

含双硫脲基团分子钳在非极性溶剂中识别中性分子

陈珊[†] 陈志林[†] 胡琼 蒙艳双
黄悦 陶萍芳* 卢丽如 黄国保*

(玉林师范学院化学与食品科学学院 广西农产资源化学与生物技术重点实验室 广西玉林 537000)

摘要 以蒽为原料, 通过一系列有机反应高效合成了三种不同的含双硫脲基团的分子钳化合物, 通过熔点, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 进行结构表征和确证, 并采用荧光光谱法详细研究了分子钳在非极性环境下对几种中性分子的识别行为. 测试结果表明, 分子钳 9,10-二(3,5-三氟甲基苯基-硫脲)蒽(**T-3**)对几种客体分子有较好的识别能力. 详细讨论了分子间氢键与多种 C—H··· π 相互作用力在分子识别中的协同作用.

关键词 双硫脲分子钳; 合成; 识别; 中性分子

Recognition of Bis-thiourea Tweezers to Neutral Molecules in Non-Polar Solvent

Chen, Shan[†] Chen, Zhilin[†] Hu, Qiong Meng, Yanshuang
Huang, Yue Tao, Pingfang* Lu, Liru Huang, Guobao*

(Guangxi Key Laboratory of Agricultural Resources Chemistry and Biotechnology, College of Chemistry and Food Science, Yulin Normal University, Yulin, Guangxi 537000)

Abstract Three different molecular tweezers containing bis-thiourea groups were efficiently synthesized by a series of organic reactions using anthracene as raw materials. Their structures were confirmed and characterized by melting point, ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS. The recognition behavior of molecular tweezers to several neutral molecules in non-polar environment was studied in detail by fluorescence spectroscopy. The results show that the molecular tweezer 9,10-bis-trifluoromethylphenyl-thioureaanthracene (**T-3**) has good recognition ability for several guest molecules, and the synergistic effect between the hydrogen bonding and multiple C—H··· π interactions on molecular recognition was discussed.

Keywords bis-thiourea tweezer; synthesis; recognition; neutral molecule

利用合成的分子受体模拟生物分子识别已经成为生物有机化学和超分子化学的一个具有挑战性的前沿课题^[1]. 自 1967 年 Pedersen^[2]发现冠醚以来, 超分子化学家们先后合成和报道了许多新颖的超分子化合物, 它们拥有独特的结构和性质. 分子钳作为一种新型的人工受体分子, 其发展极为迅速并引起了科学家的广泛兴趣^[3]. 由于其特殊的结构和优异的性能, 它们在分子识别、自组装、化学运输和催化等过程中发挥着重要作用^[4]. 自从 Whitlock 等^[5]设计并合成了第一个分子钳以来, 每一个分子钳的出现都为超分子化学引入了一种新

的主-客体体系. 在过去的二十年里, 许多新型的分子钳被报道并受到越来越多的关注^[6]. Legouin 等^[7]合成的 (1*R*,2*R*)-1,2-二氨基环己烷桥式分子钳, 虽然与客体的络合常数一般, 但在主客体键合过程中表现出明显的颜色变化; Colquhoun 等^[8]以邻苯二甲酸与吡啶-2,6-二羧基作为反应的结构单元合成了一种柔性分子钳, 其对具有 π 键受体大环衍生物具有很高的结合能力; 以富电子体系四硫富瓦烯为结构单元构建的分子钳也已逐渐成为超分子化学家研究的热点^[9]. 在这些报道中^[10], Gunnlaugsson 等^[11]设计并合成的含双(硫)脲分子钳与金属阳离子

* Corresponding authors. E-mail: lzjx0915@163.com; 506658201@qq.com

Received June 18, 2023; revised July 21, 2023; published online August 30, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21961042), the Yulin Normal University High-Level Talent Project (Nos. G2021ZK16, G2023ZK12) and the Program of Yulin Normal University (Nos. G2021ZK16, S202210606118).

