

新型臂式氮杂冠醚的合成及其多价螯合的热力学特征

张 强^{**} 李 莉 刘 育^{*}

(南开大学化学系 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 通过采用微波方法提高了 1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂-18-冠-6 (L1) 的合成产率. 以该化合物作为母体与溴乙酸乙酯反应合成了两种新型的臂式冠醚 L2 和 L3. 采用等温滴定量热法测定了这三种氮杂冠醚与 $\text{Ca}(\text{II})$ 键合的热力学参数, 量热滴定拟合结果表明, 除母体氮杂冠醚外, 臂式氮杂冠醚 L2 和 L3 均能与 $\text{Ca}(\text{II})$ 形成 1:1 的稳定配合物, 其稳定性主要来自于多价螯合的焓贡献.

关键词 臂式氮杂冠醚, 合成, 等温滴定量热法, $\text{Ca}(\text{II})$ 配合物, 多价螯合

Synthesis of Novel Armed-tetraazacrown Ethers and Their Thermodynamic Characteristics of Multivalency Chelation

ZHANG, Qiang^{**} LI, Li LIU, Yu^{*}

(Department of Chemistry, State Key Laboratory of Element-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract The azacrown ether, 1,10-dioxo-4,7,13,16-tetraaza-18-crown-6 (L1) was synthesized by improved microwave method, and its two armed-derivatives (L2 and L3) were firstly prepared by introducing the bromoethyl acetate. The thermodynamic parameters of the complexation of the three azacrowns and $\text{Ca}(\text{II})$ were determined by isothermal titration calorimetry (ITC) at 25 °C in Tris/HCl buffer solution (pH 8.0). The results showed that, except for the parent azacrown (L1), the two armed-derivatives both form the stable 1:1 stoichiometric complexes with $\text{Ca}(\text{II})$, which is mainly contributed by the enthalpy changes arising from the multivalency chelation between the arms of azacrown ethers and $\text{Ca}(\text{II})$.

Key words armed-azacrown ether, synthesis, isothermal titration calorimetry, calcium(II) complex, multivalency chelation

氮杂冠醚是一类重要的合成受体, 兼有冠醚和多胺化合物的特征, 具有特殊的配位性能, 已成功地应用于许多研究领域^[1~4]. Papoyan 等^[3]曾报道具有特定结构的氮杂冠醚, 可以作为优良的酶模型, 模拟酶催化反应中的识别过程; Roigk 等^[4]也曾合成了氮原子上羧基化的臂式苯并氮杂-15-冠-5, 发现其能够表现出与水解酶相似的催化水解活性. Christensen 等^[5]报道了不同价态的多胺羧酸配体(如 EDTA)与钙离子键合的多价效应, 然而对于臂式氮杂冠醚与离子之间的多价螯合作用迄今为止报道并不多见.

本文报道 1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂-18-冠-6^[3,6~12]合成方法的改进及其两种臂式衍生物 L2 和 L3 的合成和表征, 并采用等温量热滴定法测试了它们与金属钙离子的多价螯

合作用, 从热力学的观点探讨了该类臂式氮杂冠醚的键合行为.

