $1:1\text{DMF}-\text{Py}(\text{v/v})$ 混合溶剂中于 88°C 反应 96h, 产率 22%, 粗产物经离子交换柱色谱^[5]进一步纯化得到纯净的 β -CD 二聚体(1), R_f 值为 0.56 ($5:10:2$ 10% 氨水-乙醇-正丁醇, v/v/v), $\text{C}_{88}\text{H}_{148}\text{N}_4\text{O}_{66}$ (计算值: C, 45.58; H, 6.44; N, 2.42. 实测值: C, 45.15; H, 6.61; N, 2.84). δ_{H} : 3.4(16H, NCH_2), 3.5~4.7(76H). δ_{C} : 100.50 (1-C), 79.71(4-C), 71.76(3-C), 70.42(2-C, 5-C), 58.69(6-C), 47.64(C-NHR).

1.4 配合物(2)的合成

在 $\text{pH}=10.5$ 的 1 的水溶液中定量加入 CuSO_4 得到蓝色溶液, 于 572nm 处测量反应物不同浓度比时的吸光度, 通过摩尔比率法确定配合物的组成为 $1:1$, 根据 Benesi-Hildebrand 方程求出 Cu^{2+} 与 1 作用形成配合物 2 的生成常数为 $10^{19.41}$, 略小于 Cu^{2+} 与两个乙二胺分子形成配合物^[4,7]的稳定常数 $10^{20.03}$. 在反应物起始浓度比为 $1:1$ (浓度分别为 $10\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 总体积 80mL, $\text{pH}=10.5$) 时于 40°C 下搅拌, 然后缓慢蒸发, 将析出的固体水洗后真空干燥, 熔点

295~305℃(分解温度). $C_{88}H_{148}N_4O_{70}SCu$ (计算值:C, 42.64; H, 5.97; N, 2.18; Cu, 2.58. 实测值:C, 42.96; H, 5.74; N, 2.33; Cu, 2.29).

2 结果与讨论

在浓度为 $6\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的主体水(D_2O)溶液中加入一定量的客体(摩尔比为 1:2), 由于主、客体相互作用, 1H NMR 显示主体腔内外质子信号不同程度地移向高场, 同时客体苯环质子的化学位移移向低场(表 1), 前者归因于苯环 π 电子环流效应, 后者则是腔内质子与嵌入腔内的苯环质子彼此逼近产生空间压迫效应的结果^[10].

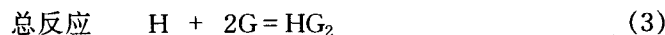
表 1 包含反应前后主、客体部分质子化学位移变化^{a), b), c)}

客体	主体	2'-H	3'-H	5'-H	6'-H	2-H	3-H	4-H	5-H
对氯苯酚	β -CD	+0.012	+0.005	+0.005	+0.012	-0.010	-0.024	-0.014	-0.033
对氯苯酚	1	+0.014	+0.008	+0.008	+0.014	-0.016	-0.029	-0.018	-0.037
对氯苯酚	2	+0.014	+0.009	+0.009	+0.014	-0.017	-0.030	-0.019	-0.038
对氯苯酚钠	β -CO	+0.017	+0.012	+0.012	+0.017	-0.020	-0.034	-0.025	-0.042
对氯苯酚钠	2	+0.028	+0.019	+0.019	+0.028	-0.026	-0.059	-0.038	-0.078
间氯苯酚钠	2	+0.020		+0.021	+0.024	-0.022	-0.048	-0.035	-0.062
邻氯苯酚钠	2		+0.011	+0.014	+0.018	-0.019	-0.042	-0.032	-0.053

a) 正、负号分别代表质子化学位移移向低、高场. b) 2-H, 3-H, 4-H, 5-H 和 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H 分别表示葡萄糖基二、三、四、五位 H 和氯苯酚(钠)苯环上的二、三、五、六位 H. c) 主体腔内质子(3-H, 5-H)化学位移变化明显大于腔外质子(2-H, 4-H), 并且 5-H > 3-H 这些事实充分说明客体本体深深嵌入了主体内腔.

