葫芦脲的分解氧化研究

路红燕 史大昕 张 奇 杨德利 李加荣*

(北京理工大学化工与环境学院 北京 100081)

摘要 葫芦脲是高度对称的刚性分子, 在试图改进 Kim 等氧化制取羟基葫芦脲的过程中发现, 葫芦[6]脲(CB[6]) 在多种过硫酸盐(过硫酸钾、过硫酸钠、过硫酸胺) 的氧化下, 除了可以获得羟基葫芦脲外, 还可以得到进一步分解产物草酸. 研究表明, CB[n] ($n=5, 7, 8$) 及其羟基葫芦脲也存在类似的现象. 这是国内外首次发现葫芦脲在进行腰位 C—H 键羟基化的同时, 还可以进一步氧化形成草酸.

关键词 葫芦脲; 羟基葫芦脲; 氧化; 草酸

Oxidation of Cucurbituril and Its Analogues

Lu, Hongyan Shi, Daxin Zhang, Qi Yang, Deli Li, Jiarong*

(School of Chemical Engineering and Environment, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081)

Abstract Cucurbituril is a high symmetry and rigid structure. When cucurbit[6]uril (CB[6]) was oxidized with persulfate (e.g. potassium persulfate, sodium persulfate and ammonium persulfate), the main product was perhydroxy-cucurbituril and the minor one was oxalic acid. Oxalic acid was also obtained by the oxidization of both CB[n] ($n=5, 7, 8$) and perhydroxy-cucurbituril with various persulfates. As far as we know, this is the first time to discover that both cucurbit[n]uril and perhydroxy-cucurbit[n]uril can be destroyed to give a small molecule-oxalic acid.

Keywords cucurbituril; perhydroxy-cucurbituril; oxidation; oxalic acid

葫芦脲是一个具有笼状对称结构的大环含氮化合物, 最常见的是含六个甘脲单元的葫芦脲(简称为 CB[6]). CB[6]早在 1905 年就由德国化学家 Behrend 等合成出来^[1], 但直到 20 世纪 80 年代前后德国另一位学者 Freeman 和美国学者 Mock 等重新研究了 Behrend 等的工作, 并用硫酸钙处理获得缩合产物与钙离子络合的水合物, 再通过结构测定确定其缩合产物是由六个甘脲经由亚甲基桥联的大环聚合物 CB[6]^[2]. 迄今, 一系列 CB[6]的类似物, 如 CB[5], CB[7], CB[8], *i*CB[6], *i*CB[7], CB[10]和 *i*CB[14]等都已为世人所认知^[3-8], 并应用于很多方面^[9-11].

葫芦脲是甘脲经由亚甲基桥联而成的高度对称的中空刚性分子, 具有两个环绕的酰胺羰基氧原子组成的亲水性端口和一个疏水性腔体的笼体结构. 葫芦脲包含三个结构单元: ①脲基; ②腰位偕二次甲基 C—H (R^1) 和③桥联亚甲基 CH_2 (或 CHR_2) (图 1). 理论上这三部分都可以发生反应(或转化), 即腰位偕二次甲基 C—H 键

和桥联亚甲基 C—H 键的功能化; 脲基的还原或水解 (Scheme 1), 特别是酰胺一般易水解^[12], 但葫芦脲的弧形偕环结构使得其非常稳定, 能够耐受 370 °C 的高温而不分解, 即使是 100 °C 的浓盐酸, CB[5], CB[6], CB[7] 也不分解^[4].

图 1 CB[6]可能的反应部位

Figure 1 Possible reaction position of CB[6]

* E-mail: jrli@bit.edu.cn

Received September 3, 2014; revised October 27, 2014; published online November 5, 2014.

Project supported by the Basic Research Fund of Beijing Institute of Technology (No. 20131042006).

北京理工大学基础研究基金(No. 20131042006)资助项目..

