中空芳香螺旋的合成及其对碱金属离子的选择性研究

李文芳 朱俊彦 董泽元*

(吉林大学化学学院 超分子结构与材料国家重点实验室 长春 130012)

摘要 以非常简便的方法合成了一类新型的中空芳香螺旋, 通过紫外光谱分析发现, 此类中空螺旋结构对碱金属离子具有选择性识别作用, 并确定了其选择顺序为 $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$. 此外, 研究了芳香螺旋 **AH** 对结合最强的 Rb^+ 离子的荧光滴定分析, 进一步证实了这类螺旋中空结构对阳离子的通道内识别作用, 以及对碱金属离子具有灵敏的响应性.

关键词 芳香螺旋; 中空结构; 碱金属离子; 选择性识别

Synthesis of Hollow Aromatic Helix and Their Selective Recognition for Alkali Metal Ions

Li, Wenfang Zhu, Junyan Dong, Zeyuan*

(State Key Laboratory of Supramolecular Structure and Materials, College of Chemistry, Jilin University, Changchun 130012)

Abstract A novel type of hollow aromatic helices was prepared according to an improved organic synthesis approach. By means of UV-Vis spectroscopy, the recognition and selectivity of aromatic helix (**AH**) for alkali metal ions were investigated. The results indicated that **AH** could specifically recognize the alkali metal ions with an order of $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$. In addition, the fluorescence titration was carried out by adding Rb^+ into the **AH** solution, which further underpinned the binding capacity and sensitive responsiveness of **AH** for the alkali metal ions.

Keywords aromatic helix; hollow channel; alkali metal ions; selective recognition

天然离子通道是细胞正常活动不可或缺的部分, 细胞通过它们与周围环境进行着高效且具有选择性的离子交换^[1]. 为了模拟天然离子通道的结构与性质, 科学家们已经设计合成了大量的离子通道模拟物^[2~5]. 鉴于细胞膜的结构特征, 人造离子通道需要满足通道长度大约在 3.5 nm 的尺度. 利用超分子自组装的方法可以比较容易地实现人造离子通道的构建. 然而, 由于其非共价动态超分子结构的特点, 这类人造离子通道存在浓度依赖性, 并且在膜上的稳定性较差. 这些因素限制了对其通道性质进行深入研究的可能. 膜蛋白通道的发现让化学家们尝试去设计制备单分子型的人造离子通道, 然而其合成制备是目前该领域的重要挑战. 利用大环分子作为骨架, 希望实现单分子型的人造离子通道的构筑. 但是, 这类结构可选择的大环模板分子的种类有限, 通道尺寸很难调节. 近些年, 人造螺旋结构的发展让其成为

理想的离子通道结构模型. 本文合成了具有中空结构的螺旋寡聚物.

螺旋广泛存在于自然界中, 天然大分子如 DNA、蛋白质、胶原等都呈现出神奇的螺旋结构^[6], 它们在生物体系中扮演着非常重要的角色. 借助于丰富的驱动力和化学结构的多样性, 科学家们已经设计合成了一系列芳香、脂肪、芳香-脂肪杂交等螺旋分子体系^[7~12]. 需要注意的是, 稳定性问题极大地限制了大多数螺旋分子体系的深入研究. 芳香螺旋结构是它们中最稳定的一类, 由于分子内较强的非共价作用力, 如氢键、静电和 π - π 相互作用等, 这类芳香螺旋结构在溶液和固态条件下可以稳定存在. 因而, 芳香螺旋分子能设计成中空结构, 从而实现分子的特异性识别^[13]. 然而, 制备单分子型的螺旋离子通道(通道长度大约 3.5 nm)面临着巨大的挑战, 主要是由于螺旋合成过程中反应活性的降低以及空间

* E-mail: zdong@jlu.edu.cn

Received January 4, 2016; revised May 9, 2016; published online May 17, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21274051, 21574054).

国家自然科学基金(Nos. 21274051, 21574054)资助项目.

位阻效应的增大. 我们近来改良了螺旋结构的合成方法, 即先合成尺寸匹配的线性分子, 再通过分子主链的环化反应形成螺旋结构, 从而实现单分子型的螺旋离子通道的构建. 本文, 我们将报道螺旋寡聚物的合成以及其中空结构对离子的识别研究, 为未来深入探索提供研究基础.

