

基于咔唑衍生物的受体化合物对阴离子的识别与传感研究进展

刘 勇 张 峰 邹林波 蹇军友 鲍小平*

(贵州大学精细化工研究开发中心 教育部绿色农药与农业生物工程重点实验室 贵阳 550025)

摘要 咔唑及其衍生物是一类重要的含氮杂环化合物,其分子具有较大的共轭体系和刚性结构,并容易在其骨架上引入不同基团进行化学修饰。此外,咔唑类化合物具有良好的荧光性能,其分子内所含的NH单元本身即可作为一个阴离子识别位点。总结了近年来咔唑类阴离子受体的研究进展,按受体分子的几何结构将其分为线型、钳形、环状、枝状、三足型、寡聚物和聚合物等,最后对该类受体的发展前景作了展望。

关键词 咔唑;阴离子受体;识别;传感

Recent Progress in Receptor Compounds Based on Carbazole Derivatives for Anion Recognition and Sensing

Liu, Yong Zhang, Feng Zou, Linbo Jian, Junyou Bao, Xiaoping*

(Key Laboratory of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Ministry of Education, Center for Research and Development of Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025)

Abstract Carbazole and its derivatives are one kind of important nitrogen-containing heterocyclic compounds with a large conjugated system and a rigid structure, and it is easy to introduce different groups into the carbazole backbone. Carbazole compounds have a good fluorescent property, and its NH unit itself can work as one recognition site for anions. In this paper, the recent progress of carbazole-based anion receptors is summarized according to the different geometrical structures of receptor compounds, such as linear, cleft-shaped, cyclic, branched, tripodal, oligomer, polymer *etc.* The developing prospects of this kind of anion receptors are also discussed.

Keywords carbazole; anion receptor; recognition; sensing

设计并合成对特定阴离子具有高亲和性和高选择性的阴离子受体已成为当前超分子化学的一个研究热点^[1~8]。与阳离子相比,阴离子具有较小的电荷/半径比、多样的几何构型、很强的溶剂化趋势和对pH值敏感等特点,这造成阴离子受体化学的发展远滞后于相应的阳离子受体化学。受体与阴离子的识别主要通过氢键、静电作用、疏水作用及与Lewis酸中心配位作用等非共价键作用,其中因氢键具有较好的方向性且易于构建,是目前阴离子受体设计中使用最广泛的一种作用力,氢键型阴离子受体通常含有酰胺、磺胺、脲、硫脲、吡咯或羟基等单元作为氢键供体。此外,能把受体与阴离子之间的识别事件转化为可测的光/电信号的化合物被称为阴离子传感器,他一般由识别基团(recognition

unit)和信号单元(signaling unit)组成,这两部分可直接相连,也可通过间隔基(spacer)相连。

咔唑类化合物是一类具有特殊刚性结构的含氮芳杂环,其在药物、光电材料和染料等方面的应用一直备受关注。更重要的是,咔唑原料来源丰富,其分子骨架易进行多种化学修饰从而引入不同官能团,这类衍生化得到了较为系统、广泛的研究;咔唑环对外来刺激引起的电子云密度改变在波谱上表现出很高的灵敏性,这有利于使用光谱法(尤其是荧光光谱法)来探测分子间的相互作用。总之,上述优点使得咔唑分子成为近年来构建新型阴离子受体的理想骨架,本文根据受体分子的几何结构对该类受体的研究进展做了一简要论述并展望了其发展前景。

* E-mail: baosp_1980@aliyun.com

Received July 11, 2013; revised July 31, 2013; published online August 21, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21161005) and the Graduate Innovation Foundation of Guizhou University (No. 2013034).

国家自然科学基金(No. 21161005)和贵州大学研究生创新基金(No. 研农 2013034)资助项目。

1 线型咪唑类阴离子受体的识别与传感

2004 年 Yu 等^[9]报道了 *N*-甲基丙烯酰胺基咪唑(**1**) (Chart 1)对 NO_2^- 的识别作用, 在 $\text{pH}=2.0$ 且过量 I^- 存在的酸性溶液中, NO_2^- 诱导 **1** 的荧光出现较明显猝灭. 受体 **1** 分子中的末端烯键使之可通过光聚合反应共价固定在石英玻片基质上, 这使得受体 **1** 成为具有一定实用价值的 NO_2^- 荧光化学传感器.

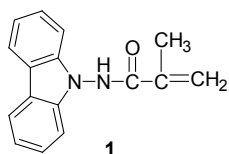


Chart 1

Beer 等^[10]以取代苯肼和 1,2-环己二酮为原料在醋酸中回流反应合成了四个咪唑并咪唑类阴离子受体 **2~5** (Chart 2), 并通过 UV-vis 光谱确定了他们与阴离子在丙酮中的结合常数(K_a), 其大小顺序为 $\text{PhCOO}^- > \text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{F}^- > \text{Cl}^- \gg \text{HSO}_4^-$. 与 **2~4** 相比, 咪唑并咪唑骨架的 3,8 位含有拉电子基团溴的受体 **5** 与阴离子的络合能力最强, 然而 1,10 位同样含溴取代基的受体 **4** 在与阴离子彼此接近时由于存在较大的空间位阻, 故他与阴离子的结合作用明显弱于受体 **5**. 此外, 3,8 位连有甲基的受体 **3** 对阴离子的识别能力与受体 **2** 基本一致.

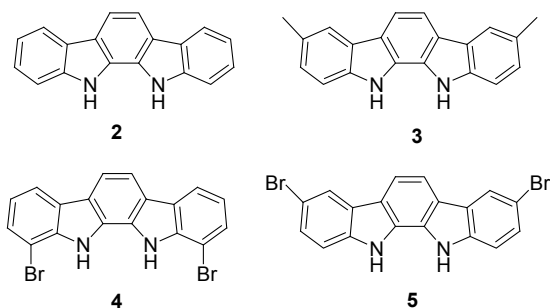


Chart 2

2008 年 Lin 等^[11]研究发现 1,8-二硝基-3,6-二氯咪唑 (**6**, Chart 3)在 DMSO 中能选择性地识别 AcO^- , H_2PO_4^- 和 F^- , 上述识别过程伴随着明显的溶液颜色变化和荧光发射峰蓝移. 受体 **6** 与上述三种阴离子通过氢键作用形成 2:1 的配合物, 且与 AcO^- 的络合作用最强($\lg K_a = 8.07$).

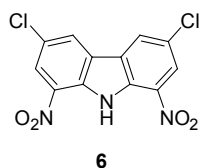


Chart 3

在电子计算机中, 逻辑门是实现逻辑运算的基础. 分子开关与逻辑门有很大的相似性, 分子开关可将输入的化学刺激转变成输出信号(光/电信号等). 在目前的各类分子开关中, 荧光开关因具有灵敏度高、选择性好和所需样品少等优点而备受关注. 2009 年 Steed 等^[12]以 3 位含吡啶甲胺基的 *N*-乙基咪唑化合物 **7** (Chart 4)的乙腈溶液为起始态, 当 Cu^{2+} 和 NO_3^- 作为两个化学刺激输入时, 即可构建一 “If-Then” 型荧光分子逻辑门.