图式 1 CB[6]反应类型

Scheme 1 Possible reaction type of CB[6]

(a) Reduction of the carbonyl; (b) decarbonylation; (c) functionalization of methenyl; (d) functionalization of bridging-methylene

迄今为止, 人们已经合成了一些葫芦脲衍生物, 其中腰位偕二次甲基功能化衍生物有全取代的十甲基葫芦[5]脲($\text{Me}_{10}\text{CB}[5]$)、环己基葫芦[5]脲($\text{Cy}_5\text{CB}[5]$)、环己基葫芦[6]脲($\text{Cy}_6\text{CB}[6]$)和部分取代的二苯基葫芦[6]脲 $\text{Ph}_2\text{CB}[1,5]$ 、甲基苯基葫芦[7]脲($\text{PhMeCB}[1,6]$)、六甲基葫芦[6]脲($\text{Me}_6\text{CB}[3,3]$)等^[13-15]; 桥联亚甲基功能化单芳基 CB[6]、单甲基或丙基取代 CB[6], 以及上下两个亚甲基同时功能化产物等^[16-18]。

这些化合物的合成无一例外均采用甘脲衍生物或甲醛衍生物作为起始物, 而不是经由 C—H 键的功能化转化而成。由葫芦脲为底物进行直接衍生化成功的例子只有 2003 年韩国学者 Kim 以及 2012 年英国学者 Scherman 等实施的羟基化^[19,20]。我们在相关的羟基化研究中发现 CB[6]及其同系物等可以方便地氧化成草酸, 这是国内外首次报道葫芦脲可氧化分解获得小分子产物。

1 结果与讨论

韩国学者 Kim 等报道的 12 羟基葫芦脲的制备是采用过量的过硫酸钾($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, KPS)氧化葫芦脲分子。英国学者 Scherman 等人在用咪唑离子液体增加 CB[6]在水中的溶解性及将氧化剂改为室温溶解性好的过硫酸铵($(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$, APS)后, 采用等量的物料反应成功地制得了单羟基化产物(Scheme 2)。

这个反应的机理目前大都认为是自由基氧化, 我们尝试使用其它一系列常用的氧化剂如双氧水、芬顿试剂、过氧乙酸、APS、四甲基哌啶氧化物自由基等改进其转化, 效果均不明显。在重复 Kim 的氧化条件氧化 CB[6]时, 所制得的羟基葫芦脲的 MALDI-TOF 质谱中未发现文献报道的 $(\text{HO})_{12}\text{CB}[6]$ 的 $[\text{M} + \text{K}^+]$ 峰($m/z =$

图式 2 文献已报的 CB[6]全羟基化和单羟基化

Scheme 2 Full-hydroxylation and mono-hydroxylation of CB[6] reported in literature

1227.1)和 $[\text{M} + 2\text{K}^+]$ 峰($m/z = 1266.1$), 仅看到 $[\text{CB}[6] + \text{K}^+]$ 峰($m/z = 1035.3$)、 $[(\text{HO})_1\text{CB}[6] + \text{K}^+]$ 峰($m/z = 1051.3$)、 $[(\text{HO})_2\text{CB}[6] + \text{K}^+]$ 峰($m/z = 1067.3$)、 $[(\text{HO})_3\text{CB}[6] + \text{K}^+]$ 峰($m/z = 1083.3$)和 $[(\text{HO})_4\text{CB}[6] + \text{K}^+]$ 峰($m/z = 1099.3$)(图 2)。这表明在文献的氧化条件下未能得到全羟基取代的葫芦脲 $(\text{HO})_{12}\text{CB}[6]$ 。

鉴于以上实验结果, 我们将氧化条件调整为: 氧化剂用量加大至 C—H 键反应位点的 3.6 倍(文献用量为 1.2 倍)、温度由 85 °C 升高至回流、反应时间从 6 h 延长至 24 h。反应结束后体系冷却至室温, 析出的固体用甲醇进行索氏提取, 所得到的甲醇溶液浓缩, 浓缩液静置析出晶体。该晶体经 X 射线单晶衍射检测为含有结晶水的草酸(图 3)。

毫无疑问, 草酸应来至于 CB[6]的腰间偕二次甲基的氧化所得(Eq. 1)。

图2 葫芦脲[6]过硫酸钾氧化产物

Figure 2 The oxidation product of CB[6] by KPS

图3 含有结晶水的草酸单晶图

Figure 3 X-ray crystal structure of oxalic acid

值得指出的是, 在 Kim 氧化条件下经改进后得到羟基葫芦脲的残液中, 也可以得到少量草酸; 且将氧化剂换为 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (NPS) 或 APS, 葫芦脲 CB[6] 也可以被氧化成羟基葫芦脲及草酸 (Eq. 2).

同样地, 当我们用该条件氧化 CB[6] 的同系物 CB[n] ($n=5, 7, 8$) 及羟基葫芦脲时也能明确得到草酸

(Eq. 3).