1 实验部分

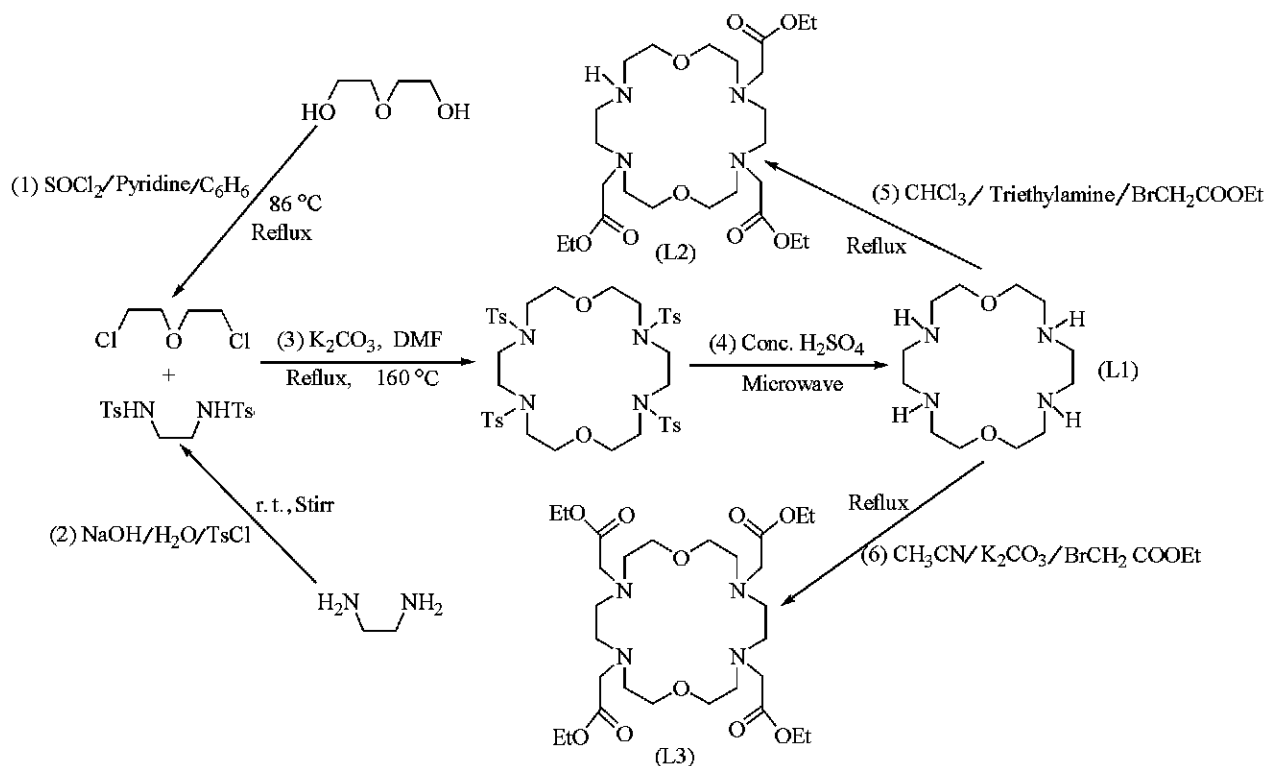
1.1 主要试剂和仪器

一缩二乙二醇(A. R.), 三羟甲基氨基甲烷(A. R.)均为北京益利精细化学品有限公司产品. 氯化亚砷(A. R.), 乙二胺(A. R.), 对甲苯磺酰氯(C. P.), CaCl_2 (A. R.)均为天津化学试剂三厂产品. 溴乙酸乙酯(A. R.)为中国医药(集团)上海化学试剂公司产品. 实验中所用其它试剂均为分析纯. 量

* E-mail: yuliu @public.tpt.tj.cn; Tel: 022-23503625; Fax: 022-23504853. ** 内蒙古师范大学化学系访问学者.

Received July 7, 2003; revised October 15, 2003; accepted November 8, 2003.

国家自然科学基金(Nos. 90306009, 20372038), 教育部博士点基金(Oo. 20010055001)资助项目.



图式 1 母体 1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 (L1) 及其衍生物 L2, L3 的合成

Scheme 1 Synthesis of the parent 1,10-dioxo-4,7,13,16-tetraazacyclooctadecane (L1) and its two derivatives (L2 and L3)

热滴定实验在 20 mmol L^{-1} , pH 8.0 的 Tris 缓冲溶液中进行. 所用仪器为 Perkin-Elmer 2400C 型元素分析仪, Varian INVOA300 型核磁共振仪, VP-ITC 滴定量热仪 (Microcal, Inc, Northampton, MA).

1.2 氮杂冠醚及其衍生物的合成

目标化合物的合成路线如 Scheme 1 所示.

4,7,13,16-四对甲苯磺酰基-1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 由 *N,N*-二对甲苯磺酰基乙二胺和 2,2-二氯二乙醚按照文献方法合成^[6], 得到白色晶体 9.5 g, 产率 24%, m.p. 244.5 ~ 245.