连续变量图(Job^[11]图)显示主体 β -CD, 1, 2 分别与对(间、邻)氯苯酚(钠)形成 1:1, 1:2, 1:2 型包合物(图 2). 维持主、客体起始浓度和为常量, 以 $\Delta\cdot H_0$ 对主、客体摩尔分数(r)作图, Δ 为实测位移与主体位移之间的差值(以 CD 腔内质子 5-H 为研究对象), H_0 为主体起始浓度.

用于确定主-客体包合物生成常数的方法很多, 比如荧光法, UV 法和 ICD 法等^[12], 通过核磁共振谱研究主、客体包合平衡也有文献报道^[13]. 我们曾用 1H NMR 谱推求了 1:1 和 2:1 型包合反应的平衡常数^[14, 15], 对于 1:2 型包合反应也可以推导出类似的线性关系. 在溶液中 β -CD 与客体分子的包合是一个快速平衡过程:



这里 H, G, HG 和 HG_2 分别代表主体、客体 and 包合物. 游离态主体与包合态主体之间的交换快于 NMR 时标, 实测位移(δ_{obs})可表示为它们的加权平均值^[16].

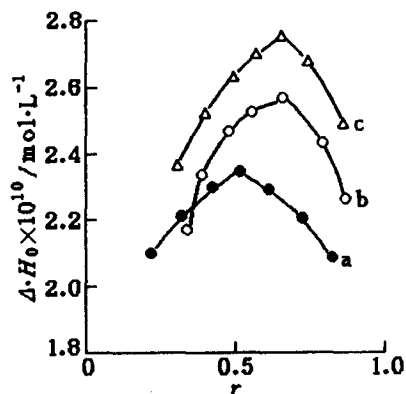


图 2 连续变量图

(a) β -CD-对氯苯酚;

(b) 1-对氯苯酚钠;

(c) 2-对氯苯酚钠;

r = 客体浓度/主客体浓度之和

$$\delta_{\text{obs}} = H \cdot \delta_H / H_0 + P \cdot \delta_P / H_0 + Q \cdot \delta_Q / H_0 \quad (4)$$

式中 H_0, H 为主体起始浓度(客体起始浓度 G_0 的 1/2)与平衡浓度; δ_P, P 和 δ_Q, Q 分别为 HG 和 HG_2 的极限化学位移与平衡浓度. 研究表明对于不同包合态主体可以合理地认为它们是磁等价的^[17].

$$\delta_P = \delta_Q = \delta_M \quad (5)$$

由于本研究体系包合物主要以 HG_2 形式存在, 因此

$$H = H_0 - Q \quad (6)$$

$$G = G_0 - 2Q \quad (7)$$

式中 G 为客体平衡浓度, 设

$$\Delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_H \quad (8)$$

$$\Delta_0 = \delta_M - \delta_H \quad (9)$$

将式(5), (6), (8)和(9)代入式(4)得到

$$Q = H_0 \cdot \Delta / \Delta_0 \quad (10)$$

包合反应平衡常数(K)可表示为:

$$K = Q / (H \cdot G^2) \quad (11)$$

将式(6), (7)和(10)代入式(11), 重排得到简单的线性关系:

$$\Delta = \Delta_0 - (\Delta / H_0^2)^{1/3} \cdot (\Delta_0^2 / 4K)^{1/3} \quad (12)$$

式中 K 为平衡常数, Δ 为实测位移(以 CD 腔内质子 5-H 为研究对象)之间的差值, Δ_0 为包合态主体与游离态主体之间的差值, H_0 为主体起始浓度. 根据式(12)求出各个体系包合平衡常数列于表 2.

