

## 摘要

超分子化学是当前化学研究的热点之一。它是一门交叉学科，涉及化学、生命科学和材料科学等诸多领域。冠醚和杯芳烃分别作为第一代和第三代主体化合物，以它们在分子识别和分子组装方面的特殊性质，一直吸引着广泛的研究兴趣。主要由天然氨基酸组成的环肽及类环肽是一类特殊的主体分子，因其生命相关的特性从发现至今已在离子识别和自组装方面取得了意义重大的研究成果。本文尝试将冠醚、杯芳烃和环肽的优势结合起来，设计将天然氨基酸引入杯芳冠醚和芳香冠醚体系，合成一类新型主体分子，并初步研究了它们对客体的识别效果。

本文主要包括以下内容：

一. 设计合成了 6 个含 L-氨基酸杯[4]冠醚类化合物 4a-4f；10 个含 L-氨基酸芳香冠醚类化合物 1-10；共 16 个新型化合物，均经过了  $^1\text{H}$ NMR 鉴定和质谱，元素分析的测试。

二. 用二维核磁手段研究了化合物 4a, 4d 在溶液中的构象，发现它们采取的是  $C_2$  对称的杯式构象。我们将 4a-4d 作为石英晶体微天平敏感涂层物质，研究了它们对于气相脂肪胺和脂肪醇的识别能力，发现范德华力和疏水相互作用是结合的主要驱动力，结合模式是内包结；我们用紫外可见光谱滴定法研究了 4a-4d 在乙腈溶液中对丁胺异构体的识别能力，发现了相反的选择性，说明在液相中氢键是主要驱动力，结合模式采用胺从衍生环的正面与酚羟基发生质子交换后形成 1:1 配合物。

三. 我们用核磁滴定手段研究了化合物 1, 5, 10 在氘代氯仿中同卤族负离子和磷酸二氢根的配位络合情况，发现主体化合物均与客体负离子形成了 1:1 配合物。选择性和络合情况主要受环腔大小，客体负离子半径大小以及侧臂基团空间位阻效应的影响。

关键词：超分子化学 环肽 氨基酸 杯芳冠醚 芳香冠醚 离子识别

## Abstract

Supramolecular chemistry is one of the main focuses in chemical research today. It is an interdisciplinary study of chemistry, life science and material science. Crown ethers and

calixarenes taken as the first and third general supramolecular compounds still receive interest from a wide range of chemists due to their particular properties in molecular recognition and assembly. Cyclic peptides and cyclic pseudo peptides are a particular family of host molecules which are mainly made up of natural amino acid. Due to their bio-relevance great achievements of cyclic peptides has been made in ion complexation and self-assembly since their first finding. In this work, we are trying to combine the advantages of calixarenes, crown ethers and cyclic peptides. We synthesized a novel family of host molecules by incorporating L-amino acid into the skeleton of calix[4]crown ethers and aryl crown ethers and investigated their binding ability towards various guest molecules. The major contents are as follows.

1. We designed and synthesized 6 L-amino acid bearing calix[4]crown ethers, 4a-4f; 10 L-amino acid bearing aryl crown ethers, totally 16 novel compounds which were all recognized by <sup>1</sup>HNMR spectrum and examined through Ms spectrum and elemental analysis.
2. We examined the conformation of these calix[4]crowns through careful analysis of the 2DNOE and 2DROE spectrum of 4a and 4d respectively. They all adopted a cone-conformation and C<sub>2</sub> symmetry. Evaluation of the ability of 4a-4d to act as sensor coatings discriminating between the alkyl amine and alkyl alcohol was achieved using a quartz crystal microbalance (QCM). We found that the complexation was mainly driven by Vander Waals force and hydrophobic interaction. The coordination mode was the endo-calix. When UV-VIS titration method was employed to investigate the binding ability of 4a-4d towards isomers of butylamine in acetonitrile, although the formation of 1:1 complex was recognized, the reverse selectivity from that in gas phase was found. We explained that as endo-calix complexation did not occur and hydrogen bonding played a main role in this coordination process.
3. The coordination ability of 1, 5, 10 towards I<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> was investigated using <sup>1</sup>HNMR titration method in CDCl<sub>3</sub>. The 1:1 complexation was found. It was estimated that stereo hindrance from the armed group, the diameter of the ring structure and halide ion all participated in the binding process favoring the selectivity.

**Key words:** Supramolecular chemistry, Cyclic peptide, Amino acid, Calix[4]crown ether, aryl crown ether, ion recognition

## 第一章：前言

### 1.1 超分子化学简介

1987年 C. J. Pedersen, D. J. Cram, 和 J.-M. Lehn 被授予 Nobel 化学奖, 这标志着化学的发展进入了一个新的时代。他们所创立的主客体化学, 超分子化学, 超出了传统化学对化学键的理解, 是一次理论意义上的质变和飞跃。超分子化学关注的对象之一是存在于共价键结合的分子单元间的弱作用力, 包括静电力、氢键、 $\pi$ - $\pi$  堆积和疏水作用等。这些弱作用力是生命创始之初, 在当时没有必要的机械、催化、遗传等手段的情况下, 将数量巨大的性质各异的简单分子建筑块组合建造成为复杂有序的, 且具有特定生理功能的分子集合体的主要驱动力。Wald 对此的解释是, 分子建筑块可以自发的组合形成完整的生命分子。简言之, 他认为每个分子建筑块都拥有识别和与其它分子作用所需要的一切必要信息。这些信息通过非共价键相互作用得到表达<sup>[1]</sup>。这点已经由事实证明, 在实验室中, 许多细胞聚合体, 比如核糖体、线粒体以及种类繁多的酶联合体, 都可以由相对简单的初始物通过非共价相互作用合成得到。这种被人们模拟的并广泛存在于生命体内的现象, 我们称之为分子自组装 (self assembly)<sup>[2]</sup>。除了分子聚集, 在生命体内同时存在着小分子和生物大分子、分子传输、酶与底物、激素与受体、抗原与抗体、免疫抑制剂和免疫亲体等等的相互作用, 其基本的现象都是超分子化学关注的以分子间的弱相互作用为基础的特异性识别。分子自组装和分子识别构成了超分子化学最重要的两大研究领域。分子识别和分子组装是超分子化学缺一不可的两个特征, 而且, 它们不是相互独立而是相互依赖的两个过程, 分子聚集由识别来完成, 而分子识别本身则依赖于分子形状、尺寸和化学官能团之间的补偿作用。