1.2.1 1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 (L1)

称取 10 g 4,7,13,16-四对甲苯磺酰基-1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6, 置于 100 mL 三角瓶中, 加入 40 mL 浓 H_2SO_4 , 在电磁搅拌下溶解后放入微波炉内, 设定时间 (约 2 ~ 3 min) 和火力 5 档下反应, 直至取出少许反应物能够完全溶于水为止. 取出冷却后, 滴加到冰浴冷却并剧烈搅拌下的 100 mL 无水乙醇中, 产生大量灰白色沉淀, 抽滤, 用少量无水乙醇洗涤, 抽干. 将白色沉淀物用 20 mL 6 mol L^{-1} HCl 加热溶解后, 用 40% NaOH 溶液调整 pH = 11 ~ 12, 然后降温, 用 CHCl_3 萃取多次, 合并有机相并旋蒸, 残余物用正庚烷重结晶, 得到无色针状晶体 1.82 g, 产率 54%, m.p. 78 (文献值^[6]: 59 ~ 60, 由单晶结构证实得到的 L1 中含有配位

的结晶水, 与文献值不同). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300 MHz): 2.50 (s, 4H, 4 $\times\text{NH}$), 2.78 ~ 2.82 (t, 16H, 8 $\times\text{NCH}_2$), 3.57 ~ 3.60 (t, 8H, 4 $\times\text{OCH}_2$).

1.2.2 4,7,13-三乙酸乙酯基-1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 (L2)

称取 0.89 g (3 mmol) L1 (母体四氮杂 18-冠-6) 置于 100 mL 烧瓶中, 加入 30 mL 无水 CHCl_3 和 4.19 mL (30 mmol) 三乙胺, 加热搅拌到回流, 然后逐滴加入含有 1.0 mL (9 mmol) 溴乙酸乙酯的 10 mL 无水 CHCl_3 溶液, 继续搅拌回流 6 h. 旋转蒸出 CHCl_3 , 半透明的油状物被溶解在 10 mL 水中, 用 40% NaOH 溶液调整 pH 值到 11 ~ 12, 混合物用 CHCl_3 (4 \times 15 mL) 萃取, 合并萃取液并用无水 Na_2SO_4 干燥数小时, 抽滤后旋蒸. 残余物用正庚烷重结晶, 得到无色晶体 0.68 g, 产率 44%, m.p. 55 ~ 56. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300 MHz): 1.20 ~ 1.27 (t, 9H, CH_3), 2.85 ~ 2.90 (t, 16H, NCH_2), 3.45 (s, 6H, 3 $\times\text{NCH}_2\text{CO}$), 3.47 ~ 3.56 (t, 8H, 4 $\times\text{OCH}_2$), 4.10 ~ 4.14 (q, 6H, 3 $\times\text{COOCH}_2$). Anal. calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8$ (M_r = 518.64): C 55.57, H 8.88, N 10.80; found C 55.39, H 8.90, N 10.58.

1.2.3 4,7,13,16-四乙酸乙酯基-1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 (L3)

称取 0.74 g (2.5 mmol) 母体 L1 和 3 g 磨细的无水 K_2CO_3

表1 冠醚 L1, L2, L3 与 $\text{Ca}(\text{ })$ 在 25 $^{\circ}\text{C}$, 20 mmol L^{-1} Tris/ HCl 缓冲溶液中配位作用的热力学参数Table 1 Thermodynamic parameters for complexation of $\text{Ca}(\text{ })$ with L1, L2 and L3 at 25 $^{\circ}\text{C}$ in 20 mmol L^{-1} Tris/ HCl buffer solution (pH = 8.0)

Host	Guest	$K_s/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})$	$G^\circ/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$H^\circ/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$	$T \Delta S^\circ/(\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1})$
L1	$\text{Ca}(\text{ })$	— ^a	—	—	—
L2	$\text{Ca}(\text{ })$	$(9.87 \pm 0.01) \times 10^4$	-28.50 ± 0.01	-25.34 ± 0.01	3.17 ± 0.01
L3	$\text{Ca}(\text{ })$	$(1.01 \pm 0.02) \times 10^5$	-28.55 ± 0.06	-25.24 ± 0.18	3.32 ± 0.12

^a The reaction heat is too small to determine by titration microcalorimeter.