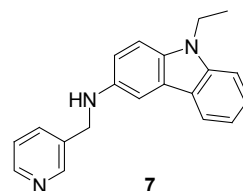


Chart 4

三芳基硼烷中硼原子具有空的 p_π 轨道, 故可作为路易斯酸通过路易斯酸-碱作用实现对 F^- 和 CN^- 的高选择性检测. 三芳基硼烷与 F^- 或 CN^- 结合后, 中心硼原子的杂化轨道由 sp^2 变为 sp^3 型, 这就破坏了分子中原有的 p_π - π 共轭体系从而导致了三芳基硼烷光物理性质的剧变. 2012 年 Shi 等^[13]将 2,4,6-三甲基苯基硼单元(电子受体)引入到双咪唑基乙烯(电子供体)的两端合成了具有大 π 共轭体系的化合物 **8** (Chart 5), 该化合物存在较强的分子内电荷转移故具有良好的荧光量子产率. 基于 F^- 对三芳基硼烷的特异亲和性, 受体 **8** 在 DMSO 溶液中实现了对 F^- 的高灵敏性和高选择性检测, 识别过程伴随着明显的荧光波谱变化. 由 Benesi-Hildebrand 方程拟合可知 **8** 与 F^- 形成了 1:2 的配合物($K_a = 3.98 \times 10^8 \text{ L}^2 \cdot \text{mol}^{-2}$), 对 F^- 的检测限为 $3.81 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

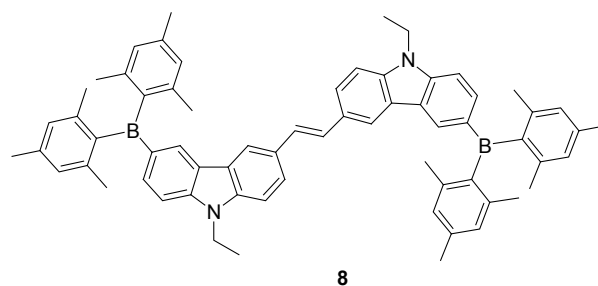


Chart 5

脞类化合物结构简单、易于合成, 且作为识别位点的脞基 NH 可直接与信号单元相连, 这有利于对识别事件进行有效监测. 最近, Tang 等^[14]研究了 3 位含对硝基苯脞单元的 *N*-乙基咪唑受体 **9** (Chart 6)在 CH_3CN 中对阴离子的络合作用. 加入 F^- 后, 受体 **9** 的溶液由黄色变为洋红色, 同时其荧光发射峰也出现显著蓝移. 同等测试条件下, **9** 对其他阴离子无识别作用.

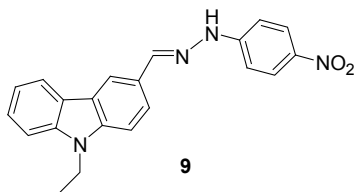


Chart 6

2 钳形咪唑类阴离子受体的识别与传感

与线型受体相比, 钳形受体与阴离子作用时更易发挥不同氢键供体单元之间的协同效应, 这有利于增强钳形受体对阴离子的络合能力. 根据咪唑骨架所含修饰基团的不同, 可将钳形咪唑类阴离子受体大致分为含酰胺或磺胺类、含脲或硫脲类及含其他氢键结合位点等.

2.1 含酰胺或磺胺的钳形咪唑类阴离子受体的识别与传感

酰胺键易于构建且提供氢键的能力较强, 是目前中性阴离子受体设计当中使用最多的一类氢键供体单元. 此外, 在生物体系内酰胺键(即肽键)对实现阴离子的跨膜转运起到了十分重要的作用. 例如, 已有的晶体结构表明鼠伤寒沙门氏菌中的硫酸根离子结合蛋白共通过七重氢键作用来强烈络合 SO_4^{2-} , 其中有五重氢键来自于肽键 $\text{NH}^{[15]}$.

2004 年 Jurczak 等^[16]合成了含双酰胺单元的咪唑类钳形受体 **10** 和 **11** (Chart 7), 并通过核磁滴定法研究了他们对阴离子的识别作用. 在含水 0.5% (*V/V*) 的 $\text{DMSO}-d_6$ 中, 含苯甲酰胺单元的受体 **10** 与 H_2PO_4^- , PhCOO^- 和 Cl^- 的 K_a 分别为 1920, 1230 和 13 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$. 有意思的是, 用酸性较弱的正丁酰胺修饰的受体 **11** 对上述三种阴离子的亲性和性反而明显高于 **10**, 其 K_a 分别为 19800, 8340 和 115 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$. 由此可见, 受体 **11** 对 H_2PO_4^- 的亲和能力提升最为显著(>10 倍). 相对于 Cl^- 而言, 受体 **10/11** 对 H_2PO_4^- 和 PhCOO^- 表现出很好的选择性识别, 这种选择性与这两种含氧阴离子具有较大的碱性有关; 此外主客体间(**10/11** 与 $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{PhCOO}^-$)存在较好的结构互补性也是一个重要原因.

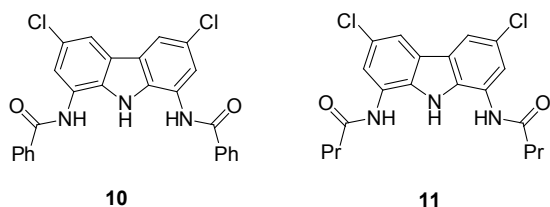


Chart 7

为了增加双酰胺类咪唑阴离子受体的结合位点数目, 2009 年何家骥等^[17]合成了含双吡咯酰胺的咪唑阴离子受体 **12** (Chart 8). Job 曲线法表明, **12** 与 H_2PO_4^- 或

AcO^- 形成了 1:1 的配合物. 紫外光谱滴定实验表明 **12** 与 H_2PO_4^- 形成的配合物最为稳定($K_a=47000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$), 这较受体 **11** 和 **10** 分别提高了 1.4 和 23.5 倍. 加入 H_2PO_4^- 后, 受体 **12** 在 385 和 405 nm 处的两个发射峰明显增强; 但碱性更强的 AcO^- 和 F^- 只诱导 **12** 出现较小荧光增强. 在 $\text{DMSO}-d_6$ 中的核磁滴定实验表明, 受体 **12** 与 H_2PO_4^- 作用后其分子末端两个吡咯 NH 由朝向空腔外翻转为朝向空腔内, 这样五个 NH 单元就同时参与了对 H_2PO_4^- 的氢键络合作用.

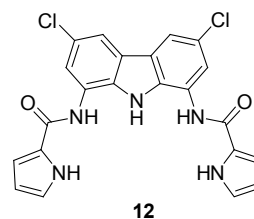


Chart 8

为了改善受体分子的溶解性, 2010 年 Sessler 等^[18]用正丁基替换咪唑 3,6 位上的氯分别合成了受体 **12** 和 **10** 的类似物 **13** 和 **14** (Chart 9). 由于正丁基的推电子效应导致酰胺 NH 酸性减弱, 在 $\text{DMSO}-d_6$ 中受体 **14** 与 H_2PO_4^- 和 PhCOO^- 的亲性和性较 **10** 要小. 受体 **13** 中分子末端吡咯 NH 的贡献使其对 PhCOO^- 和 H_2PO_4^- 的 K_a 较 **14** 分别提高了 1.0 和 0.4 倍. 为了研究 **13** 中双吡咯酰胺单元对阴离子络合的协同性, 该小组合成了含单吡咯酰胺的 **15** 作为参照化合物. 测试结果表明化合物 **15** 对 H_2PO_4^- 和 PhCOO^- 的亲性和性明显减弱(较 **13**), 但对 Cl^- 的结合强度却大幅增强.

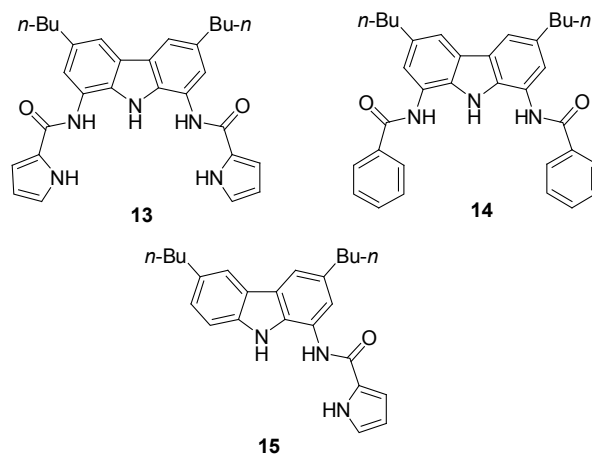


Chart 9

在上述的研究基础上, 2012 年 Kang 等^[19]将咪唑酰胺修饰在咪唑分子的 1,8 位上合成了受体 **16** (Chart 10), 核磁滴定表明 **16** 通过五重 NH 氢键来完成对 H_2PO_4^- 和 AcO^- 的有效络合. 加入 H_2PO_4^- 后, **16** 位于 375 nm 处的

发射峰逐渐减弱, 位于 456 nm 处的发射峰则增强. 此外, 由核磁滴定和荧光滴定两种不同方法确定的 **16** 与 H_2PO_4^- 的 K_a 吻合性良好.