经过几百万年的进化发展, 识别和组装配对的效能被自然界完美的体现在对于生命有机体存活和复制有重要意义的成熟的和有效的分子系统中, 包括传播和传输遗传信息的 (DNA), 控制和管理生理反应的蛋白主体, 将光变成化学能量的光合中心, 以及能高效催化反应的生物酶。这些生命现象体现出的一种高效, 精确, 协作的过程, 为化学工作者提供了改进合成策略的灵感源泉。现代有机化学的一个重要的组成部分, 就是合成大量简单的作为模拟生命体系某些功能的主体分子。比较于自然界上百万年的历史, 在合成分子聚集模拟生命体系的某些功能方面, 目前化学工作者所取得的成绩已经是非常惊人的了。比如, 在选择性识别核苷<sup>[3]</sup>、氨基酸<sup>[4]</sup>、碳水化合物<sup>[5]</sup>和离子<sup>[6]</sup>方面, 化学工作者均取得

了瞩目的成就。与此同时，化学工作者不仅致力于发展模拟自然的体系，而且设计了许多新颖的人造分子体系，比如荧光探针<sup>[7]</sup>、自身复制体<sup>[8]</sup>、分子容器<sup>[9]</sup>、分子轮烯以及分子闸门<sup>[10]</sup>。超分子化学各个研究领域均取得了长足的进步，其研究的对象从低级结构向高级结构，从环状结构向多种结构的分子发展<sup>[11]</sup>，但是对各种类型大环化合物的研究进展始终代表着超分子化学的研究水平。

从很大的程度上说，一部超分子化学发展的历史，就是一代代具有优秀功能主体分子被研制、开发、应用的过程。如果以 1960 年代 pederson 发现冠醚的阳离子识别效果作为超分子化学开始的话，整个超分子化学可以简单的划分为冠醚、环糊精、杯芳烃三个主体分子时代。除此之外，还有环蕃 (Cyclophane)、Schiff 碱等其它环状和类环状体系。以这几类化合物为基础，通过化学修饰就可以设计出具有不同性能的主体化合物，如具有特殊的识别能力、优秀的紫外或荧光效应、优异的氧化还原性能等，使之可应用于离子的分离鉴定、相转移催化、拟酶催化、以及设计具有特殊功能的分子器件等研究领域。以下，我们就最常见的三类主体化合物冠醚、环糊精、杯芳烃作一个简要的介绍：

## 冠醚

1967 年 Pederson 于一个偶然的的机会中合成了二苯并 18-冠-6 (Figure 1.1)<sup>[12]</sup>，并发现这种化合物在甲醇中的溶解度随着氢氧化钠的存在而显著地增大。这一不寻常的溶解行为促使 Pederson 对大环多醚的性质做进一步的研究，发现这类大环多醚体系有一个共同特征，即它们能与碱金属及碱土金属盐类形成稳定且能溶于有机溶剂的配合物，Pederson 将这类具有络合金属离子特征的大环多醚化合物通称为冠醚化合物 (Crown Ether)。基于对冠醚的基本性发现，C. J. Pederson 开创了从而开创了主-客体化学 (Host-Guest Chemistry) 的先河<sup>[13]</sup>。作为第一代主体分子，至今，冠醚以其对金属离子特殊的选择络合作用和分子组装方式，仍有大量的研究成果见诸文献<sup>[14]</sup>。