国家自然科学基金(No. 21961042)、玉林师范学院高层次人才(Nos. G2021ZK16, G2023ZK12)及玉林师范学院科研(Nos. G2021ZK16, S202210606118)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

客体之间有良好的识别能力,其工作给了我们继续研究含双(硫)脲分子钳的灵感和启发.本课题组曾经深入研究过含双(硫)脲的大环分子与三乙烯二胺或1,4-二氧六环等中性分子的分子识别性能^[12].就我们所知,目前基于分子钳与中性分子之间的主体识别性能研究还是十分少见.在此基础上,本工作以蒽为原料,通过一系列有机反应高效地合成了三种不同的含双硫脲基团的分子钳化合物 **T-1**、**T-2** 和 **T-3**.通过熔点, ¹H NMR, ¹³C NMR 和 HRMS 对结构进行了表征,并采用荧光光谱法详细研究了分子钳在非极性环境下对几种中性分子的识别行为.测试结果表明,分子钳 **T-3** 对几种客体分子有良好的识别能力,还详细讨论了分子间氢键与多种 C—H... π 相互作用力在分子识别中的协同作用.

1 结果与讨论

1.1 分子钳化合物的合成

采用 Scheme 1 所示合成路线,以蒽为原料经过多步反应得到柔性分子钳 **T-1**、**T-2** 和 **T-3**.

1.2 分子钳在非极性溶剂中选择性识别

柔性分子钳 **T-1**、**T-2** 和 **T-3** 结构中均含有两个硫脲键,是很好的氢键供体,可以与含有 O, N 等氢键受体原子通过分子间氢键作用结合.基于超分子识别中的“锁与钥匙”匹配的设计理念,选取了三乙烯二胺(**TEDA**, **G1**)、1,4-二氧六环(**G2**)等中性有机小分子作为客体,详细研究主客体之间的识别行为.由于柔性分子钳在非极性溶剂中的溶解度不好,而用极性溶剂势必会影响主客体间的键合能力,所以运用核磁滴定法不能够很好地研究其主客体间的识别行为.幸运的是,柔性分子钳 **T-1**、**T-2** 和 **T-3** 结构中都有蒽结构单元,自身在有机溶剂中都具有较好的荧光响应,所以选用分子荧光滴定法来测定.为了避免柔性分子钳溶解度不佳以及溶剂极性对识

别能力的影响,选择以氯仿(CHCl_3)作为有机溶剂.从荧光发射光谱中可以看出:在 360 nm 处激发时,随着客体三乙烯二胺(**TEDA**, **G1**)浓度的不断加大,主体 **T-1** 的荧光强度呈现出有规律的下降(图 1).说明主客体之间有良好的荧光识别响应.

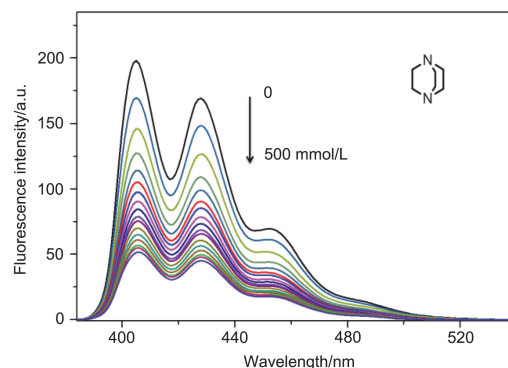
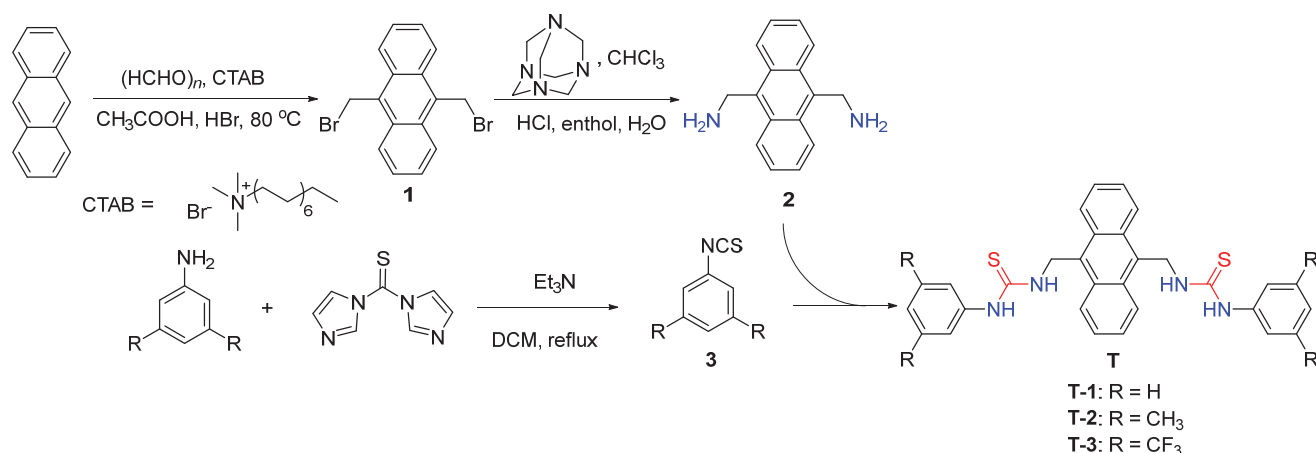