置于 100 mL 烧瓶中,加入 40 mL 无水乙腈,然后注入 1.13 mL (10.2 mmol) 溴乙酸乙酯,搅拌加热回流 12 h. 而后冷却到室温过滤,固体物用少量 CHCl_3 洗涤,合并滤液和洗涤液后旋干. 残余物用乙醚溶解,水洗涤,静置分液,将乙醚相旋干,用正庚烷对其残渣重结晶. 得到白色晶体 0.86 g,产率 57%, m.p. 58 ~ 59 $^{\circ}\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 300 MHz): 1.24 ~ 1.29 (t, 12H, 4 $\times \text{CH}_3$), 2.86 ~ 2.91 (q, 16H, 8 $\times \text{NCH}_2$), 3.46 (s, 8H, 4 $\times \text{NCH}_2\text{CO}$), 3.53 ~ 3.56 (t, 8H, 4 $\times \text{OCH}_2$), 4.11 ~ 4.18 (q, 8H, 4 $\times \text{COOCH}_2$). Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{10}$ ($M_r = 604.72$): C 55.61, H 8.66, N 9.26; found C 55.57, H 8.63, N 9.10.

1.3 等温滴定量热法测定合成配体- $\text{Ca}(\text{ })$ 配合物的热力学参数

在滴定实验中使用 VP-ITC 等温滴定量热仪,样品池体积 1.4227 mL,全部样品在进入样品池和注射器之前均经过排气,搅拌速度为 300 r/min,在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下进行. 实验均采用 20 mmol L^{-1} 的 Tris/ HCl 缓冲体系 (pH = 8.0); CaCl_2 溶液浓度 11.9 ~ 20.4 mmol L^{-1} ;配体浓度 0.98 ~ 1.89 mmol L^{-1} . 热力学参数的确定是采用一个位点的拟合程序由滴定量热仪自带的 Origin 软件自动拟合完成.

2 结果和讨论

2.1 母体氮杂冠醚(L1)合成实验的改进

在母体 1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 (L1) 的合成中(见 Scheme 1),第(4)步水解脱去对甲苯磺酰基是其中的关键步骤之一. 该步骤在过去的文献[6 ~ 12]中是一个难点,一般采用将 4,7,13,16-四对甲苯磺酰基-1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 固体在 100 $^{\circ}\text{C}$ 下 98% 浓硫酸中长时间加热,此法耗时耗能,而且产率低(小于 30%). 鉴于微波辐射对许多化学反应具有显著促进作用^[13],本工作采取了微波促进快速水解法,效果很好. 仅需要 3 ~ 5 min 反应时间,产率明显提高到 54%. 另外我们改进了反应产物的后期提纯方法,不采用强碱 NaOH 浓溶液直接去中和浓硫酸的办法,而是将反应产物的浓硫酸溶液滴入冰冷冷却的无水乙醇中,将产物的硫酸盐从乙醇中沉淀出来,而后转化成盐酸盐,再用 NaOH 溶液进行中和,分离的效果相当好.

2.2 多价整合的热力学特征

在 25 $^{\circ}\text{C}$, 20 mmol L^{-1} Tris/ HCl 缓冲体系 (pH = 8.0) 中

Ca^{2+} 键合母体氮杂冠醚及其衍生物的热力学参数列于表 1. 图 1 给出 CaCl_2 (11.9 mmol L^{-1}) 与 4,7,13,16-四乙酸乙酯基-1,10-二氧-4,7,13,16-四氮杂 18-冠-6 (L3) (1.1 mmol L^{-1}) 反应的量热滴定曲线.