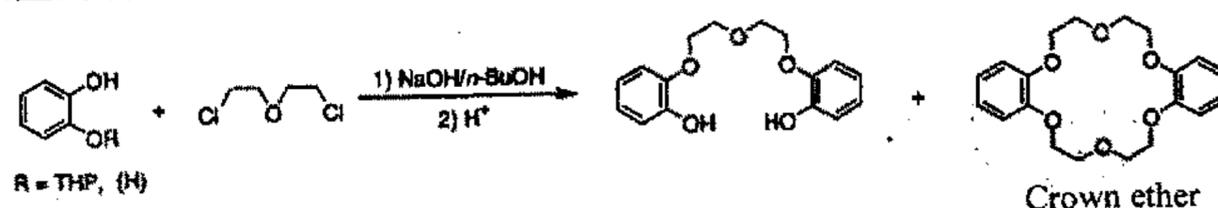


Figure 1.1 Discovery of the first Crown Ether

## 环糊精

环糊精 (Cyclodextrins, 简称 CD)<sup>[15]</sup>是由一定数量的 D-(+)-吡喃葡萄糖通过 $\alpha$ -1,4 苷

键首尾相连形成的环状化合物。习惯上一个希腊字母来表示其葡萄糖单元数目，其中最常见的是 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ -环糊精，分别拥有 6、7 和 8 个葡萄糖单元 (Figure 1.2)， $\beta$ -环糊精由于易于制备、价格低廉且其环的空腔尺寸与芳香基团匹配而应用最为广泛。环糊精分子中所有的葡萄糖单元均为未扭曲的椅式构象，可以构成比较固定的疏水空腔和亲水的外壁，分子本身所具有的手性微环境，使得环糊精可以选择性地键合多种中性无机、有机或多肽、糖类等分子，形成比较稳定的超分子配合物，结构特点使得环糊精可以包结许多无机、有机和手性客体分子形成主-客体或超分子配合物，在超分子化学的研究中成为继冠醚之后的第二代主体化合物<sup>[16]</sup>得到广泛的应用。环糊精及其多种衍生物不仅在基础科学研究中扮演着重要的角色而且在诸多应用技术领域里也得到广泛应用，这可能主要归因于该类化合物的如下特征：首先，这类化合物是较易得到的半天然产物，可以通过淀粉和酶促降解大量制备；其次，对于合成化学家来说，这种化合物性质稳定，可以进行各种选择性修饰；第三，环糊精的空腔可以提供与模型底物结合的空间，当底物分子与环糊精形成包结配合物后，其化学反应性能以及光、电、磁等物理性能在特定情况下有可能发生改变；第四，环糊精没有毒性（或低毒性），并可以在生物体内降解，因此可以作为脂溶性药物载体<sup>[17]</sup>、食品添加剂<sup>[18]</sup>、化妆品填料<sup>[19]</sup>在工业技术上得到应用。此外，环糊精还在模拟酶研究中有着广泛的应用<sup>[20]</sup>，因此对于从化学观点再现生物过程功能来说对环糊精及其衍生物的分子识别进行的深入研究也具有重要意义。

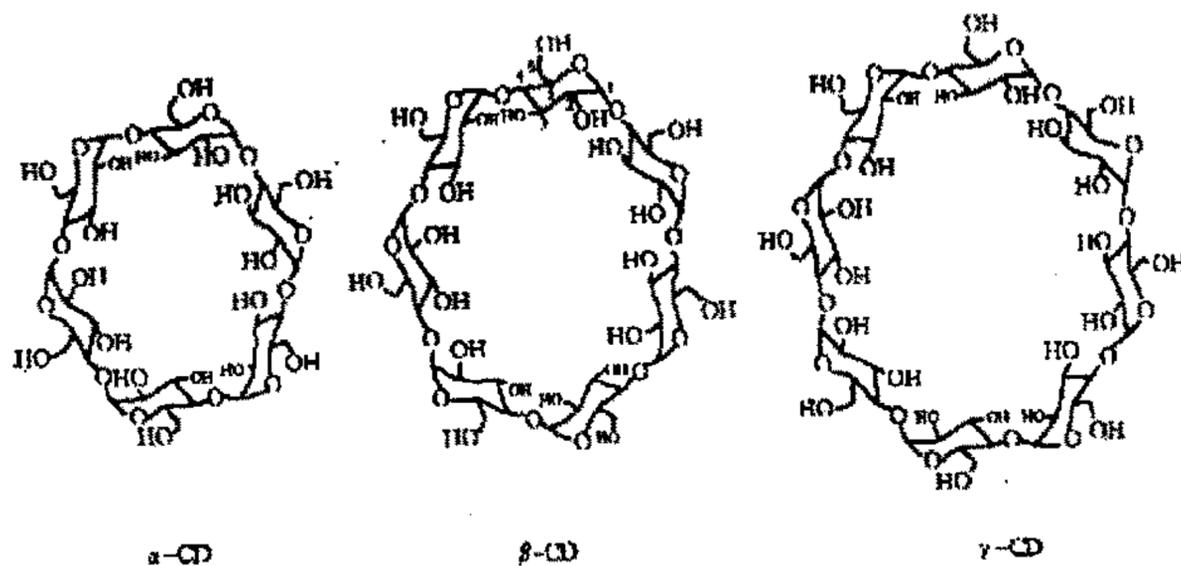


Figure 1.2 Structures of  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ -Cyclodextrins

## 杯芳烃

杯芳烃 (Calixarene)<sup>[21]</sup>是由苯酚单元通过亚甲基在酚羟基邻位连接而构成的一类环状低聚物，实际上也是环蕃 (Cyclophane) 类化合物的一种。它的历史可以追述到 1872 年德国化学家 Baeyer<sup>[22]</sup>对苯酚与甲醛水溶液加热反应的研究，反应所得到的树脂状物质由于当

时实验手段的限制并没有进行产品鉴定。20 世纪初比利时化学家 Backeland<sup>[23]</sup>又对这个反应进行了详细的研究,制备了酚醛树脂,开创了高分子合成的新纪元。20 世纪 40 年代澳大利亚化学家 Zinke<sup>[24]</sup>用对叔丁基苯酚代替苯酚与甲醛水溶液在氢氧化钠存在下反应,得到一种高熔点的晶状化合物,经鉴定为环状的四聚体结构,即通常所说的杯[4]芳烃。此后的几十年里杯芳烃这类化合物并没有引起人们太多的注意,直至 20 世纪八十年代初,Gutsche 和 Böhmer 等人在杯芳烃的大量合成方面做出了突出的工作,特别是 Gutsche 的一锅法合成杯[n]芳烃大大简化了烦琐的操作步骤,并极大地提高了反应的产率,为人们进一步进行杯芳烃的化学修饰提供了原料,从而启动了杯芳烃化学<sup>[25]</sup>,使其在近些年来的主-客体配位化学和超分子化学中的地位日趋上升。由于本文分子设计基于的平台正是杯[4]芳烃,本文将在后面的章节对杯芳烃化学进行更加详细的介绍。