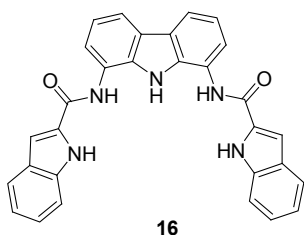


Chart 10

与酰胺基团相比, 磺胺单元在中性阴离子受体设计当中应用的还远远不够. 2011 年, Alcázar 等^[20]报道了含双磺酰胺单元的受体 **17** 和 **18** (Chart 11) 与阴离子的相互作用. 在 CDCl_3 中, **17** 对 Cl^- 和 Br^- 表现出很好的选择性识别, 双三氟甲基苯的强拉电子作用使 **18** 对 Cl^- 和 Br^- 表现出了更强的络合作用. 通过荧光滴定法确定的受体 **18** 与 Cl^- 和 Br^- 的 K_a 分别为 7.9×10^6 和 $1.1 \times 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. 此外, **18** 对 F^- , I^- , HSO_4^- , ClO_4^- 和间硝基苯甲酸根离子的 K_a 在 $2.4 \times 10^3 \sim 4.2 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ 之间; 与 AcO^- 和 H_2PO_4^- 的络合则不符合简单的 1:1 或 1:2 的结合模式. 核磁滴定及 X 射线单晶衍射表明, Cl^- 主要通过 **18** 中的两个磺胺 NH 氢键作用被络合, 咪唑环 9 位 NH 并未参与对 Cl^- 的键联作用(图 1).

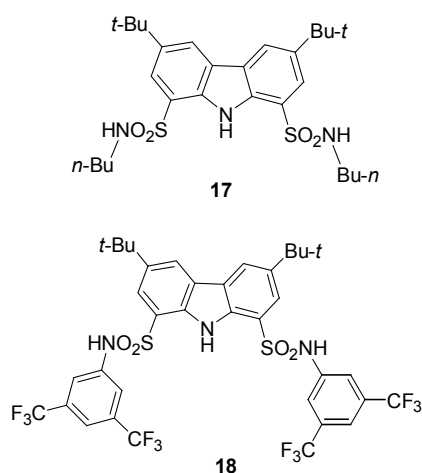


Chart 11

2.2 含脲或硫脲的钳形咪唑类阴离子受体的识别与传感

脲和硫脲官能团均是性能优良的氢键供体单元, 通过在脲/硫脲两端引入不同推拉电子基团可以调控 NH 单元的酸性, 从而实现对阴离子的选择性识别. 2007 年 Kim 等^[21]设计合成了 1,8 位含脲单元的受体 **19~21** (Chart 12), 其中含对硝基苯偶氮苯生色团的 **19** 能选择

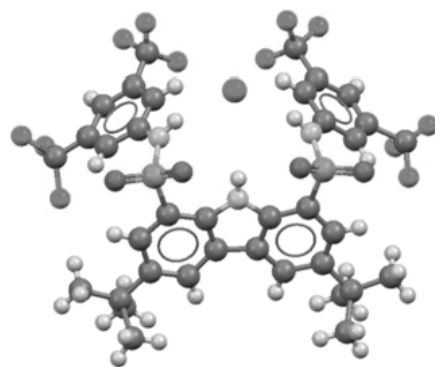


图 1 配合物 $\text{18} \cdot \text{Cl}^-$ 的 X 射线晶体结构
Figure 1 X-ray crystal structure of $\text{18} \cdot \text{Cl}^-$

性地识别且可比色传感 F^- , OH^- , 丙二酸根和丁二酸根离子($\Delta\lambda = 199 \sim 213 \text{ nm}$). 在 $\text{DMSO}-d_6$ 中, 受体 **20** 与 CH_3COO^- 和 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 形成稳定的 1:1 型配合物($K_a > 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$), 与 F^- 形成 1:2 的配合物. 就 **21** 而言, 分子末端苯基不利于其保持平面性结构, 这导致了阴离子与其作用后无激基缔合物(excimer)发射峰出现. 但 H_2PO_4^- 或 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 加入后, 它们与 **21** 中的咪唑 NH 形成氢键导致出现基于分子内电荷转移(ICT)的荧光发射峰. 最重要的是, 根据 **19** 和 **21** 对所测阴离子产生的不同 $\Delta\lambda$ 和荧光响应, 通过一简单的二维分析法即可将不同阴离子顺利区分开来. 同年, Lin 等^[22]将对硝基苯基脲连接到 3,6-二氯咪唑的 1,8 位上合成了 **22**. 受体 **22** 在 DMSO 中通过四个脲基 NH 和一个咪唑 NH 与 H_2PO_4^- 形成了稳定的 1:1 型配合物($K_a = 2.04 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$), **22** 与 H_2PO_4^- 的 K_a 是其与碱性更强的 AcO^- 的 K_a 近 8 倍.

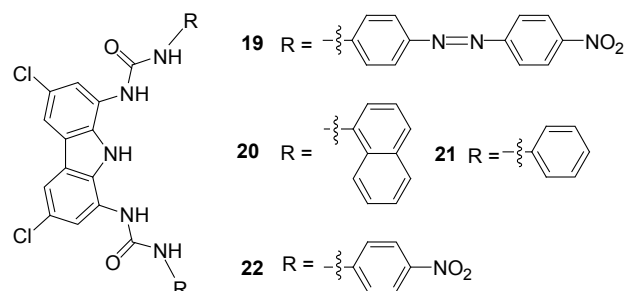


Chart 12

2009 年 Gale 等^[23]合成了三个具有荧光响应的咪唑脲类阴离子受体 **23~25** (Chart 13), 他们在 $\text{DMSO}-d_6$ 中对 AcO^- 和 HCO_3^- 表现出明显络合作用($K_a > 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$). 对 $\text{23} \cdot \text{AcO}^-$ 配合物的单晶结构分析表明, AcO^- 被四个 NH 单元所束缚. 在含水 0.5% (V/V) 的 DMSO 溶液中, 受体 **23** 在 363 和 376 nm 处有很强的荧光发射峰. 加入 PhCOO^- 后, 该受体的荧光几乎被完全猝灭.

PhCOO⁻诱导受体 **24** 和 **25** 的荧光猝灭与 **23** 类似, 但猝灭程度则明显不及 **23**. 随后, 该研究组^[24]又报道了受体 **23**~**25** 的硫脲类似物 **26**~**28** 对阴离子的识别性质. 核磁滴定结果表明, 酸性更强的硫脲桥联受体 **26**~**28** 对 AcO⁻, PhCOO⁻ 和 Cl⁻ 的亲合性反而弱于相应的脲桥联受体 **23**~**25**, 这可能是由受体分子空腔尺寸或构象互变效应所致.