有意思的是, 当我们用葫芦脲的前体甘脲作底物, 在上述氧化条件下检验其是否也能氧化成草酸时发现, 产物不是草酸而是氧化成咪唑三酮 (Scheme 3). 该产物的结构得到 IR, HNMR, MS 的表征, 也为单晶测定所证实 (图 4).

图式3 甘脲的氧化

Scheme 3 The oxidation of glycoluril

图4 咪唑三酮的单晶图

Figure 4 X-ray crystal structure of imidazolidine-2,4,5-trione

2 结论

在剖析葫芦脲骨架及其可能反应的基础上, 首次开展了葫芦脲及其衍生物的分解氧化研究, 发现 CB[n] ($n=5, 6, 7, 8$) 及羟基葫芦脲均可在过硫酸盐氧化剂作用下部分氧化成草酸.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

过硫酸钾 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (KPS)、过硫酸铵 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (APS) 和过硫酸钠 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (NPS) 购自北京化学试剂公司, 其它的试剂购自不同商家, 均是分析纯, 水为蒸馏水. 熔点测定使用 XT4 显微熔点测定仪 (未校正); 红外光谱用

Thermo Fisher Scientific Nicolet iS10 型傅立叶变换型红外仪(KBr 压片)测定;核磁共振氢谱采用 Varian mercury-plus 400 型核磁共振仪记录, DMSO- d_6 为溶剂, TMS 为内标;ESI 质谱用 Varian 500-MS 型液-质联用仪测定;元素分析由 ElementarVarioEL 测定;晶体结构用 Bruker Smart 1000 CCD X 射线四圆衍射仪测定。

3.2 实验方法

3.2.1 葫芦脲的合成

CB[n] ($n=5, 6, 7, 8$)的合成参照文献[21, 22]制得。

CB[5]: 30 g, 产率 23.1%; m.p. > 300 °C; ^1H NMR (D $_2$ SO $_4$ /D $_2$ O, 400 MHz) δ : 3.29 (d, $J=16.0$ Hz, 12H), 2.61 (s, 12H), 1.35 (d, $J=16.0$ Hz, 12H); IR (KBr) ν : 3445, 2999, 2937, 1739, 1638, 1477, 1417, 1377, 1328, 1293, 1233, 1190, 964, 809, 795, 765, 673, 627 cm^{-1} 。

CB[6]: 35 g, 产率 26.9%; m.p. > 300 °C; ^1H NMR (D $_2$ SO $_4$ /D $_2$ O, 400 MHz) δ : 2.73 (d, $J=16.0$ Hz, 10H), 3.17 (s, 10H), 1.90 (d, $J=16.0$ Hz, 10H); IR (KBr) ν : 3441, 2998, 2932, 1735, 1475, 1416, 1376, 1326, 1295, 1234, 1190, 1147, 964, 801, 758, 673, 628 cm^{-1} 。

CB[7]: 23 g, 产率 17.7%; m.p. > 300 °C; ^1H NMR (D $_2$ SO $_4$ /D $_2$ O, 400 MHz) δ : 2.76 (d, $J=16.0$ Hz, 14H), 2.61 (s, 14H), 1.32 (d, $J=16.0$ Hz, 14H); IR (KBr) ν : 3445, 2999, 2934, 1732, 1476, 1420, 1376, 1325, 1293, 1234, 1191, 967, 825, 806, 759, 674, 628 cm^{-1} 。

CB[8]: 10.15 g, 产率 7.8%; m.p. > 300 °C; IR (KBr) ν : 3445, 3002, 2925, 1725, 1474, 1425, 1375, 1319, 1293, 1231, 1191, 1157, 993, 970, 830, 808, 759, 675, 631 cm^{-1} 。