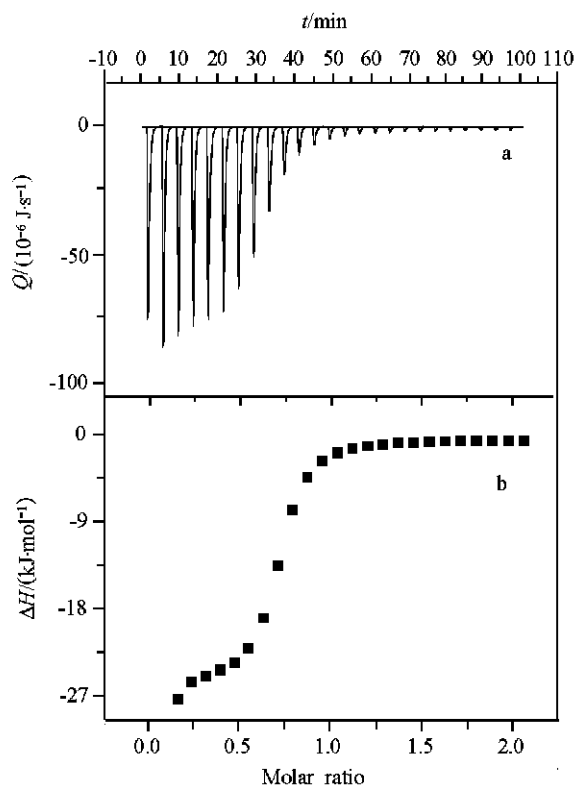


图1 L3 与 CaCl_2 在 Tris/ HCl 缓冲溶液中的滴定曲线
(a) 连续滴加 10 μL CaCl_2 溶液 (11.9 mmol/L) 到 L3 溶液 (1.1 mmol/L) 中的滴定曲线; (b) 相应于滴定曲线积分得到的反应热变化曲线
Figure 1 Calorimetric titration of L3 with CaCl_2 in Tris/ HCl buffer (pH 8.0) at 25 $^{\circ}\text{C}$
(a) Raw data for sequential injections of 10 μL CaCl_2 solution (11.9 mmol/L) into L3 solution (1.1 mmol/L); (b) Heats of reaction as obtained from the integration of the calorimetric traces

正如 Scheme 1 所示,母体氮杂冠醚(L1)中含有 6 个可键合点(4 个氮原子和 2 个氧原子),而其衍生物的侧臂则分别含 3 个(L2)和 4 个(L3)可键合的羧基氧原子. 由于这些配位原子与 $\text{Ca}(\text{ })$ 离子的键合主要是依靠离子-偶极作用^[14],

按照软硬酸碱理论,属于硬酸的钙离子与配体的硬碱性供电氧原子应有较强的相互作用,与软碱性供电氮原子的相互作用则较弱.

量热滴定结果显示 $\text{Ca}(\text{ })$ 与配体 L2 和 L3 均形成 1:1 的配合物. 配体 L2 和 L3 与 $\text{Ca}(\text{ })$ 键合的熵变均为正值,而且四臂的 L3 配体与 $\text{Ca}(\text{ })$ 键合的熵变 ($\Delta S^\circ = 3.32 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) 稍大于三臂配体 L2 ($\Delta S^\circ = 3.17 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). 一方面,由于带侧臂的 L2 和 L3 配体在键合过程中其侧臂会发生一定的构型变化,即来自自由的侧臂参与了 $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子的配位而导致了整个分子的构型固定化,这种构型固定化必然会带来一定的熵损失. 另一方面,未配位前溶液中的 $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子是溶剂化的,与含有较多键合位点的配体 L2 和 L3 配位后, $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子所缔合的溶剂分子将被脱掉而导致熵增. 这种脱溶剂效应补偿了配体构型变化所引起的熵损失^[5],使键合过程表现出正的熵变.