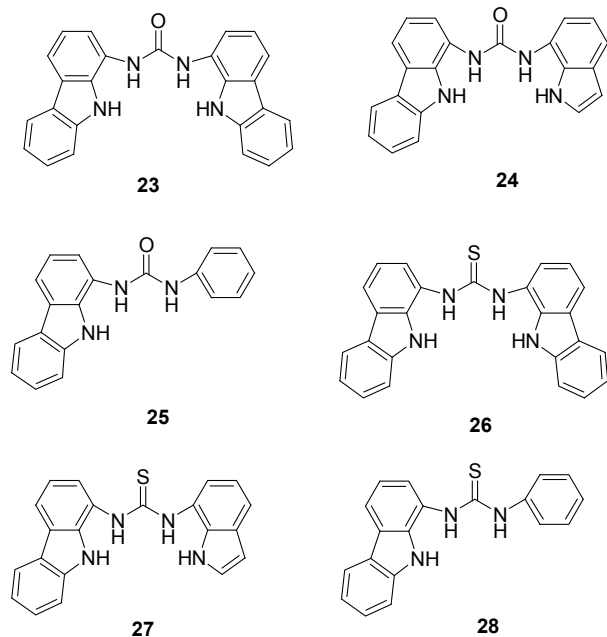


Chart 13

在上述的研究基础上, 该小组^[25]还合成了含酰胺咪唑单元的双咪唑脲类化合物 **29** (Chart 14), 核磁滴定表明 **29** 在含水 0.5% 的 DMSO-*d*₆ 中能紧密包结四面体型的 SO₄²⁻. 滴定初期 **29** 与 SO₄²⁻ 形成 1:1 型配合物, 但随着滴加的 SO₄²⁻ 浓度不断加大, 溶液中出现多种平衡态. 有意思的是, 当把测试媒介中的水含量提升至 10% 时(即提高了溶剂竞争性), **29** 与 SO₄²⁻ 又只能形成 1:1 的配合物, 但此种情况下 **29** 对 SO₄²⁻ 仍表现出强络合作用($K_a > 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$).

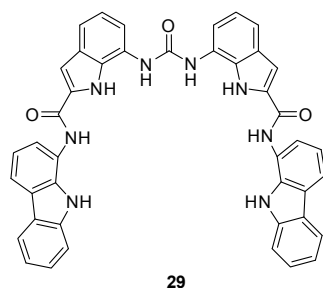


Chart 14

二羧酸根离子在生物体内的众多代谢过程中起到非常重要的作用, 对他的识别和传感是当前阴离子受体

化学的一个研究热点. 2012 年 Caballero 等^[26]报道了脲基桥联的含酰胺侧链的双咪唑化合物 **30** (Chart 15), 通过核磁滴定和 X 射线单晶衍射考察了他对二羧酸根离子的识别性能(图 2). 在 DMSO-*d*₆ 中, 受体 **30** 与丙二酸根和丁二酸根形成 1:1 型的氢键配合物, 其 K_a 分别为 9.2×10^4 和 $3.1 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$. 链长最短的草酸根离子与 **30** 则同时形成 1:1 和 1:2 型两种配合物, 且这两种配合物的比例基本相同. 受体 **30** 与丙二酸根的 K_a 是其与丁二酸根的三倍, 这是由于 **30** 的两侧臂距离与丙二酸根的链长存在更好的匹配性所致.

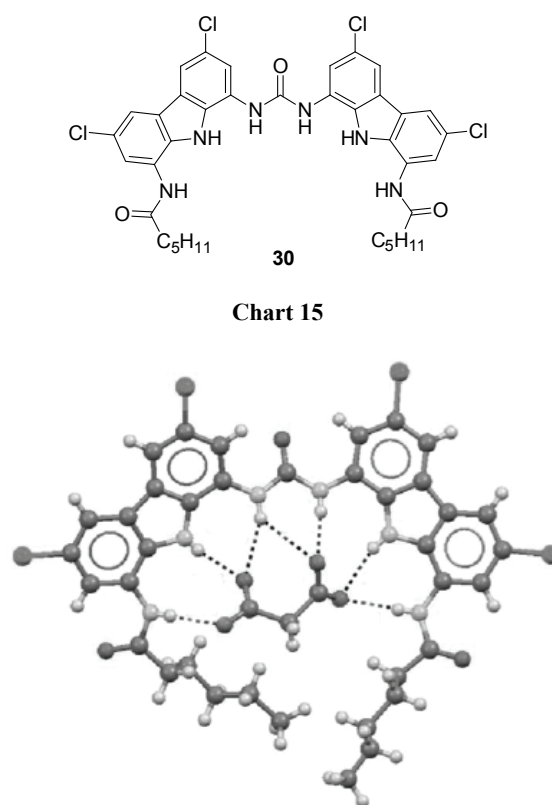
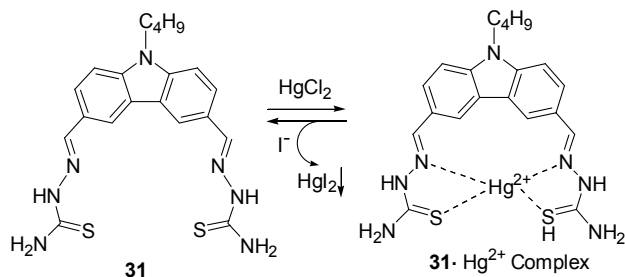


Chart 15

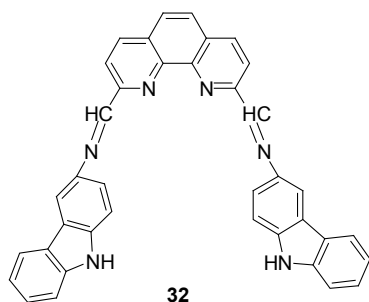
图 2 **30** 与丙二酸根离子形成的配合物晶体结构
Figure 2 Crystal structure of **30**•malonate complex

近年来, 以金属配合物作为阴离子识别体系, 尤其是利用特定阴离子能夺取金属配合物中的金属离子形成难溶盐或更稳定配合物的性质(从而恢复了自由受体的光学性质), 引起了人们的浓厚兴趣^[27~29]. 2012 年 Mahapatra 等^[30]报道了含缩氨基硫脲的咪唑化合物 **31** 与 Hg²⁺ 形成的配合物可在 pH=7.4 的含水缓冲溶液中高选择性识别 I⁻. 向 **31**•Hg²⁺ 的配合物溶液中加入 I⁻ 后, I⁻ 夺取配合物中的 Hg²⁺ 形成 HgI₂ 沉淀, 此过程造成自由受体 **31** 的荧光得以恢复(图 3). 由于上述过程具有从“Off”到“On”的荧光响应, **31**•Hg²⁺ 组装体系可用于探测活细胞中的碘离子.

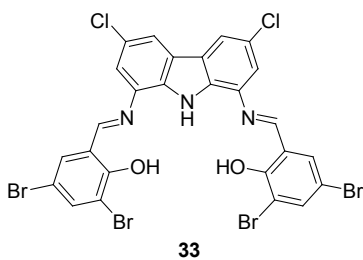
图3 31·Hg²⁺识别 I⁻的作用机制Figure 3 Detection mechanism of 31·Hg²⁺ towards I⁻

2.3 含其他氢键结合位点的钳形咪唑类阴离子受体的识别与传感

2008 年 Lin 等^[31]研究了 1,10-菲啰啉桥联的席夫碱型咪唑类阴离子受体 **32** (Chart 16) 对卤素离子和 AcO⁻ 的识别作用, 紫外滴定光谱表明 **32** 在 DMF 中对 I⁻ 表现出高选择性和高亲和性的络合 ($K_a = 50000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$), 对其他四种离子无作用. Shang 等^[32]也通过席夫碱缩合反应设计合成了含双酚羟基的咪唑阴离子受体 **33**, 在 DMSO 中 **33** 能选择性地识别 F⁻, H₂PO₄⁻ 和 AcO⁻, 识别过程伴随着由浅黄到橙黄的颜色变化和明显的荧光增强. 吸收和发射光谱确定的 **33** 与上述三种阴离子的 K_a 都在 $10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ 数量级, 与 Cl⁻, Br⁻ 和 I⁻ 无络合作用.