表 2 主客体包合平衡常数^{a), b)}

	对氯苯酚	间氯苯酚	邻氯苯酚	对氯苯酚钠	间氯苯酚钠	邻氯苯酚钠
β -CD	2.7×10^2	2.1×10^2	1.6×10^2	1.9×10^3	1.5×10^3	1.1×10^3
1	8.8×10^2	6.6×10^2	4.7×10^2	7.1×10^3	5.8×10^3	4.5×10^3
2	9.2×10^2	6.5×10^2	5.0×10^2	8.7×10^4	7.5×10^4	6.2×10^4

a) 客体与 β -CD, **1**, **2** 包合平衡常数的单位分别为 $\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$, $\text{mol}^{-2} \cdot \text{L}^2$, $\text{mol}^{-2} \cdot \text{L}^2$. b) NMR 样品: $I = 0.5$, pD 值 6.5 ± 0.02 (主体, 酚), 10.5 ± 0.02 (主体, 酚钠盐), 分别以无水 Na_2PO_4 , Na_2HPO_4 溶于 D_2O 中构成缓冲溶液, 用氘代磷酸调节 pD 值.

通常环糊精与客体主要是通过疏水-疏水、分子间氢键, 范德华引力等弱相互作用缔合成超分子包合物. 当两个乙二胺分子取代两个 CD 分子的四个伯羟基形成 CD 二聚体(**1** 和 **2**)时, 筒状 CD 的疏水场在其小端开口处得到伸展, 与 β -CD 相比 **1**, **2** 分子中还额外增加了一个疏水性空腔, 从表 2 可以看出, 对同一中性客体分子而言, 其与 **1**, **2** 的缔合常数是其与 β -CD 缔合常数的三至四倍, 这一结果一方面说明主体疏水区的扩展和第二疏水场的引入有利于主体对客体分子的识别, 显示疏水-疏水作用是本研究体系主、客体实现分子组装的重要驱动力. 同时也说明处于主体中心的配阳离子对电中性客体分子不起识别作用.

若客体为带负电荷的有机阴离子, 则其与 **2** 的缔合常数是其与 **1** 缔合常数的十倍左右. 与 **1** 相比, **2** 唯一结构上的变化在于其分子中具有配阳离子, 既然配阳离子对中性分子不起识别作用, 因此有理由认为带正电荷的配离子与酚氧负离子之间存在库仑引力, 产生除双重疏水作用以外的第三重识别. 据此结合包合模型(CD 伯羟基端已被加冠, 客体只能从其仲羟基端进入, 并且位于 CD 腔内的客体分子不能自由转动). 我们推断客体首先以酚氧负离子(水化物)

一端从 CD 仲羟基开口处进入 CD 内腔,当酚氧负离子从 CD 伯羟基端伸出,苯环完全嵌入腔中时,无论在极性,疏水性和尺寸方面客体均与空腔相匹配.这一推测从 ^1H NMR 数据(表 1)得到进一步证实.

三种主体与对(间,邻)氯苯酚的包合常数均远小于它们和相应酚钠盐之间的包合常数,意味着在极性较大的客体与 β -CD, **1**, **2** 组装过程中范德华-伦敦色散力(偶极-诱导偶极)起着重要的作用^[18].尽管从表面上看这似乎不符合疏水-疏水作用原理,但从不同主体与强亲水性无机离子(Na^+ , SO_4^{2-} , PO_4^{3-})的缔合常数都很小($K < 30\text{mol}^{-1}\cdot\text{L}$),这一事实推断客体分子具有疏水性本体是其与 CD 实现充分组装的前提条件.

对同一主体而言,不同客体与其形成包合物的稳定性顺序为对氯苯酚(钠) > 间氯苯酚(钠) > 邻氯苯酚(钠).与氢原子比较,苯环上氯原子对 CD 腔内质子产生更大的不利于包合物稳定的空间压迫效应,从 CPK 精确分子模型可以发现这一效应在氯原子位于羟基邻位时影响最大(与位于内腔直径最小处的质子 5-H, 6-H 作用);间位时次之(3-H 质子);当氯原子位于羟基对位时,没有这种影响.