## 常见主体分子的缺陷

虽然前三代主体分子在超分子化学的各个研究领域均取得了巨大的成功,然而也并非没有缺憾。例如对于冠醚而言,尽管对主族金属离子配位研究已经相当深入,然而设计能选择性络合  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Tl}^{+}$  的冠醚一直是一个无法解决的巨大难题<sup>[26]</sup>;虽然杯芳烃既可识别中性分子又可识别离子,但由于溶解性的限制,其研究现在主要集中于金属离子的配位<sup>[27]</sup>。此外,这三类主体化合物对于负离子识别研究虽然取得了一定的进展,但并没有很好的解决这一课题<sup>[28]</sup>。更重要的是,这三类主体并不是自然界存在的分子,大部分对生物体是有害的,无法真实地模拟生物体内的弱作用力。在超分子化学取得了巨大成就的今天,寻找更贴近于生命体系的主体分子就被提上日程。其中,一类以氨基酸和肽作为分子构建单元的合成主体化合物已经在文献中越来越多的被报道<sup>[29]</sup>,而天然离子载体缬氨霉素(Valinomycin)<sup>[30]</sup>和恩镰孢菌素(Enniatins)<sup>[31]</sup>也许预示着一种可能:环肽可能是新一代生物主体分子。

## 1.2 环肽(类环肽)的超分子化学

### 1.2.1 以氨基酸和肽作为分子器件构建单元的优越性

用氨基酸和肽作为构建分子识别主体和器件的骨架具有非常大的优越性。作为生物体系一个惊人的成就,经过漫长岁月的进化,氨基酸和肽已经成为构建绝大多数官能系统的分子材料。这种选择绝不是偶然。事实上,多肽具有好些重要的特性使它们非常适合作为

构建高效分子体系的材料。首先，自然界存在有近 20 种氨基酸（单体）作为构成蛋白质的基本单元，位于这些基本元件侧链上的官能团也就有 20 种之多（酸性的、中性的、亲核的、氢键等等）可供自然界挑选。这些有组织的官能团由此成为了酶的活性位点和蛋白主体分子的络合位点。另外，氨基酸同时拥有亲电和亲核的位点，因此非常适合于他们有序的缩合形成链状多聚物。

正是由于它们重要的生理活性，长时间以来人们从各个方面对氨基酸和多肽特性进行了深入的研究，基于这些工作，科学工作者总结出氨基酸和肽作为构建分子主体和器件最理想骨架材料的以下五点原因。

易得性，我们能以普遍接受的价格买到各种各样的手性纯的 N 端保护的 D 型，L 型氨基酸以及非天然氨基酸。另外，在过去几年中，化学工作者已经发现并在实际工作中使用一些有效的合成手性纯氨基酸的方法<sup>[32]</sup>。所有这些让化学工作者可以比自然界更加充裕的利用合适的氨基酸，而不是仅仅局限于生命开始之初的 20 种。

手性纯，肽是由天然光学活性的氨基酸组成，这种天然手性对于设计进行不对称识别和催化研究的体系有重要的意义。既然原料的两种光学异构体都可以得到，那么由不同原料合成具有不同光学性质的主体也是合理可行的。我们已经知道，L-型氨基酸组成的 $\alpha$ 螺旋多肽是右手螺旋结构，相反，D-型氨基酸形成的是左手螺旋结构。这已经被化学工作者成功运用于实际的功能分子设计中<sup>[33]</sup>。

溶液中构象的可预测性和可控制性。对比于合成多聚物的特点，多肽的一个重要的特征是可以从它们初始的构型，比如可以通过构成多肽的氨基酸的序列预测它们在溶液中的构象。目前我们可以从肽的氨基酸序列推测该蛋白质的二级结构，但是还不能推测它的三级结构。现存的一些经验标准已经可以准确地预测某一给定的肽链在溶液中的最优构象，以及他们的侧链基团的位置，这对控制分子识别有很重要的意义。

成熟的合成方法，在设计功能分子体系时一个容易被忽略的标准是合成方法的多样性和灵活性。也就是说对参与络合和催化的官能团可以很容易被从方向，位置以及化学组成上进行我们希望的改变。多肽合成已经将这一点变成可能。从 30 年前开始的多肽的固相合成发展至今，缩合试剂的巨大改进，切除方法的简便化，同时合成几条多肽的实现等等使多肽合成已经成为科学中一个非常成熟的领域。

纯化手段，随着高压液相色谱的广泛应用，合成多肽最后的纯化步骤显的越来越容易和有效。最后，由于高分辨质谱和 NMR 技术的日臻进步，对多肽序列的结构分析鉴定越来越

精确，尤其是高分辨质谱可以确定出分子量在 10,000 以上的多肽序列。

虽然肽拥有如此多的优点，但是也并非没有缺陷，普通的肽链在溶液中的构象尽管可以做到一定程度上的预测，但是肽链结构的过分灵活仍然从一定程度上限制了链状肽分子作为超分子主体材料的广泛应用。这时，有一类以肽和氨基酸作为基础的环状主体分子逐渐吸引了人们的关注。那就是环肽和引入非肽单元进行构象限制的类环肽。

### 1.2.2 环肽的简介

环肽 (Cyclopeptide, or Cyclic Peptide) 是自然界广泛存在的一种生物环状分子。顾名思义，环肽是由氨基酸单元构成的环状多肽。已报道的天然环肽大多来自于海绵和海洋节肢动物等低等生物中。此外，环肽和类环肽也广泛存在于微生物、真菌、藻类和高等植物之中，并在生物体的生命活动中扮演着极其重要的角色<sup>[34]</sup>。