32

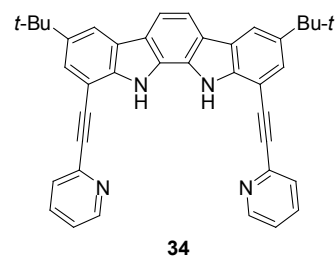


33

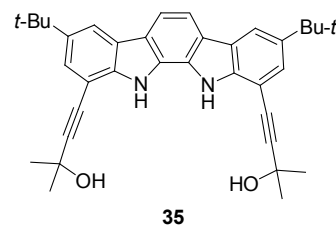
Chart 16

2006 年 Jeong 等^[33]合成了分子中既含氢键供体(两个 NH 单元)又含氢键受体(两个吡啶单元)的咪唑并咪唑类化合物 **34**, 在 CH₃CN 中 **34** (Chart 17) 能强烈且选择性地结合 H₂PO₄⁻ ($K_a = 110000 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$). 相同测试条件下, 咪唑并咪唑的骨架上不含吡啶单元或只含单个吡啶单元的参照化合物对 H₂PO₄⁻ 的 K_a 仅为 500 和 6800

$\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$, 这充分表明 **34** 中的两个末端吡啶单元与 H₂PO₄⁻ 中的两个羟基氢所建立的氢键作用对配合物 **34**·H₂PO₄⁻ 的生成有着重要贡献(图 4). 随后, 该小组^[34]又合成了含两个醇羟基侧臂的咪唑并咪唑类阴离子受体 **35**. 在含水 1% 的 CD₃CN 中, **35** 对 AcO⁻, H₂PO₄⁻, Cl⁻ 和 Br⁻ 有较强的识别作用, X 射线单晶衍射证明 **35** 通过两个 NH 和两个 OH 共四重氢键与 Cl⁻ 形成 1:1 的配合物(图 5).

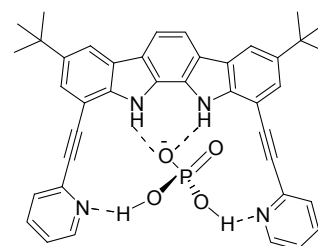
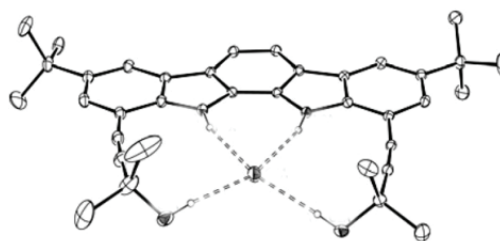


34



35

Chart 17

图4 34 和 H₂PO₄⁻ 的络合模型Figure 4 Complexation model between **34** and H₂PO₄⁻图5 配合物 35·Cl⁻ 的晶体结构Figure 5 X-ray crystal structure of **35**·Cl⁻

2012 年, Li 等^[35]在 *N*-辛基咪唑环的 3,6 位引入含酰胺基丙醇修饰的 1,2,3-三唑环合成了化合物 **36** (Chart 18). 在含 0.5% (V/V) DMSO-*d*₆ 的 CD₃COCD₃ 中, 1.0 equiv. 的 SO₄²⁻ 诱导 **36** 中的酰胺 NH、三唑环 5 位芳基 CH 和末端 OH 分别向低场移动了 δ 1.24, 1.71 和 2.49. 进

一步的分析表明, **36** 与 SO_4^{2-} 先生成 1:1 的配合物 ($K_a=3895 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$), 随后更多 SO_4^{2-} 的加入又诱导主客体间生成较弱的 1:2 型配合物。

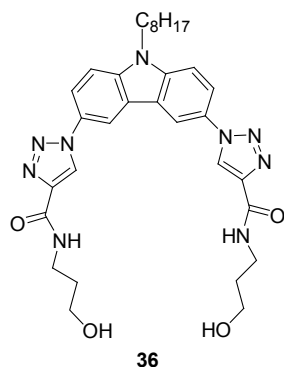


Chart 18

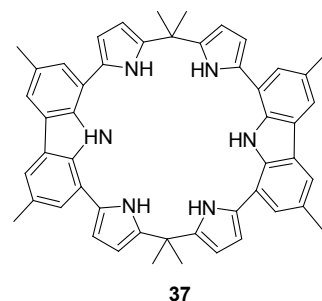
3 环状咪唑类阴离子受体的识别与传感

环状阴离子受体可增加结构的刚性和预组织性, 这有利于提高对特定阴离子的选择性. 2004 年 Sessler 等^[36]合成了环状杯[4]吡咯[2]咪唑化合物 **37** (Chart 19), 通过荧光滴定法研究了 **37** 对阴离子的识别作用. 在 CH_2Cl_2 中, 加入 AcO^- 后诱导 **37** 的荧光发生明显猝灭; 其他阴离子(如苯甲酸根离子、丁二酸根离子、草酸根离子、 H_2PO_4^- , $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 和 Cl^-)也造成 **37** 出现一定程度的荧光减弱, 但 Br^- , NO_3^- 和 HSO_4^- 对 **37** 的荧光发射没有影响。

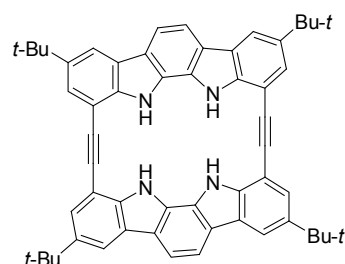
2005 年 Jeong 等^[37]将两分子咪唑并咪唑通过乙炔桥共轭连接起来合成了具有强刚性结构的环状受体 **38** (Chart 19), 晶体结构分析表明 Cl^- 被 **38** 通过四重 NH 氢键作用来络合. 由于 Cl^- 体积较大, 其只能部分插入 **38** 的空腔中. 在 **38** 的 CD_3CN 溶液中加入不同阴离子后, 原有 NH 信号峰并未消失但在更低场处有一组归属于配合物的 NH 新峰出现, 新峰的化学位移值取决于加入的阴离子种类. 随后, 该研究组^[38]又设计合成了同时含氮杂冠醚和咪唑并咪唑单元的离子对受体 **39** (Chart 18). 在含 10% (V/V) $\text{DMSO}-d_6$ 的 CD_3CN 中, **39** 与 Cl^- 的 K_a 仅为 $7 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$; 但在 1.0 equiv. 的 Li^+ 或 Na^+ 或 K^+ 存在下 **39** 对 Cl^- 的 K_a 被分别大幅提升至 120, 14000 和 6200 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}$, 这种增强源于被氮杂冠醚环络合的碱金属阳离子与 Cl^- 之间的静电引力贡献。

2011 年 Kim 等^[39]将 3,6-二氯-1,8-二氨基咪唑与羰基二咪唑反应合成了脲桥连接的环状化合物 **40** (Chart 19), 并通过紫外、荧光光谱和核磁氢谱等手段研究了他对不同阴离子的识别性质. 在含水 0.5% 的 DMSO 溶液中, F^- 和 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 能引起 **40** 的溶液从无色变为黄色, 同时其位于 387 nm 处的荧光被明显猝灭. 此外, AcO^- 和 H_2PO_4^- 也对 **40** 的吸收和发射光谱形成了一定影响. F^-

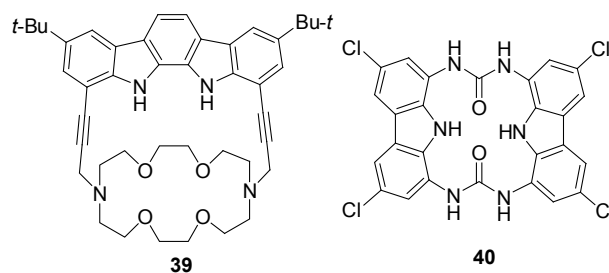
和 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 诱导受体溶液出现明显颜色变化是因为二者可造成咪唑 NH 发生去质子化, 从而在 407 和 432 nm 处出现新吸收峰. 不久, 该研究组^[40]又通过单晶衍射发现受体 **40** 与 AcO^- 在固态时形成了 1:2 型的氢键络合物 (图 6).