表 1 中数据表明,两种氮杂冠醚衍生物与 $\text{Ca}(\text{ })$ 键合反应的驱动力主要来自于过程的焓变,更确切地说是来自于侧臂与 $\text{Ca}(\text{ })$ 的多价整合作用. 在 $\text{Ca}(\text{ })$ 与母体冠醚 L1 的滴定反应过程中,由于产生的热量太小以至于无法得到反应的热力学参数,这说明母体冠醚本身与 $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子的作用很弱. 对于这个含有较多氮原子(软碱)和较少氧原子的母体氮杂冠醚,与属于硬酸的 $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子键合作用很弱是不难理解的. 但是,当母体 L1 被修饰后,增加的 3 个或 4 个侧臂对键合 $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子起到了决定性的作用,使键合稳定常数分别高达 9.87×10^4 (CaL2) 和 1.01×10^5 (CaL3),这显然是侧臂多价整合作用的结果. 即母体冠醚与臂式冠醚所表现出的对 $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子的键合能力的差异是由于在多价整合过程中,主要是侧臂的氧原子与 $\text{Ca}(\text{ })$ 离子发生离子-偶极相互作用,而冠醚环上的氮原子基本上不参与配位. 从供体和受体的彼此尺寸匹配上来看, $\text{Ca}(\text{ })$ 阳离子直径为 $0.198 \text{ nm}^{[14]}$,母体 L1 的空腔直径为 $0.28 \text{ nm}^{[9]}$,按照常规其尺寸基本是匹配的,而配体 L2 和 L3 的侧臂在与 $\text{Ca}(\text{ })$ 离子配位时,可以与冠醚环共同形成了一个诱导的三维空腔,并能够与 $\text{Ca}(\text{ })$ 离子产生较强的离子-偶极相互作用,导致高的热焓,从而表现出高的离子键合能力.

References

- 1 Keglavich, G.; Novák, T.; Bakó, P. *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* **1999**, *34*, 299.
- 2 (a) Izatt, R. M.; Pwalak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721.
(b) Kradowiak, K. E.; Bradshaw, J. S.; Zamecka, D. J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 929.
- 3 Papoyan, G.; Gu, K.; Wioriewicz-Kuczera, J.; Kuczera, K.; Bowman-James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1354.
- 4 Roigk, A.; Yescheulova, O. V.; Fedorov, Y. V.; Fedorova, O. A.; Gromov, S. P.; Schneider, H. J. *Org. Lett.* **1999**, *118*, 1354.
- 5 Christensen, T.; Goden, D. M.; Kung, J. E.; Toone, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7357.
- 6 Biernat, J. F.; Luboch, E. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1927.
- 7 Wade, P. W.; Hancock, R. D.; Boeyens, J. C. A.; Dobson, S. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1990**, 483.
- 8 Tetard, D.; Rabion, A.; Verlhac, J. B.; Guilhem, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 531.
- 9 Luboch, E.; Cygan, A.; Biernat, J. F. *Inorg. Chim. Acta* **1983**, *68*, 201.
- 10 Yang, X.-H.; Craig, D. C.; Kumar, N.; Hibbert, D. B. *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.* **1999**, *33*, 135.
- 11 Liu, R.; Zhu, W.-X.; Zhang, Y.-A.; Yan, X. *Acta Chim. Sinica* **2001**, *59*, 533 (in Chinese).
(刘茹, 朱文祥, 张永安, 延玺, 化学学报, **2001**, *59*, 533.)
- 12 Guo, X.-Y.; Zhu, W.-X.; Yan, X.; Wang, R.-J.; Li, Y. *Chem. J. Chin. Univ.* **2002**, *23*, 1842 (in Chinese).
(郭雪雁, 朱文祥, 延玺, 王如骥, 李勇, 高等学校化学学报, **2002**, *23*, 1842.)
- 13 Jin, Q.-H., *Microwave Chemistry*, Science Press, Beijing, **1999** (in Chinese).
(金钦汉, 微波化学, 科学出版社, 北京, **1999**.)
- 14 Liu, Y.; You, C.-C.; Zhang, H.-Y. *Supramolecular Chemistry-Molecular Recognition and Assembly of Synthetic Receptors*, Nankai University Press, Tianjin, **2001**, p. 454 (in Chinese).
(刘育, 尤长城, 张衡益, 超分子化学-合成受体的分子识别与组装, 南开大学出版社, 天津, **2001**, p. 454.)

(A0307074 SHEN, H.)