环肽及其类似物具有多种多样的生物学功能，可以作为激素 (Hormone)、抗菌素 (Antibiotics)、毒素 (Toxins)、抗毒素 (Antitoxins)、抗癌物以及抗病毒物等等<sup>[35]</sup>。例如短杆菌肽 (Gramicidin) 具有抗格兰氏阳细菌的能力，而对抗格兰氏阴细菌无效<sup>[36]</sup>；Tyrocidine 通过与 DNA 形成配合物而抑制低等植物的生殖器形成孢子<sup>[37]</sup>；Tontoxin 可抑制叶绿素的合成和光合磷酸化作用<sup>[38]</sup>；Amanitin 能与真核生物中依赖于 DNA 的 RNA 聚合酶作用而降低其活性<sup>[39]</sup>；Vernamycin B 则可以用来抑制核糖体生物合成蛋白质<sup>[40]</sup>；Phalloidin 可通过与类肌动蛋白的蛋白组分结合导致  $K^+$  离子和酶从细胞中流失，从而损伤肝细胞膜<sup>[41]</sup>；次毒覃环肽 (Phallotoxins) 和全部由 L-亮氨酸组成的环八肽 Amatoxins 是最有名的多肽毒素，90% 以上的蘑菇毒素的致命病例均可追溯到 Amatoxins<sup>[42]</sup>；与之相反，Antaminide 具有抗毒性，通过对肝细胞膜的紧固，降低毒素分子的通透性<sup>[43]</sup>；在疾病治疗方面，Vionycin 能用于治疗结核病<sup>[44]</sup>，Callipeltin A 可保护细胞不被 HIV 病毒感染，具有防爱滋病作用<sup>[45]</sup>；此外含有  $\alpha$ -羟基异戊酸、N-甲基缬氨酸或 N-甲基亮氨酸的一些环肽可以用作杀虫剂<sup>[46]</sup>。以上化合物均是全部或部分由氨基酸组成的环肽类化合物。另外从下丘脑中分离得到的生长激素释放抑制激素 (Somatostatin) 和黑色素释放激素 (MRH) 为环十四肽和环十八肽<sup>[47]</sup>；而具有抗菌活性的缬氨霉素 (Valinomycin)<sup>[48]</sup> 和恩镰孢菌素 (Enniatins)<sup>[49]</sup> 等都是环状缩酯肽，它们可以识别离子并使其通过天然膜和人工液膜体系，是离子的天然载体。

正因为其诸多生物学功能，环肽类化合物引起了化学家、药物学家和生物学家的广泛关注，其研究现正方兴未艾。环肽作为主体分子的超分子化学研究近年来也取得了一定进

展<sup>[50-93]</sup>。

## 1.2.3 环肽的离子识别

环肽的离子识别研究源于缬氨霉素 (Valinomycin) 的发现<sup>[50]</sup>。缬氨霉素是一种 D、L 交替环缩酯十二肽 (Figure 1.3a)，骨架中除了 D、L 缬氨酸而外，还有 L-羟基丙酸 (L-Lac) 和 D- $\alpha$ -羟基异戊酸 (D-HyIv)。

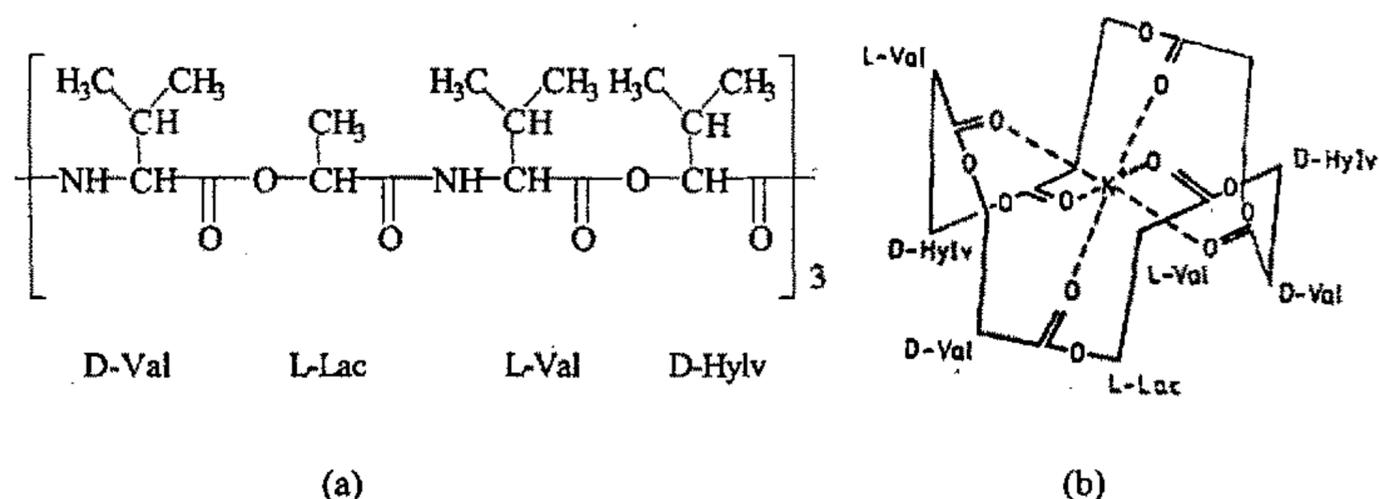


Figure 1.3 (a) Structure of Valinomycin. (b) Conformation of Valinomycin-K<sup>+</sup> Complex

缬氨霉素是一种生物选择性离子载体，能够和很多金属离子形成配合物，在中性溶剂中，对 K<sup>+</sup> 有非常好的选择性，其 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 选择性大于 10<sup>4</sup>，但随着溶剂极性的增加，其离子配位能力降低<sup>[51]</sup>。在络合钾离子后，缬氨霉素形成 C<sub>3</sub>-对称的“帘布桶”式构象 (Figure 1.4b)，其中由骨架羰基形成了一个亲水性的极性空腔以络合离子，这种构象由交替的 type II (-L-Val-D-HyIv-) 和 type II' (-D-Val-L-Lac) 型  $\beta$ -转折 ( $\beta$ -Turn) 所构成，其中酯羰基提供了 K<sup>+</sup> 离子八面体配位的位点，而脂肪侧链构成了体系的疏水性外壁<sup>[52]</sup>。