37



38



39

Chart 19

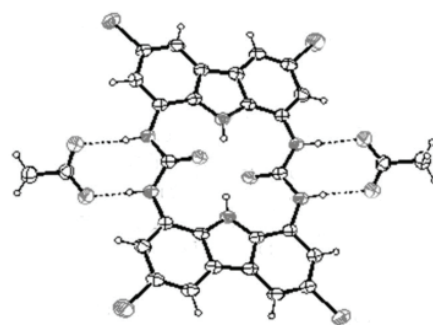


图 6 配合物 $40\cdot 2 \text{CH}_3\text{CO}_2^-$ 的晶体结构
Figure 6 X-ray crystal structure of $40\cdot 2 \text{CH}_3\text{CO}_2^-$

4 三足型和枝状咪唑类阴离子受体的识别与传感

三足型受体具有 C_3 对称性结构, 这种受体可通过

三条柔性链紧密“缠绕”与之结构互补的四面体型阴离子。2012年 Curiel 等^[41]合成了以均三乙基苯为骨架咔唑酰胺为识别位点的三足型化合物 **41** (Chart 20), **41** 对 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 表现出选择性识别。在高浓度(约 10^{-3} mol/L)的受体溶液中,核磁氢谱、磷谱和等温滴定量热法均表明 **41** 与 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 同时存在多种平衡态。但当受体浓度降至约 10^{-5} mol/L 时,吸收和发射光谱均表明溶液中只存在 1:1 型的络合物。为了研究三条侧链对阴离子的协同效应,该小组还制备了单臂和双臂型受体作为参照化合物。测试结果表明,三足受体 **41** 对三种受试阴离子的结合强度远超前单臂和双臂型参照化合物,其中对 H_2PO_4^- 和 $\text{HP}_2\text{O}_7^{3-}$ 的络合能力提升最明显。

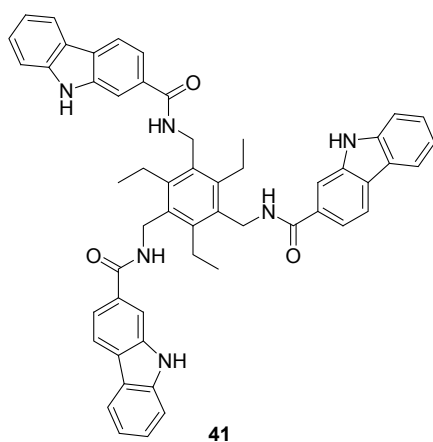


Chart 20

枝状分子具有独特的化学结构和多位点结合能力,加以修饰后作为荧光分子探针用于生物体内靶标物的检测具有明显优势。2011年 Lu 等^[42]报道了含咔唑荧光团的枝状分子 **42** (Chart 21), 其在 DMSO 中能通过酰胺键的分子间氢键作用和芳环间的 $\pi-\pi$ 堆积作用形成凝胶。加入 F^- 后引起凝胶结构的坍塌且伴随着荧光的显著增强,其他阴离子如 Cl^- , Br^- , I^- 和 AcO^- 由于空间位阻效应不能与 **42** 发生有效络合,所以 **42** 对 F^- 具有专一性识别作用。

5 含咔唑基聚合物或寡聚物的阴离子受体的识别与传感

作为主体化合物,聚合物可提供更多的结合位点,由于众多识别位点之间的协同效应,从而比小分子化合物表现出更好的识别效果。咔唑化合物一般都有较好的荧光发射性能,构建含咔唑片段的聚合物用于对阴离子进行荧光检测具有明显优势。2006年 Valiyaveetil 等^[43]研究了主链含咔唑基团的共聚物 **43~47** (Chart 22)对阴离子的识别作用, I^- 加入后受体 **43~47** 的溶液从无色变为深黄色,同时这些共聚物的荧光产生了显著猝灭且伴随着较大的发射峰红移。上述明显的光谱响应是由于共聚物中咔唑基团与 I^- 分子之间存在电荷转移,其他卤素离子对共聚物 **43~47** 的紫外和荧光光谱无影响。

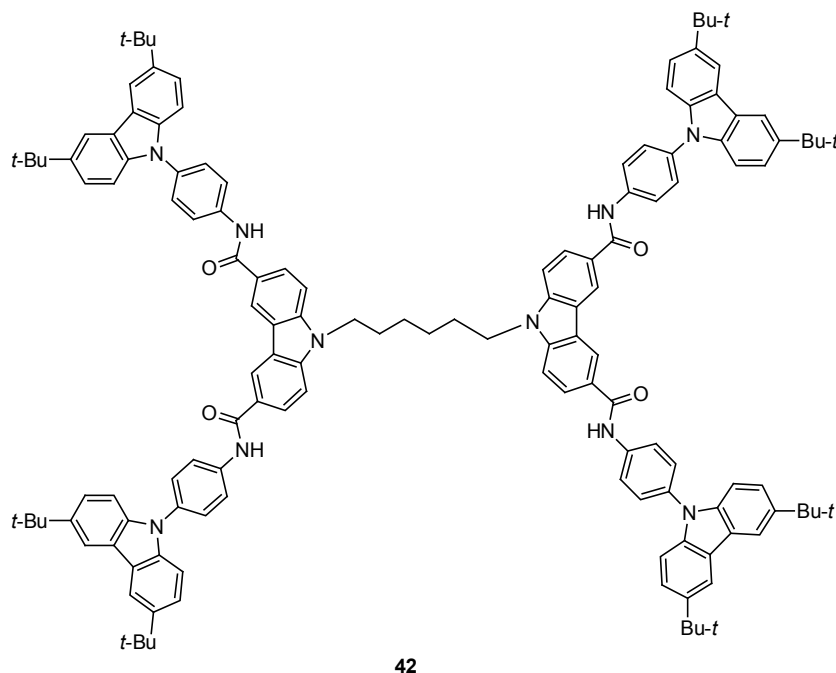


Chart 21

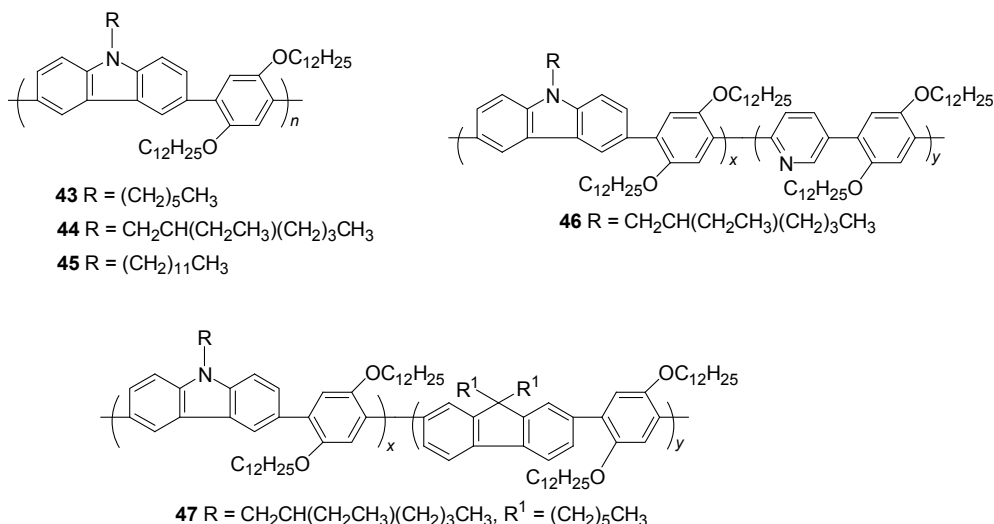
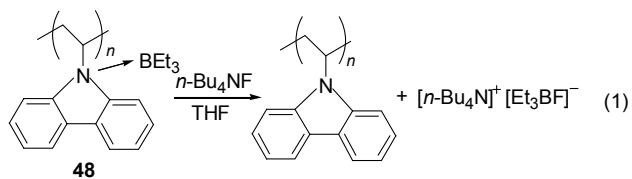


Chart 22

2009 年 Matsumi 等^[44]报道了聚(*N*-乙基基唑)-三乙基硼(**48**)对阴离子的识别行为, 在**48**的 THF 溶液中加入 F⁻后其发射峰蓝移近 51 nm 且发射强度大幅减弱, 荧光由绿色变为蓝色. F⁻与三乙基硼能形成更稳定的氟硼化合物, 这造成了三乙基硼从聚合物中发生解络合, 因此聚(*N*-乙基基唑)的发射光谱得以恢复(Eq. 1)