图 1 不断加入客体 **G1** (**[G1]** 0~500 mmol/L)后主体分子 **T-1** 的荧光光谱变化图

Figure 1 Changes in the fluorescence emission spectra of **T-1** in CHCl_3 upon addition of **G1** (**[G1]** 0~500 mmol/L)

为了继续探究主客体之间的分子识别行为,详细测试了二者的键合计量比.在荧光发射光谱中选择 450 nm 处的荧光强度变化进行拟合,结果证实主客体间以 1:1 的比例进行了络合.得到这些实验数据之后,通过进一步的荧光滴定测试二者之间的络合常数.根据完全 1:1 的理论拟合计算出荧光滴定得到的主客体复合物的络合常数(K_a)达到 $(3560 \pm 96) \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ (图 2).用相同条件的滴定方法分别测得客体三乙烯二胺(**TEDA**, **G1**)与柔性分子钳主体(**T-2**)的主客体复合物的络合常数(K_a)为 $(2953 \pm 350) \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$,与柔性分子钳主体(**T-3**)的主客体复合物的络合常数(K_a)为 $(4811 \pm 510) \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$.

对比三种分子钳主体与相同客体的络合常数可以看出,分子钳主体的分子结构对主客体间的键合能力有



图式 1 含双硫脲基团分子钳的合成路线
Scheme 1 Synthesis route of bis-thiourea tweezers

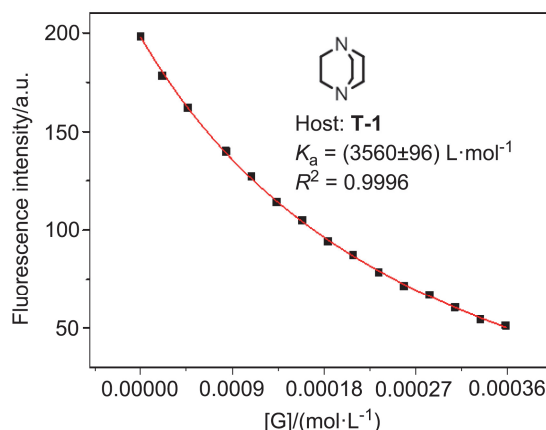


图2 非线性拟合得到的主客体间键合常数图

Figure 2 Titration data graph between host and guest obtained by nonlinear fitting

较大的影响: 分子钳 **T-3** 的侧臂苯环上连有两个吸电子的三氟甲基(CF_3)基团, 使得与苯环相连的硫脲基团上的 N 原子的电子云密度降低, 导致 NH 的酸性增强, 使其更容易成为氢键的供体并与客体分子发生络合作用, 其主客体间的络合常数较大. 这也说明分子间的氢键作用力是主客体识别的重要因素.