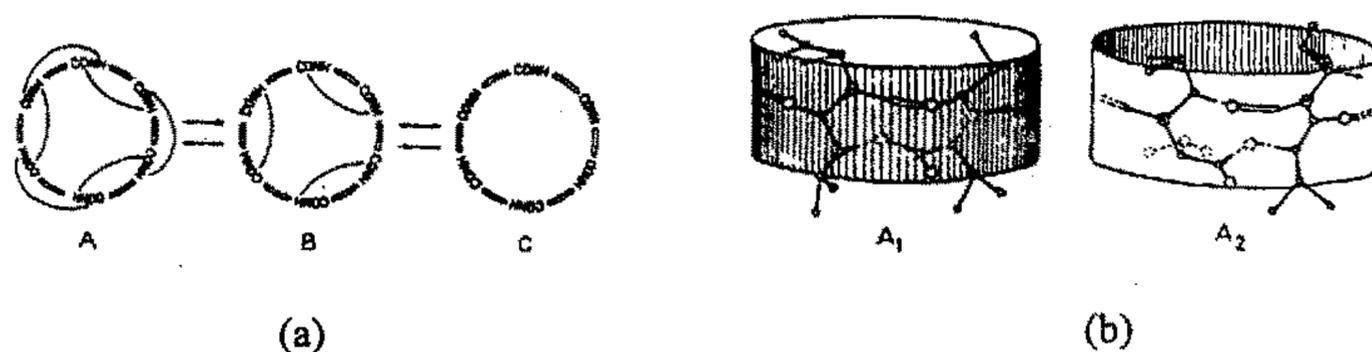


Figure 1.4 Conformation forms of Valinomycin in solution

研究表明, 缬氨霉素的离子选择性来自于其络合能力对离子大小和电荷的依赖性。Devarajan<sup>[53]</sup>和 Mayers<sup>[54]</sup>分别研究了缬氨霉素-Ca<sup>2+</sup>、缬氨霉素-Ba<sup>2+</sup>配合物的构象。前者发现缬氨霉素-Ca<sup>2+</sup>络合物几乎和缬氨霉素-K<sup>+</sup>的构象一致, 即缬氨霉素的六个酯羰基指向环内形成一个空腔络合钙离子。而缬氨霉素-Ba<sup>2+</sup>络合物为 1:2 型夹心络合物, 骨架原子构成一近似的平面结构, 每三个酯羰基与一个 Ba<sup>2+</sup>络合, Ba<sup>2+</sup>四面体的第四个配位原子为苦味酸负离子的氧原子。这些研究表明环肽构象随客体半径及电荷变化的复杂性。

除缬氨霉素而外, 人们已发现多种天然环肽具有与离子配合的能力并可作为某些离子跨膜运输的载体。Enniatins A, B, C 和缬氨霉素一样是环状缩酯肽, 是对 K<sup>+</sup>有良好选择性的另外一类天然离子载体, 而且能够和过渡金属离子配位<sup>[55]</sup>; Cyclosporin A, 一种天然环十一肽, 是对 Li<sup>+</sup>和 Ca<sup>2+</sup>有高度选择性的离子载体<sup>[56]</sup>; 而 Scytonemin A, 一种环十一肽, 也被发现具有络合 Ca<sup>2+</sup>离子的性能<sup>[57]</sup>。但对这些天然环肽配合物的研究相对于缬氨霉素而言不太深入。

由于缬氨霉素对 K<sup>+</sup>离子的高度选择性, 在阐明其络合机理之后, 模拟缬氨霉素的研究受到了化学家的重视。在这些研究中, 一般以脯氨酸代替 $\alpha$ -羟基酸, 以甘氨酸部分或全部代替 D-氨基酸而设计模型化合物, 如 Cyclo(L-Ala-Gly-D-Phe-L-Pro)<sub>3</sub>、Cyclo(L-Val-Gly-Gly-L-Pro)<sub>3</sub> (VGGP)。这主要是因为甘氨酸没有手性, 可以说既是 D 型也是 L 型, 而脯氨酸中的氨基为仲胺, 形成的酰胺键和缬氨霉素的酯键类似, 并不会提供模型化合物形成分子内氢键的额外位点, 而且甘氨酸和脯氨酸的引入有利于环肽的合成<sup>[58]</sup>。这两个环十二肽一般对 K<sup>+</sup>有比较好的选择性。构象研究表明, 这些模型化合物与 K<sup>+</sup>作用时有两种可能的构象: 一种类似于缬氨霉素的“帘布筒”式构象, 如 VGGP<sup>[59]</sup>等; 另一种则采用 CV 型构象, 如 Cyclo(L-Ala-Gly-D-Phe-L-Pro)<sub>3</sub><sup>[60]</sup>等。研究发现这些化合物的络合能力不但与客体离子有关, 也和主体的构象有非常大的关系。如 VGGP<sup>[61]</sup>在非极性或极性很小的溶剂中采用的 C<sub>3</sub>-对称构象, 所有六个甘氨酸的 N-H 键都形成了分子内氢键, 没有形成“帘布筒”式构象, 在与客体离子作用时破坏这些氢键比较困难, 因此结合离子的能力很弱或者根本没有; 而在极性溶剂乙腈中, 几种稳定构象同时存在, 没有分子内氢键, 在与 K<sup>+</sup>、Ba<sup>2+</sup>等结合后, 其构象即稳定为“帘布筒”式。这些缬氨霉素模型化合物一般与离子形成 1:1 络合物, 但也存在着“夹心”式络合。一般而言, 离子越小, 越容易形成“夹心”式络合物, 如 Cyclo(L-Ala-Gly-D-Phe-L-Pro)<sub>3</sub>能和 Ba<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>、Pb<sup>+</sup>、Cs<sup>+</sup>、Tl<sup>+</sup>形成 1:1 络合物