3.2.2 CB[6]的氧化

将 CB[6] (1.0 g, 1.0 mmol)、K $_2$ S $_2$ O $_8$ (3.9 g, 14.4 mmol)加入含有 50 mL 蒸馏水的圆底烧瓶中, 用保护气 N $_2$ 鼓泡, 温度升至 75 °C。纯清后降温至 50 °C 搅拌 16 h, 冷却, 室温滤除杂质。滤液浓缩至 10 mL, 将浓缩液滴加至丙酮(150 mL)中析出白色固体, 过滤得粗品, 粗品用 6 mL DMSO 溶解。抽滤, 滤液缓慢滴至丙酮中析出纯品(HO) $_{12}$ CB[6] (580 mg), 产率 47%。m.p. > 300 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 4.16~4.49 (m, 12H), 5.17~5.54 (m, 12H), 7.95 (s, 12H); IR (KBr) ν : 3456, 3206, 3013, 2952, 1740, 1473, 1420, 1376, 1323, 1262, 1201, 1049, 965, 799, 762, 670, 584 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 1193 (M-H $_2$ O+K $^+$, 95), 616 (M-H $_2$ O+2K $^+$, 100). Anal. calcd for C $_{36}$ H $_{36}$ N $_{24}$ O $_{24}$ ·8H $_2$ O: C 32.44, H 3.93, N 25.22; found C 32.28, H 3.94, N 25.34。

滤除粗品后的滤液在 50 °C 浓缩, 浓缩液放置一天后即可析出固体。该固体用甲醇进行索氏提取, 浓缩得草酸(0.08 g), 产率 14.75%; m.p. 180~182 °C; IR (KBr)

ν : 3476, 1647, 1234, 1124, 724, 619 cm^{-1} 。

草酸溶解在甲醇及水的混合液中, 适量丙酮慢慢扩散进去, 从而得到草酸的单晶, 选取尺寸约为 0.58 mm×0.52×0.47 mm 适当的晶体, 用 Bruker Smart Apex 单晶衍射仪, 采用经石墨单色器单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071073$ nm), 于 153(2) K 下, 以 φ - ω 扫描方式收集单晶衍射数据。强度数据进行了经验吸收校正、Lp 校正, 晶体结构由直接法解得, 对全部非氢原子坐标及其各向异性热参数进行了全矩阵最小二乘法修正, 所有计算用 SHELX-97 程序完成。图 3 为其单晶图, 分子式为 (C $_2$ H $_2$ O $_4$)·2H $_2$ O, 相对分子质量为 126.07, 单斜晶系, 空间群 $P2(1)/n$, 晶胞参数为: $a=0.6101(4)$ nm, $b=0.3529(2)$ nm, $c=1.1855(7)$ nm, $\alpha=90^\circ$, $\beta=103.745(7)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, 体积 $V=0.2479(2)$ nm 3 , $D_c=1.689$ mg/m 3 , $F(000)=132$ 。晶胞中分子数为 2, 吸收系数 $\mu=1.79$ cm^{-1} 。

3.2.3 甘脲的氧化

将甘脲(1.0 g)、K $_2$ S $_2$ O $_8$ (3.9 g, 14.4 mmol), 加入含有 50 mL 蒸馏水的圆底烧瓶中, 用保护气 N $_2$ 鼓泡, 温度逐渐升至 75 °C, 反应 16 h。反应结束后将反应液冷至室温, 乙酸乙酯萃取, 萃取液挥发干后即可得到咪唑三酮。产率 95%。m.p. 240 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} : 11.75 (br, 2H); IR (KBr) ν : 3052, 2708, 2488, 1745, 1377, 1341, 1230, 993 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 114 (M $^+$, 100)。

咪唑三酮溶解在乙酸乙酯中, 慢慢挥发从而得到三酮的单晶, 选取尺寸约为 0.42 mm×0.28 mm×0.10 mm 的晶体, 用 Bruker Smart Apex 单晶衍射仪, 采用经石墨单色器单色化的 Mo K α 射线($\lambda=0.071073$ nm), 于 153(2) K 下, 以 φ - ω 扫描方式收集单晶衍射数据, 强度数据进行了经验吸收校正、Lp 校正, 晶体结构由直接法解得, 对全部非氢原子坐标及其各向异性热参数进行了全矩阵最小二乘法修正, 所有计算用 SHELX-97 程序完成。图 4 为其单晶图, 分子式为 C $_3$ H $_2$ N $_2$ O $_3$, 相对分子质量为 114.07, 单斜晶系, 空间群 $P2(1)/n$, 晶胞参数为: $a=0.49822(19)$ nm, $b=0.8189(3)$ nm, $c=1.0698(4)$ nm, $\alpha=90^\circ$, $\beta=92.335(5)^\circ$, $\gamma=90^\circ$, 体积 $V=0.4361(3)$ nm 3 , $D_c=1.737$ mg/m 3 , $F(000)=232$ 。晶胞中分子数为 4, 吸收系数 $\mu=1.58$ cm^{-1} 。

辅助材料(Supporting Information) 化合物的核磁、质谱及单晶数据。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Behrend, R.; Meyer, E.; Rusche, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1905**, 339, 1.