之后选取了结构十分相似的几个中性有机小分子(**G1**~**G6**)作为客体(图 3), 用相同的荧光滴定法分别测定柔性分子钳 **T-1**, **T-2** 和 **T-3** 与其之间的分子识别行为, 具体的络合常数见表 1. 对于分子钳主体 **T-1** 而言, 与客体分子 **G1** 的识别能力最强; 当客体换成结构相似, 但分子中只有一个 N 原子的喹啉环(**G4**)时, 主客体间的络合常数(K_a)变小至 $(2989 \pm 66) \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, 也再次证实硫脲键上 NH 与客体分子上的 N 原子之间形成的分子间氢键是分子识别的重要因素; 当客体换成同样具有两个氢键结合位点的 1,4-二氧六环(**G2**)时, 客体分子结构中少了两个 CH_2 , 主客体间的络合常数(K_a)也变小, 说明分子间的多重 $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ 相互作用对分子间的识别能力也有较大的影响; 换成结构中只有一个 O 原子的四氢吡喃(**G5**)时, 主客体间的络合常数(K_a)为 $(1178 \pm 74) \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$, 介于 1,4-二氧六环(**G2**)与环己烷(**G3**)之间; 客体环己烷(**G3**)与主体 **T-1** 之间的络合常数虽然相对最小 $[(997 \pm 75) \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}]$, 但是依然存在. 这些实验结果不仅说明了主客体间有分子间氢键, 也证实了主客体之间确实存在分子间的 $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ 相互作用. 当客体换成同样具有两个氢键结合位点的 1,3-二氧六环(**G6**)时, 无论哪一种主体分子钳, 主客体间的络合常数(K_a)都变小, 主要原因可能是客体分子 1,3-二氧六环(**G6**)中的 O 原子没有很好地与主体分子钳的硫脲键上的 NH 螯合, 分子间氢键作用受阻, 也在一定程度上体现了超分子识别中的“锁与钥匙”原理.

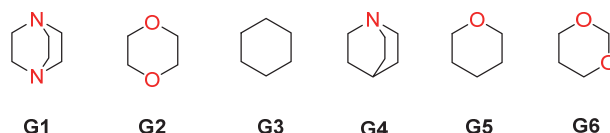


图3 几种客体分子结构

Figure 3 Structures of the guests

表1 荧光滴定法测定主客体间的络合常数 $[K_a/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})]$ Table 1 Binding constants $[K_a/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})]$ between host and guest determined by fluorescence titration

Host	T-1	T-2	T-3
G1	3560 ± 96	2953 ± 350	4811 ± 510
G2	2450 ± 171	1995 ± 78	3921 ± 256
G3	997 ± 75	776 ± 40	1847 ± 176
G4	2989 ± 66	2824 ± 149	4200 ± 352
G5	1178 ± 74	833 ± 42	2197 ± 144
G6	1380 ± 40	939 ± 47	2318 ± 99

2 结论

以蕙为原料, 通过一系列有机反应高效合成了三种不同的含双硫脲基团的分子钳化合物 **T-1**, **T-2** 和 **T-3**, 通过熔点, ^1H NMR, ^{13}C NMR 和 HRMS 对结构进行了表征, 并采用荧光光谱法详细研究了这类分子钳在非极性环境下对几种中性分子的识别行为. 测试结果表明, 分子钳 **T-3** 对几种客体分子有较好的识别能力, 还详细讨论了分子间氢键与多种 $\text{C}-\text{H} \cdots \pi$ 相互作用力在分子识别中的协同作用, 同时结果也说明主体分子对于客体的识别具有较好的选择性.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

X-4 型数字显示显微熔点仪(温度计未校正); Bruker Avance 400 型核磁共振仪(以 TMS 为内标); Q EXACTIVE 型变换高分辨质谱仪; F-2500 日立荧光分光光度计. 所用试剂均为国产分析纯, 使用前未经处理.