而与  $\text{Na}^+$  和  $\text{Li}^+$  形成 1:2 离子-环肽络合物<sup>[60]</sup>;  $\text{Cyclo}(\text{L-Val-D-Pro-D-Val-L-Pro})_3$  能和  $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Ba}^{2+}$ 、 $\text{Tl}^+$  形成 1:1 络合物, 而与  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Na}^+$  形成 1:2 离子-环肽络合物<sup>[62]</sup>。这些研究同样也揭示出环肽的离子识别与离子的电荷和半径大小有关。除了上述头尾结合的环肽而外, Garcia-Echeverria 等人<sup>[63]</sup>还设计了一个通过二硫键结合的环肽以模拟缬氨霉素(Figure 1.5)。此环肽在较强极性溶剂乙腈中对  $\text{Ba}^{2+}$  表现出非常明显的亲合力和高度选择性。尽管模型研究表明环肽在与离子配位时会采用缬氨霉素“帘布筒”式构象, 但计算机辅助圆二色研究揭示出环肽与离子结合后的构象同样依赖于离子的大小。

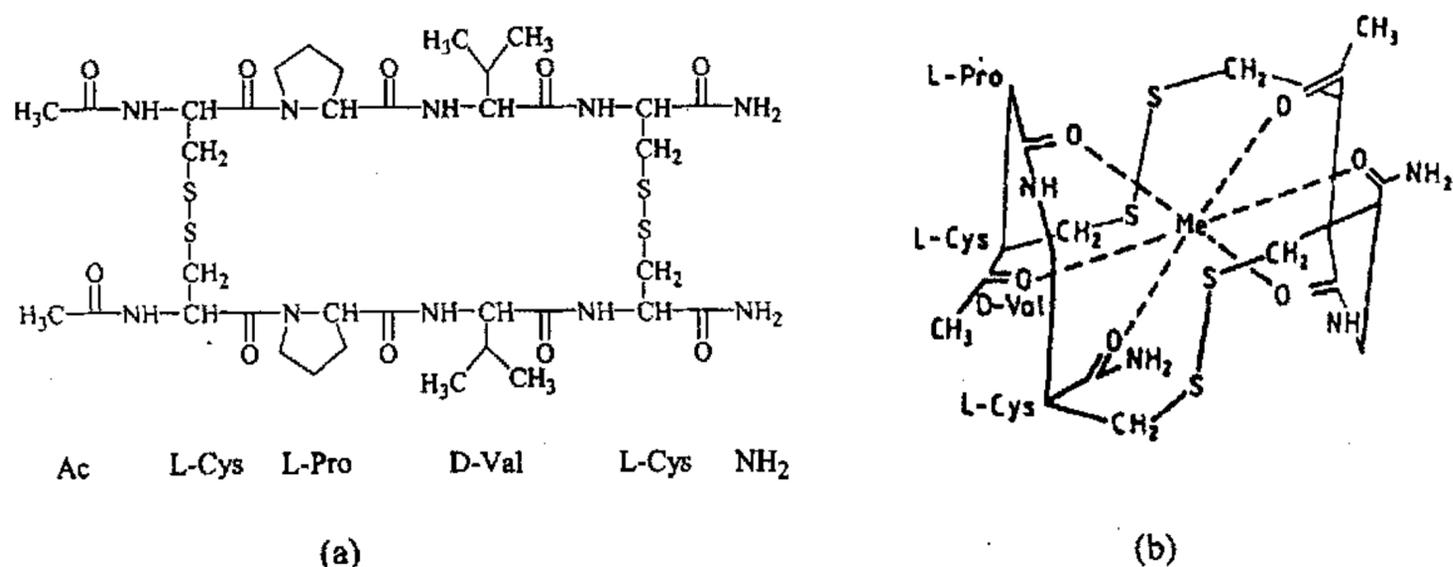


Figure 1.5 Structure and Metal-Complex Conformation of Valinomycin Model Designed by Garcia-Echeverria *et al.*

除了缬氨霉素的模拟研究以外, 化学家们还研究了其它很多环肽和金属离子的作用, 其中相当一部分是含有 Pro 和 Gly 并且有一定对称性的环肽, 如  $\text{Cyclo}(\text{Pro-Gly})_n$  ( $n = 3, 4, 5$ )<sup>[64]</sup>、 $\text{Cyclo}(\text{Xxx-Pro-Xxx})_2$  等等<sup>[65]</sup>。这主要是考虑到含 Pro 和 Gly 的环肽较易合成, 而好的对称性有助于降低环肽的构象自由度。Blout 研究小组<sup>[64a,64c]</sup>系统研究了环肽  $\text{Cyclo}(\text{Pro-Gly})_n$  ( $n = 3, 4, 5$ ) 在溶液中的构象以及与碱金属和碱土金属的络合情况。他们发现这些环肽在极性溶剂中一般采取非对称构象, 而在非极性或低极性溶剂中采取对称构象。而这些化合物在与离子络合后一般采取肽键全反式的  $C_3$ -对称构象, 不再存在分子内氢键。他们同时还发现, 这些环肽络合离子的能力与其环空腔和离子是否匹配有关。