2012 年, Li 等^[45]报道了新型茈-唑共聚物 **49** (Chart 23)对阴阳离子的识别传感行为. 在 THF 中, Cu²⁺诱导 **49** 的荧光明显猝灭, 其他金属离子对 **49** 的荧光几乎无影响. 有趣的是, 在 **49**•Cu²⁺配合物溶液中加入 CN⁻后, 共聚物 **49** 的荧光发射得到恢复. 相同条件下, 其他阴离子的加入对 **49**•Cu²⁺的发射光谱无扰动. 同年, Zhang 等^[46]报道了以茈为骨架唑为侧链的四聚物 **50**

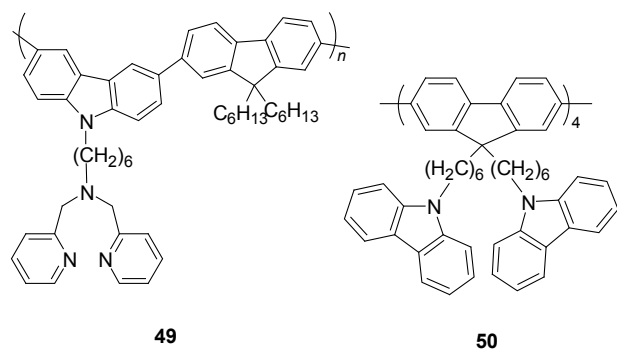
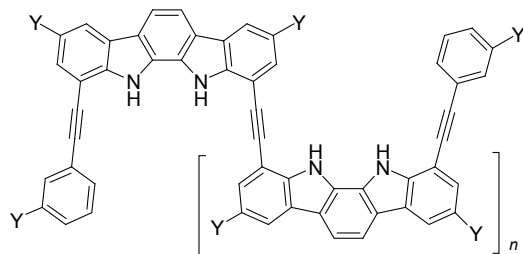


Chart 23

(Chart 23), **50** 在 THF 中能高选择识别 I⁻且该过程伴有肉眼可见的颜色变化和显著的荧光猝灭. I⁻的重原子效应是受体荧光猝灭的主要原因.

折叠体结构广泛存在于自然界中, 他是蛋白质和核酸等生物大分子实现其生理功能的重要结构基础之一. 含咪唑并唑结构单元的寡聚物与特定阴离子作用后能产生分子折叠现象, 这有利于形成更稳定的氢键型主客体络合物. Jeong 小组在这一领域进行了开创性的工作, 2008 年他们^[47]首先报道了咪唑并唑类寡聚物 **51**~**56** (Chart 24)对卤素离子的识别作用, 这些寡聚物可通过其骨架折叠形成一个具有多个 NH 识别位点的螺旋性空腔. 在 DMSO-MeOH (V:V=4:1)中, 荧光滴定法确定的三聚体 **53** 对阴离子的亲和性如下: F⁻ (183000 L•mol⁻¹)>Cl⁻ (36800 L•mol⁻¹)>Br⁻ (1350 L•mol⁻¹)>I⁻ (86 L•mol⁻¹), 卤素离子可诱导三聚体 **53** 的骨架进行折叠从而形成具有多个 NH 结合位点的螺旋性空腔, 这种空腔可有效屏蔽质子性溶剂的竞争效应. 同等条件下, 单体 **51** 和二聚体 **52** 对 Cl⁻的 K_a 分别为 11 和 560 L•mol⁻¹, 这充分说明了重复单元(咪唑并唑



51 n = 0, Y = CO₂R; **52** n = 1, Y = CO₂R; **53** n = 2, Y = CO₂R;
54 n = 0, Y = CO₂⁻Na⁺; **55** n = 1, Y = CO₂⁻Na⁺; **56** n = 2, Y = CO₂⁻Na⁺
 R = (CH₂CH₂O)₂CH₃

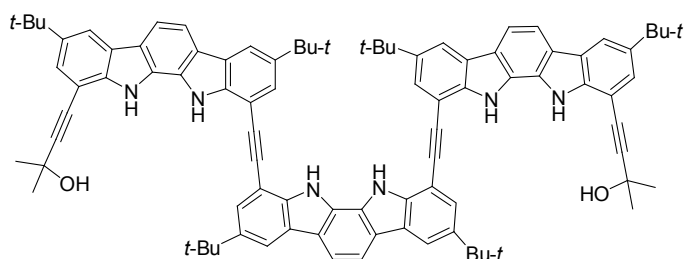
Chart 24

片段)的多少对寡聚物的识别性能有决定性的影响. 为改善 **51**~**53** 的水溶性, 其相应的钠盐衍生物 **54**~**56** 也被合成. 在纯 D_2O 环境中, 单体 **54** 和二聚体 **55** 对四种卤素离子都没有识别作用, 但三聚体 **56** 对 Cl^- , F^- 和 I^- 的 K_a 分别为 65, 46 和 $19 L \cdot mol^{-1}$.

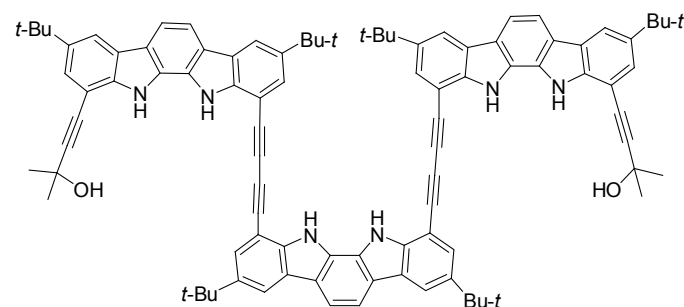
随后, 该小组^[48]又报道了分子两端含醇羟基的吡啶并咪唑三聚体 **57** (Chart 25) 与阴离子的络合作用, 核磁、荧光和单晶衍射实验均证实 SO_4^{2-} 诱导 **57** 形成了螺旋折叠化合物. 在含甲醇 10% (V/V) 的乙腈溶液中, **57** 与 SO_4^{2-} 的 K_a 高达 $640000 L \cdot mol^{-1}$, 这种结合强度比其他离子至少高出两个数量级. 核磁滴定表明, 三聚体 **57** 在 SO_4^{2-} 的诱导下形成螺旋体后其分子骨架上的六个 NH 单元和两端的两个 OH 单元都参与了对 SO_4^{2-} 的络合作用. 加入 SO_4^{2-} 后, **57** 的荧光发射峰蓝移近 40 nm, 荧光

发射由蓝色变为蓝绿色. 为进一步扩展螺旋体的空腔尺寸, 该小组^[49]随后将吡啶并咪唑单元之间的连接基由乙炔基更换为丁二炔基合成了三聚体 **58** (Chart 25). 紫外光谱实验表明, 相同条件下 **58** 对 $H_2PO_4^-$ 和 AcO^- 的 K_a 较 **57** 分别提高了 73 和 10 倍, 但与 SO_4^{2-} 的 K_a 仅为 **57** 的 10%.

2011 年该小组^[50]还通过 1H NMR, CD(圆二色谱)和旋光性实验等手段发现含手性单元的吡啶并咪唑二聚体 **59** 和 **60** (Chart 26) 可通过分子内氢键折叠成螺旋形构象, 所用溶剂对 **59/60** 的光学性质有很大影响. CD 实验表明, **59** 和 **60** 与 SO_4^{2-} 络合后其螺旋性发生反转; 在反转后的络合物溶液中加入 SO_4^{2-} 掩蔽剂后, 自由 **59/60** 的螺旋性又得以恢复.