从对(间,邻)苯酚 pK_a (分别为 9.38, 9.02, 8.48)可以看出酚羟基与 CD 端羟基形成氢键能力彼此相差不大,同时即使形成氢键其强弱顺序与包合物稳定性顺序也不完全一致.表明分子间氢键强弱对主客体缔合不起太大作用.

综上所述,本文研究的主体 **1**, **2** 与客体分子间存在双重疏水识别、范德华-伦敦色散力、氢键等弱相互作用,此外 **2** 与有机阴离子客体之间还存在库仑引力构成第三重识别.主体 **2** 与氯苯酚阴离子的包合常数比 β -CD 与相应氯苯酚的包合常数大数百倍,我们认为这只能归因于主客体分子间多种识别因素彼此产生协同作用的结果.充分显示多重识别在主、客体分子组装过程中起着重要作用.

参考文献

- 1 R. Breslow, *Science*, **1982**, 218, 532.
- 2 H. Mozen, N. Yoshida, M. Fujimoto, *J. Coord. Chem.*, **1988**, 18, 177.
- 3 R. Breslow, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1076.
- 4 I. Tabushi, N. Shimizu, T. Sugimoto, M. Shiozuka, K. Yamamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 7100.
- 5 I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1614.
- 6 A. Harada, M. Furue, S. Nozakura, *Polym. J.*, **1980**, 12, 29.
- 7 Y. Matsui, T. Yokoi, K. Mochida, *Chem. Letts.*, **1976**, 1037.
- 8 F. Vogtle, R. G. Lichtenthaler, M. Zuber, *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 719.
- 9 I. Tabushi, T. Babeshima, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2638.
- 10 D. J. Wood, F. E. Hruska, W. Saenger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1735.
- 11 K. A. Connors, "Binding Constants", Wiley, New York, **1987**, p. 24; p86.
- 12 D. Acerbi, G. Boris, F. Carli, M. Pasini, L. Pavesi, T. Peveri, *Durg Invest.* **1990**, 2, Suppl. 29.
- 13 G. Fronaza, A. Mele, E. Redenti and P. Ventura, *J. Pharm. Sci.*, **1992**, 81, 1162.
- 14 宋乐新, 孟庆金, 游效曾, *Chinese Chem. Lett.*, **1994**, 5(12), 1045.
- 15 宋乐新, 孟庆金, 游效曾, *Chinese Chem. Lett.*, **1994**, 5(12), 1047.
- 16 E. S. Hall, H. J. Ache, *J. Phys. Chem.*, **1979**, 83, 1805.
- 17 D. R. Alston, P. R. Ashton, T. H. Lilley, J. F. Stoddart, R. Zarzycki, A. Z. Slawin, D. J. Williams, *Carbohydr. Res.*, **1989**, 192, 259.
- 18 R. E. Sievers, "Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents", New York, **1973**, p344.

Study on the Multiple Recognition of β -Cyclodextrin Dimer Bridged with Two 1,2-Diaminoethane

SONG Le-Xin*

(Department of Chemistry, Suzhou University, Suzhou, 215006)

MENG Qin-Jing YOU Xian-Zeng

(Coordination Chemistry Institute, Nanjing University, Nanjing, 210093)

Abstract The β -cyclodextrin dimer (**1**, host) bridged two 1,2-diaminoethane was synthesized by using a regiospecific capping reagent (*m*-benzenedisulfonyl chloride). The research we have done indicated that the dimer and Cu^{2+} ion formed a stable coordination compound (**2**, host). The evidence that *p*-, *m*- or *o*-chlorophenol and *p*-, *m*- or *o*-chlorophenolate (guests) was included by β -cyclodextrin, **1** and **2** respectively, comes from ^1H NMR spectroscopic studies performed on the host-guest inclusion compounds in D_2O at 22°C . Comparison of the formation constants of inclusion compounds revealed that there is a multiple recognition mechanism in existence between the host molecule (**2**) and the organic anion guest.