螺旋结构 **AH** 是我们近来发现的一类稳定的中空芳香螺旋. 通过扫描透射显微镜(STM)技术, 我们能够直接观测到单分子尺寸的螺旋骨架, 这是迄今为止在螺旋结构表征领域能观察到的直径最小的螺旋. 螺旋结构 **AH** 由大约 3.2 个重复单元形成一个螺旋周期, 其螺距为 0.36 nm, 表明其螺旋结构的形成主要依赖分子内的 π - π 相互作用. 螺旋结构 **AH** 在固态以及溶液中均能稳定存在. 有趣的是, 在溶液浓度很低的条件下, 螺旋结构 **AH** 是以单螺旋形式存在. 然而, 增加浓度会观察到 **AH** 从单螺旋到双螺旋的转变过程^[14]. 值得注意的是,

螺旋结构 **AH** 具有一个很显著的特征, 即其中空结构. 其结构特点意味着它有潜力发展成为螺旋通道分子(图 1). 因此, 我们研究了具有中空结构的螺旋分子 **AH** 对碱金属离子的选择性, 并利用荧光滴定的方法证实了其中空空腔对 Rb^+ 的选择性偏好. Scheme 1 展示了螺旋结构 **AH** 的合成路线, 其非常简便的制备方法有助于我们未来制备理想通道长度的螺旋分子.

1 结果与讨论

1.1 芳香螺旋 AH 的合成

得到双羧基的化合物 **1** 后, 在充分干燥与氮气保护条件下, 滴加入胍的四氢呋喃溶液, 在活化剂 PyBOP 存在下加热反应 20 h. 相对于高聚螺旋分子, 本文中加热温度低, 反应时间短, 获得化合物 **2**. 最后将化合物 **2** 在三氯氧磷(POCl_3)中 105 °C 煮沸 5 h, 此步骤中, 温度维持在 105 °C, 适当缩短反应时间可得到螺旋寡聚物. 反

图 1 (a)芳香螺旋分子 **AH** 结构及其通道示意图和(b)螺旋中空结构对阳离子的通道内识别作用机理图

Figure 1 (a) Structure of aromatic helix **AH** and the channel structure model, (b) the mechanism of identification between the hollow structure belonging to the helix to the cations

图式 1 芳香螺旋分子 **AH** ($n \approx 7$) 的合成路线

Scheme 1 Synthetic route of aromatic helix **AH**

应时间过短(例如小于 3 h)则会导致线性分子 **2** 不能完全环化. 反应完成后, 经酸碱中和、萃取得到目标产物芳香螺旋 **AH**^[14]. 通过凝胶渗透色谱(GPC)分析证实芳香螺旋 **AH** 的数均分子量为 2900, PDI 为 1.18, 主要为七聚体的寡聚物.

1.2 芳香螺旋的内部空腔对碱金属离子的选择性

我们首先进行了芳香螺旋 **AH** 对碱金属离子的响应性测试, 实验发现其对碱金属离子具有明显的响应性和选择性. 图 2 是在终浓度为 17 $\mu\text{mol/L}$ 的芳香螺旋 **AH** 的 DMSO 溶液中加入终浓度为 0.35 mmol/L 的碱金属盐的水溶液测得的紫外光谱图. 对比芳香螺旋 **AH** 本身的紫外吸收光谱图, 碱金属离子的加入导致其紫外吸收显著增加, 表明 **AH** 对碱金属离子具有明显的响应性. 更重要的发现是, 当加入浓度不同的不同碱金属离子时, 体系中的紫外吸收值呈现不同程度的增加, 这一结果表明该螺旋内部空腔对碱金属离子具有选择性识别的特性. 我们确定了其选择性顺序为: $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$. 芳香螺旋 **AH** 对碱金属离子的选择性差异主要归咎于其中空空腔尺寸. 正如此类具有空腔的平面大环结构^[15], 芳香螺旋平面苯环间存在的强 $\pi-\pi$ 作用力使得螺旋结构非常稳定. 而空腔内的“N—O—N”原子-金属匹配位点, 能有效选择识别金属离子. 显然, 由于螺旋 **AH** 的内部结构环境以及其空腔尺寸(大约为 0.5 nm, 见图 1), 它们对碱金属离子的识别强弱与它们的空间匹配程度相关. 对尺寸最小的 Li^+ 离子来讲, 螺旋 **AH** 的内部尺寸太大, 而对于尺寸最大的 Cs^+ 离子而言, 其内部结构中“N—O—N”三中心结合位点并不能很好地与其匹配, 因而这类结构对 Rb^+ 表现出了最强的识别能力. 随后, 我们利用荧光光谱技术观察了螺旋 **AH** 对 Rb^+ 离子的响应性(图 3). 将不同浓度的 Rb^+ 离子溶液对同一浓度(17 $\mu\text{mol/L}$)螺旋 **AH** 进行测试, 发现随着 Rb^+ 离子浓度增加, 荧光强度逐渐增强, 清晰地证实了芳香螺旋 **AH** 对碱金属离子 Rb^+ 的识别能力.