3.2 实验方法

3.2.1 荧光法测定主客体间分子识别行为

主体标准溶液的配制: 准确称量主体分子钳(**T-1**, **T-2**, **T-3**) (0.51 mg)溶于 CHCl_3 溶液中, 超声溶解; 然后将溶液转移至 50 mL 容量瓶, 定容配制成 $2 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 的主体溶液, 备用. 客体标准溶液的配制: 用 CHCl_3 作为溶剂配制成不同浓度的客体分子 **G1**~**G6** 溶液备用. F-2500 日立荧光分光光度计参数的设置: 发射波长为 450 nm, 扫描范围是 220~700 nm; 激发波长为 360 nm, 扫描范围是 300~600 nm; 激发和发射波长的狭缝宽度

均为 2.5 nm, 电压为 400 V.

主客体间络合计量比的测定: 配制等浓度(2×10^{-5} mol/L)的主体分子**G1**(三乙烯二胺)与客体分子**G1**(三乙烯二胺)溶液. 保持总体积 3 mL 不变的情况下, 等比例地改变主客体的体积并将二者充分混合后, 加入到荧光比色皿中调整参数进行扫描, 观察荧光强度的变化并得到荧光光谱图. 根据主/客体物质的量之比的变化的 Job 工作曲线图所示, 表明主客体之间形成了 1:1 型超分子配合物.

主客体间络合常数(K_a)的测定: 准确量取 3 mL 浓度为 2×10^{-5} mol/L 的主体标准溶液加入到荧光比色皿中, 使用微量进样器依次加入不同浓度的客体标准溶液, 观察荧光强度的变化得到荧光光谱图. 采用非线性曲线拟合法, 通过 JW-荧光拟合公式求出络合常数. 由方程 $\text{Int} = I_0 + ((I_{\text{gh}} - I_0)/2)/H_0 \times (H_0 + G_0 + 1/K_a - \sqrt{(H_0 + G_0 + 1/K_a)^2 - 4 \times H_0 \times G_0})$ 得到络合常数 K_a .

3.2.2 化合物的合成

先以蒽为原料, 参考文献[11]方法得到中间体 9,10-二氨基甲基蒽(**2**). 然后分别选择苯胺、3,5-二甲基苯胺和 3,5-双(三氟甲基)苯胺与硫羰基二咪唑在室温下反应 1~3 h, 在 CH_2Cl_2 溶剂中得到对应的异硫氰酸酯**3**[苯基异硫氰酸酯(**3-1**), 3,5-二甲基苯-异硫氰酸酯(**3-2**), 3,5-双(三氟甲基)苯-异硫氰酸酯(**3-3**)]. 中间体**3**活性较高, 易在室温下水解, 合成出来后立即将其与中间体**2**在室温搅拌下反应 3~5 h, 得到难溶于 CH_2Cl_2 溶剂的沉淀物. 过滤分离, 用冷 CH_2Cl_2 洗涤, 再用 CHCl_3 重结晶, 得到柔性分子**G1**、**T-2** 和 **T-3**.

9,10-二溴甲基蒽(**1**): 黄色固体, 产率 70%. m.p. 201.1~201.9 °C (lit.^[13] m.p. 201 °C).

9,10-二氨基甲基蒽(**2**): 黄色固体, 产率 83%. m.p. 238.1~238.9 °C (lit.^[11] 238 °C); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 8.45 (dd, $J=6.9$, 3.3 Hz, 4H), 7.56 (dd, $J=6.9$, 3.2 Hz, 4H), 4.67 (s, 4H), 1.86 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 135.4, 129.5, 125.7, 125.6, 38.3; ESI-TOF-HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 259.12057, found 259.12057.

9,10-二(苯基-硫脲)蒽(**T-1**): 黄色固体, 产率 98%. m.p. 232.6~232.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 9.37 (s, 2H), 8.52 (dd, $J=6.9$, 3.2 Hz, 4H), 8.09 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J=6.9$, 3.2 Hz, 4H), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.27 (t, $J=7.9$ Hz, 4H), 7.06 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 5.73 (d, $J=4.4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 180.5, 140.0, 130.4, 128.9, 126.9, 125.6, 124.4, 123.0; ESI-TOF-HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 507.1672, found 507.2723.