57



58

Chart 25

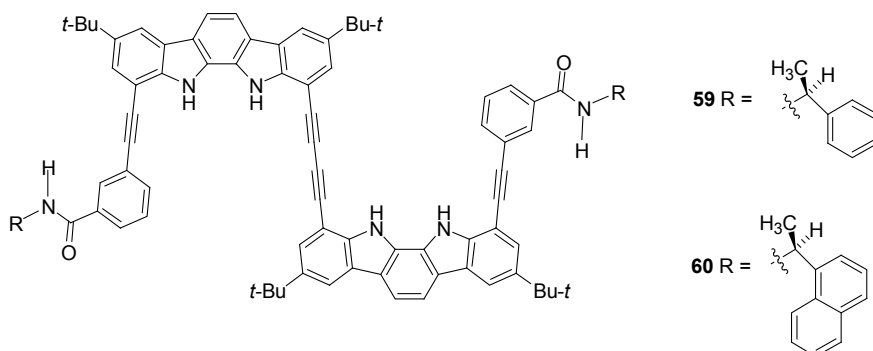


Chart 26

6 总结与展望

综上所述, 咪唑类化合物由于具有刚性稠环结构、较大共轭体系、易引入多种官能团进行修饰和分子自身具有蓝色荧光且能提供一个NH单元作为阴离子识别位点等诸多优点, 基于咪唑分子骨架的阴离子受体化学近年来取得了迅速的发展。可以预测的是, 今后该类受体的发展会集中在以下三个方面: 一是充分利用咪唑骨架修饰位点多样化的特点巧妙构建结构新颖、预组织性强和具有多个识别位点的受体分子^[33,36], 实现对靶标阴离子的高灵敏性、高选择性识别; 二是通过水溶性基团的引入并利用咪唑并咪唑寡聚物可以形成折叠体的特点从而实现该类受体在含水媒介或纯水中对重要阴离子的识别^[47], 这对模拟生物体内蛋白质分子对阴离子的络合和跨膜传输具有重要意义; 三是合成新的含咪唑荧光团的共聚物, 利用该类聚合物能放大荧光响应信号的优势来提高对阴离子检测的灵敏性^[43], 这对化学和生物上的痕量分析非常有利。总之, 咪唑类阴离子受体/传感器的研究必将吸引超分子化学家们更多的关注, 这一领域的研究也必将有力地推动整个阴离子配位化学向更深层次的发展。

References

- [1] Santos-Figueroa, L. E.; Moragues, M. E.; Climent, E.; Agostini, A.; Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3489.
- [2] Dydio, P.; Lichosy, D.; Jurczak, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2971.
- [3] Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3746.
- [4] Amendola, V.; Fabbizzi, L.; Mosca, L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3889.
- [5] Caltagirone, C.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520.
- [6] Martínez-Mañez, R.; Sancenón, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419.
- [7] Bondy, C. R.; Loeb, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *240*, 77.
- [8] Kang, S. O.; Begum, R. A.; Bowman-James, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7882.
- [9] Jiao, C.-X.; Niu, C.-G.; Huan, S.-Y.; Shen, Q.; Yang, Y.; Shen, G.-L.; Yu, R.-Q. *Talanta* **2004**, *64*, 637.
- [10] Curiel, D.; Cowley, A.; Beer, P. D. *Chem. Commun.* **2005**, 236.
- [11] Shao, J.; Lin, H.; Lin, H. *Talanta* **2008**, *77*, 273.
- [12] Dickson, S. J.; Swinburne, A. N.; Paterson, M. J.; Lloyd, G. O.; Beeby, A.; Steed, J. W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 3879.
- [13] Shi, H.-P.; Dai, J.-X.; Xu, L.; Shi, L.-W.; Fang, L.; Shuang, S.-M.; Dong, C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3852.
- [14] Tang, L.-J.; Zhao, G.-Y.; Huang, Z.-L.; Wang, N.-N.; Guo, J.-J. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2013**, *29*, 214.
- [15] He, J. J.; Quirocho, F. A. *Science* **1991**, *251*, 1479.
- [16] Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3501.
- [17] Su, D.-D.; Niu, H.-T.; Wang, Y.; He, J.-Q.; Chen, J.-P. *Chem. J. Chin. Univ.* **2009**, *30*, 2184 (in Chinese).
(苏冬冬, 牛浩涛, 王莹, 何家骥, 程津培, 高等学校化学学报, **2009**, *30*, 2184.)
- [18] Gross, D. E.; Mikkilineni, V.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 135.
- [19] Lee, S. K.; Han, Y.; Choi, Y.; Kang, J. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2012**, *74*, 177.
- [20] Fuentes de Arriba, Á. L.; Turiel, M. G.; Simón, L.; Sanz, F.; Boyero, J. F.; Muñoz, F. M.; Morán, J. R.; Alcázar, V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8321.
- [21] Thangadurai, T. D.; Singh, N. J.; Hwang, I. C.; Lee, J. W.; Chandran, R. P.; Kim, K. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5461.
- [22] Shao, J.; Lin, H.; Shang, X.-F.; Chen, H.-M.; Lin, H.-K. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2007**, *59*, 371.
- [23] Hiscock, J. R.; Caltagirone, C.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B.; Gale, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1781.
- [24] Hiscock, J. R.; Gale, P. A.; Caltagirone, C.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 647.
- [25] Gale, P. A.; Hiscock, J. R.; Jie, C.-Z.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 215.
- [26] Jiménez, M. B.; Alcázar, V.; Peláez, R.; Sanz, F.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Caballero, M. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1181.
- [27] Kar, C.; Adhikari, M. D.; Ramesh, A.; Das, G. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 743.
- [28] Tang, L.; Wang, N.; Zhang, Q.; Guo, J.; Nandhakumar, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 536.
- [29] Shahid, M.; Razi, S. S.; Srivastava, P.; Ali, R.; Maiti, B.; Misra, A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9076.
- [30] Mahapatra, A. K.; Roy, J.; Sahoo, P.; Mukhopadhyay, S. K.; Chattopadhyay, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2231.
- [31] Yu, M.; Lin, H.; Lin, H. *Supramol. Chem.* **2008**, *20*, 357.
- [32] Shang, X.; Li, X.; Han, J.; Jia, S.; Zhang, J.; Xu, X. *Inorg. Chem. Commun.* **2012**, *16*, 37.
- [33] Kwon, T. H.; Jeong, K.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8539.
- [34] Ju, J.; Park, M.; Suk, J. M.; Lah, M. S.; Jeong, K. S. *Chem. Commun.* **2008**, 3546.
- [35] Li, Y.-J.; Xu, L.; Yang, W.-L.; Liu, H.-B.; Lai, S.-W.; Che, C.-M.; Li, Y.-L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4782.
- [36] Piątek, P.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16073.
- [37] Chang, K. J.; Moon, D.; Lah, M. S.; Jeong, K. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7926.
- [38] Chae, M. K.; Lee, J. I.; Kim, N. K.; Jeong, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6624.
- [39] Ahmed, N.; Geronimo, I.; Hwang, I. C.; Singh, N. J.; Kim, K. S. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8542.
- [40] Ahmed, N.; Suresh, V.; Shirinfar, B.; Geronimo, I.; Bist, A.; Hwang, I. C.; Kim, K. S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2094.
- [41] Curiel, D.; Sánchez, G.; de Arellano, C. R.; Tárraga, A.; Molian, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1896.
- [42] Xu, D.; Liu, X.; Lu, R.; Xue, P.; Zhang, X.; Zhou, H.; Jia, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1523.
- [43] Vetrhelvan, M.; Nagarajan, R.; Valiyaveetil, S. *Macromolecules* **2006**, *39*, 8303.
- [44] Matsumi, N.; Kawaguchi, K.; Hirota, Y.; Aoi, K. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1776.
- [45] Lou, X.; Zhang, Y.; Li, S.; Ou, D.; Wan, Z.; Qin, J.; Li, Z. *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 1446.
- [46] Zhao, Y.; Yao, L.; Zhang, M.; Ma, Y. *Talanta* **2012**, *97*, 343.
- [47] Suk, J. M.; Jeong, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11868.
- [48] Kim, J. I.; Juwarker, H.; Liu, X.; Lah, M. S.; Jeong, K. S. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 764.
- [49] Suk, J. M.; Kim, J. I.; Jeong, K. S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1992.
- [50] Suk, J. M.; Naidu, V. R.; Liu, X.; Lah, M. S.; Jeong, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13938.

(Zhao, C.)