2 结论

本文报道了一种改良的合成方法来制备一类新型的中空芳香螺旋结构, 解决了芳香螺旋合成过程中反应活性降低以及空间位阻效应增大导致合成困难的问题. 这类螺旋结构在固态和溶液中具有有良好的稳定性, 将有助于大尺度的螺旋结构的制备与性质研究. 螺旋结构 **AH** 由大约 3.2 个重复单元形成一个螺旋周期, 其螺距为 0.36 nm, 表明其螺旋结构的形成主要依赖分子内的 $\pi-\pi$ 相互作用. 研究发现, 芳香螺旋 **AH** 的内部中空结构对碱金属离子具有选择性识别的特性, 其选择性顺序为: $\text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{Cs}^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$. 由于芳香螺旋 **AH** 的内

图 2 在 400 μL 25.5 $\mu\text{mol/L}$ 的芳香螺旋 **AH** 的 DMSO 溶液中加入 200 μL 1.05 mmol/L 的氯化碱金属盐水溶液后的紫外光谱图

Figure 2 UV-Vis spectra of **AH** (400 μL , 25.5 $\mu\text{mol/L}$) in DMSO under different metal ion (200 μL , 1.05 mmol/L) in H_2O

图 3 在 400 μL 25.5 $\mu\text{mol/L}$ 的芳香螺旋 **AH** 的 DMSO 溶液中加入 200 μL 不同浓度(1.05, 2.1, 4.2 mmol/L)的 RbCl 水溶液后的荧光光谱图

Figure 3 Fluorescence spectra of **AH** (400 μL , 25.5 $\mu\text{mol/L}$) in DMSO under RbCl in H_2O with different concentration (200 μL , 1.05, 2.1, 4.2 mmol/L)

部结构环境以及其空腔尺寸, 它们对碱金属离子的识别强弱实际上与它们的空间匹配程度相关. 本文用相对简单的芳香螺旋 **AH** 成功地模拟了天然离子通道的结构与性能, 接下来将通过有机合成方法制备尺寸相当(通道长度约 3.5 nm)的单分子型离子通道, 研究此类离子通道在磷脂膜乃至细胞膜上实现跨膜通道的工作. 这将对深入研究离子通道相关疾病^[16]并发现特异性治疗药物具有十分重要的理论和实际科学意义, 也将为从根本上理解天然通道分子的作用机制打下重要基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Bruker AVANCEIII 500MHz 核磁共振仪, 美国 PE Lambda-800 紫外可见近分光光度计, 日本岛津 5301PC 荧光光谱仪. 2,6-二氨基甲苯、偶氮二甲酸二异丙酯、三

苯基磷、二苯醚、Pd/C、甲酸铵、偏钒酸铵、PyBOP、三氟乙酸均来自阿拉丁试剂网, 异丁醇购买于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司, 其他盐类均来自于国药集团, 所用试剂都为分析纯纯度, 来自于北京化工厂, 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)是由普通 DMF 与氢化钙长期搅拌后减压蒸馏而来, 无水四氢呋喃和三乙胺都是由其普通试剂与钠回流常压蒸馏得到的。

3.2 实验方法

3.2.1 4,6'-二异丁基-2,8'-二羧酸-10"-甲基吡啶并〔3,2-g〕喹啉(1)的合成

单体化合物 **1** 的合成方法参考文献[17]。利用 2,6-二氨基甲苯与丁炔二酸二甲酯加成, 加热环化形成单体 **b**, 然后利用 Mitsunobu^[18]反应引入侧链异丁基得到单体 **c**, 最后通过水解得到 4,6'-二异丁基-2,8'-二羧酸-10"-甲基吡啶并〔3,2-g〕喹啉。

3.2.2 化合物 2 的合成

将充分干燥的 1 g (2.3 mmol)化合物 1、1.1 g (2.1 mmol) PyBOP、1.5 mL (1.1 mmol)干燥三乙胺在 10 mL 干燥 DMF 中分散, 反复抽真空通氮气 3~5 次。最后在氮气保护和避光条件下, 向上述体系中缓慢滴加 1.1 mL (1.1 mmol) 1.0 mol/L 的胍的四氢呋喃溶液。混合反应体系后室温搅拌 1 h, 80 °C 恒温搅拌 20 h。薄层色谱法监测反应结束后, 减压蒸干有机溶剂, 固体残渣在无水甲醇中分散, 过滤并用甲醇充分洗涤滤饼。将所得固体在 50 °C 真空干燥箱中充分干燥得 0.85 g 红褐色固体, 产率 90%。m.p. 260~280 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/1% TFA) δ: 11.35~11.63 (m, NH) 9.51~9.91 (m, Ar-H), 7.66~8.42 (m, Ar-H), 3.94~4.49 (m, OCH₂), 2.92~3.52 (m, Ar-CH₃), 2.4~2.62 (m, CH), 1.01~1.38 (m, CH₃); IR (KBr) ν: 3284, 3068, 2962, 2926, 2871, 1714, 1677, 1604, 1555, 1496, 1454, 1392, 1369, 1300, 1253, 1207, 1173, 1154, 1142, 1107, 1032, 892, 868, 837, 790, 774, 712 cm⁻¹; GPC: *M_n* = 3015, PDI: 1.21. Anal. calcd for [C₂₃H₂₆N₄O₄]₉: C 65.39, H 6.20, N 13.26; found C 65.26, H 6.14, N 12.75.