9,10-二(3,5-二甲基苯基-硫脲)蒽(**T-2**): 黄色固体, 产率 96%. m.p. 246.2~247.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 9.36 (s, 2H), 8.51 (dd, $J=6.8$, 3.2 Hz, 4H), 8.05 (s, 2H), 7.68 (dd, $J=6.8$, 3.0 Hz, 4H), 7.06 (s, 4H), 6.68 (s, 2H), 5.71 (s, 4H), 2.17 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 180.0, 139.3, 137.5, 130.3, 129.9, 126.4, 125.5, 125.2, 120.3, 40.5, 21.0; ESI-TOF-HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 563.23031, found 563.20099.

9,10-二(3,5-三氟甲基苯基-硫脲)蒽(**T-3**): 黄色固体, 产率 73%. m.p. 236.9~237.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 10.00 (s, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.49 (d, $J=9.5$ Hz, 4H), 8.28 (s, 4H), 7.72 (s, 6H), 5.75 (s, 4H); ESI-TOF-HRMS calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{23}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 779.11725, found 779.11670.

辅助材料(Supporting Information) 中间体化合物的核磁共振谱、高分辨质谱, 目标化合物 **T-1**、**T-2** 及 **T-3** 的核磁共振谱以及高分辨质谱, 主客体间的荧光滴定光谱以及键合常数拟合图, 键合计量比图等. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Berthod, A. *Anal. Chem.* **2006**, 78, 2093.
- [2] Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7017.
- [3] Zhao, Z.-G.; Liu, X.-L.; Li, Q.-H.; Chen, S.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1336 (in Chinese). (赵志刚, 刘兴利, 李清寒, 陈淑华, 有机化学, **2009**, 29, 1336.)
- [4] Salonen, L. M.; Ellermann, M.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4808.
- [5] Chen, C.-W.; Whitlock Jr., H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 4921.
- [6] Hardouin-Lerouge, M.; Hudhomme, P.; Salle, M. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 40, 30.
- [7] Legouin, B.; Uriac, P.; Tomasi, S.; Toupet, L.; Bondon, A.; Vande Weghe, P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 745.
- [8] Colquhoun, H. M.; Zhu, Z.; Williams, D. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4353.
- [9] Canevet, D.; Sallé, M.; Zhang, G.; Zhang, D.; Zhu, D. *Chem. Commun.* **2009**, 2245.
- [10] (a) Park, J.-S.; Le Derf, F.; Beijer, C.-M.; Lynch, V.-M.; Sessler, J.-L.; Nielsen, K.-A.; Johnsen, C.; Jeppesen, J.-O. *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 848. (b) Dolenský, B.; Havlík, M.; Král, V. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3839. (c) Zimmerman, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 125. (d) Kumar, R.; Srivastava, A. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 3224. (e) Fu, T.; Han, Y.; Ao, L.; Wang, F. *Organometallics* **2016**, 35, 2850. (f) Tsuchido, Y.; Suzuki, Y.; Ide, T.; Osakada, K. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 4762.
- [11] (a) Gunnlaugsson, T.; Davis, A. P.; O'Brien, J. E.; Glynn, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 48. (b) Zhang, Z.-Y.; Li, C. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 916.

- (c) Zhang, X.; Wang, X.; Wang, B.; Ding, Z.; Li, C. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 3230.
- [12] (a) Huang, G.; He, Z.; Cai, C.; Pan, F.; Yang, D.; Rissanen, K.; Jiang, W. *Chem. Commun.* **2015**, *15*, 15490.
- (b) Huang, G.; Valkonen, A.; Rissanen, K.; Jiang, W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9078.
- [13] Altava, B.; Burguete, M. I.; Escuder, B.; Luis, S. V.; García-España, E.; Muñoz, M. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2629.

(Zhao, C.)