- [2] Freeman, W. A.; Mock, W. L.; Shih, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367.
- [3] Kim, J.; Jung, I. S.; Kim, S. Y.; Lee, E.; Kang, J. K.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 540.
- [4] Day, A. I.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J.; Snushall, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8094.
- [5] Day, A. I.; Blanch, R. J.; Arnold, A. P.; Lorenzo, S.; Lewis, G. R.; Dance, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 275.
- [6] Liu, S.; Zavalij, P. Y.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16798.
- [7] Cheng, X. J.; Liang, L. L.; Chen, K.; Ji, N. N.; Xiao, X.; Zhang, J. X.; Zhang, Y. Q.; Xue, S. F.; Zhu, Q. J.; Ni, X. L.; Tao, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7252.
- [8] Isaacs, L.; Park, S. K.; Liu, S.; Ko, Y. H.; Selvapalam, N.; Kim, Y.; Kim, H.; Zavalij, P. Y.; Kim, G. H.; Lee, H. S.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18000.
- [9] Han, C. Y.; Zhang, Z. B.; Chi, X. D.; Zhang, M. M.; Yu, G. C.; Huang, F. H. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1775 (in Chinese). (韩成友, 张子彬, 池小东, 张明明, 喻国灿, 黄飞鹤, 化学学报, **2012**, *70*, 1775.)
- [10] Zheng, R.; Liang, D. X.; Yu, X. T.; Chen, R. E.; Jiang, H. J.; Zhou, Q. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 504 (in Chinese). (郑睿, 梁丹霞, 于雪涛, 陈仁尔, 蒋华江, 周其忠, 有机化学, **2013**, *33*, 504.)
- [11] Ma, M. F.; Xing, P. Y.; Li, S. Y.; Chu, X. X.; Wang, B.; Hao, A. Y. *Prog. Chem.* **2014**, (8), 1317 (in Chinese). (马明放, 邢鹏遥, 李尚洋, 初晓晓, 王波, 郝爱友, 化学进展, **2014**, (8), 1317.)
- [12] (a) Boissonnas, R. A.; Blodinger, J.; Welcher, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5309.
(b) Anna, B.; Gerald, P.; Dendroamide, A. *Heterocycle* **2002**, *58*, 521.
- [13] Han, B. H.; Liu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 139 (in Chinese). (韩宝航, 刘育, 有机化学, **2003**, *23*, 139.)
- [14] Lee, W.; Samal, S.; Selvapalam, N.; Kim, H. J.; Kim, K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 621.
- [15] (a) Flinn, A.; Hough, G. C.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1475.
(b) Zhao, J.; Kim, H. J.; Oh, J.; Kim, S. Y.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4233.
(c) Isobe, H.; Sato, S.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1287.
(d) Miyahara, Y.; Abe, K.; Inazu, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3020.
(e) Day, A. I.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J. *Molecules* **2003**, *8*, 74.
(f) Vinciguerra, B.; Cao, L.; Cannon, J. R.; Zavalij, P. Y.; Fenselau, C.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13133.
- [16] Lucas, D.; Minami, T.; Iannuzzi, G.; Cao, L.; Wittenberg, J. B.; Jr, P. A.; Isaacs, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17966.
- [17] Cao, L.; Isaacs, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3072.
- [18] Gilberg, L.; Khan, M. S. A.; Enderesova, M.; Sindelar, V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2446.
- [19] Jon, S. Y.; Selvapalam, N.; Oh, D. H.; Kang, J. K.; Kim, S. Y.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10186.
- [20] Zhao, N.; Lloyd, G. O.; Scherman, O. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3070.
- [21] Meng, F. *M.S. Thesis*, Guizhou University, Guizhou, **2006** (in Chinese). (孟飞, 硕士论文, 贵州大学, 贵州, **2006**.)
- [22] Bi, Q.; Hu, Y. P.; Yang, Q.; Ma, C. L.; Li, D. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 880 (in Chinese). (毕强, 胡英鹏, 杨琴, 马彩莲, 李东亮, 有机化学, **2007**, *27*, 880.)

(Lu, Y.)