3.2.2 芳香螺旋 AH 的合成

在氮气保护条件下, 将 0.85 g 化合物 **2** 在三氯氧磷中 105 °C 煮沸 5 h。反应结束, 减压抽干三氯氧磷。剩余固体用三氯甲烷溶解并用饱和碳酸氢钠溶液中和之后, 依次用蒸馏水、乙酸乙酯、无水甲醇充分洗涤。最后过滤收集, 得黑褐色固体, 产率 76%。m.p. 280~300 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃/1%TFA) δ: 9.37~

9.82 (m, Ar-H), 7.61~8.27 (m, Ar-H), 4.0~4.78 (m, OCH₂), 2.88~3.68 (m, Ar-CH₃), 2.2~2.70 (m, CH), 0.95~1.46 (m, CH₃); IR (KBr) ν: 3090, 2960, 2930, 2873, 1714, 1667, 1604, 1555, 1482, 1465, 1392, 1369, 1300, 1273, 1207, 1173, 1154, 114 2, 1107, 1032, 970, 948, 892, 868, 837, 790, 774, 757, 688 cm⁻¹; GPC: *M_n* = 2900, PDI: 1.18. Anal. calcd for [C₂₃H₂₄N₄O₃]₇: C 68.23, H 5.93, N 13.84; found C 67.97, H 5.96, N 13.30.

辅助材料(Supporting Information) ¹H NMR, GPC, IR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Hille, B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 3rd ed., Sinauer Associates: Sunderland, MA, **2001**.
- [2] Tabushi, I.; Kuroda, Y.; Yokota, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23(44), 4601.
- [3] Cornell, B. A.; Braach-Maksytis, V.; King, L.; Osman, P.; Raguse, B.; Wieczorek, L.; Pace, R. *Nature* **1997**, 387(6633), 580.
- [4] Das, G.; Talukdar, P.; Matile, S. *Science* **2002**, 298(5598), 1600.
- [5] Sakai, N.; Matile, S. *Langmuir* **2013**, 29, 9031.
- [6] Zhang, D.; Yang, Z. Y. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115(49), 4333.
- [7] Blake, A. J.; Cooke, P. A.; Doyle, K. J.; Gair, S.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9093.
- [8] Goto, H.; Katagiri, H.; Furusho, Y.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7176.
- [9] Nakano, T.; Okamoto, Y. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4013.
- [10] de Witte, P. A. J.; Castriano, M.; Cornelissen, J. J. L. M.; Sclaro, L. M.; Nolte, R. J. M.; Rowan, A. E. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1775.
- [11] Delsuc, N.; Godde, F.; Kauffmann, B.; Léger, J. M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11348.
- [12] Kudo, M.; Maurizot, V.; Kauffmann, B.; Tanatani, A.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9628.
- [13] Chandramouli, N.; Ferrand, Y.; Lautrette, G.; Kauffmann, B.; Mackereth, C. D.; Laguerre, M.; Dubreuil, D.; Huc, I. *Nat. Chem.* **2015**, 7, 334.
- [14] Zhu, J. Y.; Dong, Z. Y.; Lei, S. B.; Cao, L. L.; Yang, B.; Li, W. F.; Zhang, Y. C.; Liu, J. Q.; Shen, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 3097.
- [15] Ren, C. L.; Victor, M.; Zhao, H. Q.; Shen, J.; Zhou, F.; Ong, W. Q.; Du, Z. Y.; Zhang, K.; Su, H. B.; Zeng, H. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13930.
- [16] Zhang, Z. M.; Qiu, F. Z. *World Chin. J. Digestol.* **2005**, 13(5), 585 (in Chinese).
(张宗明, 裘法祖, 世界华人消化杂志, **2005**, 13(5), 585.)
- [17] Berni, E.; Kauffmann, B.; Bao, C. Y.; Lefevre, J.; Bassani, D. M.; Huc, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8463.
- [18] Ren, X. F.; Xu, J. L.; Chen, S. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26, 454 (in Chinese).
(任新锋, 徐菁利, 陈思浩, 有机化学, **2006**, 26, 454.)

(Cheng, F.)