Kimura 和 Imanishi 以  $\text{Cyclo}(\text{Xxx-Pro})_4$  [ $\text{Xxx} = \text{Phe, Leu, Lys(Z)}$ ] 为研究对象, 研究了溶剂效应对环肽络合的影响<sup>[66]</sup>, 发现在乙醇溶液中,  $\text{Cyclo}(\text{Phe-Pro})_4$  并不与离子形成配合物, 而  $\text{Cyclo}(\text{Leu-Pro})_4$  和  $\text{Cyclo}(\text{Lys(Z)-Pro})_4$  却对  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Ba}^{2+}$  有良好的选择性; 而在另一种极性溶剂乙腈中  $\text{Cyclo}(\text{Phe-Pro})_4$  却能够与  $\text{Ca}^{2+}$  配位。研究还发现, 配合物的形成速率也与溶剂

有比较大的关系。此外也有研究表明，在含氧原子的溶剂，如甲醇、水，溶剂氧原子和环肽羰基之间存在着竞争，不利于环肽的离子识别<sup>[64c]</sup>。

环肽具有较好的离子络合能力，并在一定程度上表现出选择性，而且其骨架能够形成笼状的极性空腔和疏水性的外缘，符合离子运输载体的条件。除了天然环肽缬氨霉素等而外，化学家还研究了其它一些环肽载体，并且发现了比较罕见的  $Mg^{2+}$  离子载体<sup>[60]</sup>。这些研究表明，环肽的跨膜运输有两种可能的机制<sup>[68]</sup>：其一为载体运输机制 (Carrier-Transport) 或者溶液-络合机制 (Solution-Complexation)，即通过化合物与客体分子络合运输，如  $Cyclo(L-Pro-L-Val-D-Pro-D-Val)_3$  (PV)；其二为孔道运输 (Channel-Transport) 或界面-络合机制 (Interfacial-Complexation)，即通过主体分子形成的离子通道运输，如缬氨霉素。最近，本组发现环肽对离子运输的快慢不但与环肽-离子配合物在两相中的稳定性有关，而且与离子在溶液界面的释放速率有很大关系<sup>[69]</sup>。

其它全部由氨基酸构成的环肽的离子识别、运输研究结果基本上类似于上述结论<sup>[70]</sup>。

“环肽—阳离子配合物”一般存在几种可能的形式，而无论哪种形式金属离子都是与环肽羰基氧原子配位。由于环肽构象相对较大自由度造成了其配合物的多样性、复杂性，因此引入非天然氨基酸单元对环肽进行骨架修饰以限制其构象，为提高环肽离子识别的选择性提供了可能。Ranganathan 研究小组<sup>[71]</sup>首先合成了一系列含金刚烷和胱氨酸的环肽类似物 (Figure 1.6)，这些化合物具有由酰胺键构成的极性笼状空穴和由金刚烷构成的疏水性外缘

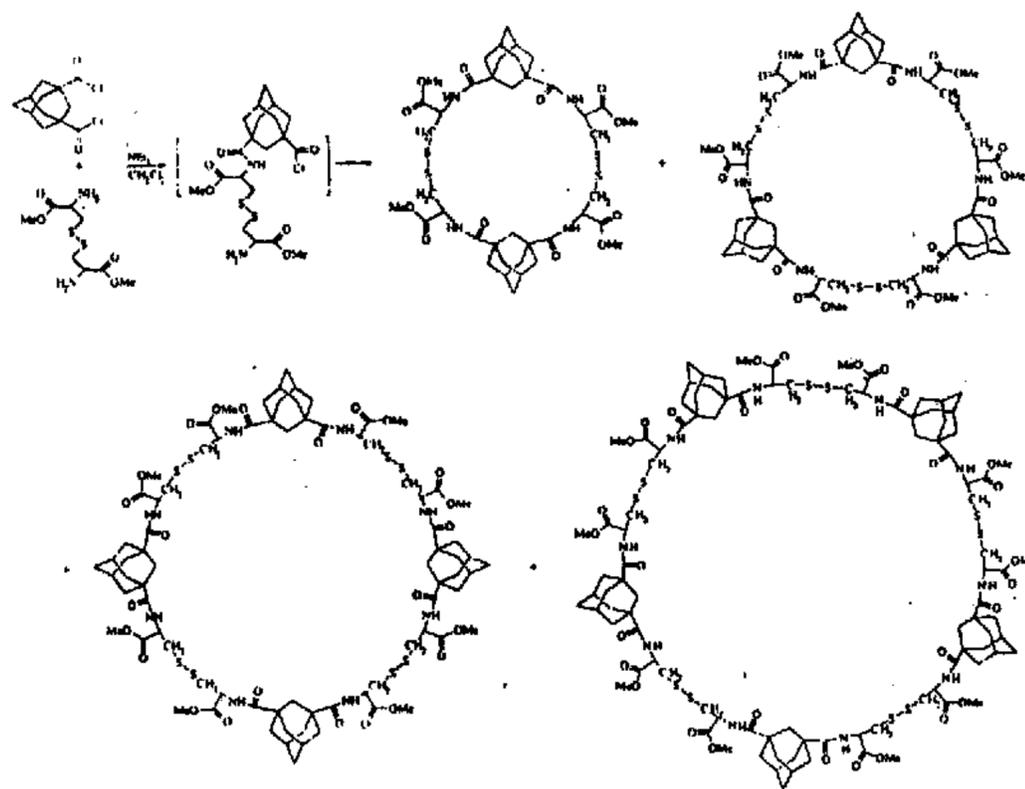


Figure 1.6 Synthesis of adamantane -containing Cystine cyclopeptides

可以通过与缬氨霉素类似的孔道运输机制运输碱金属离子。其中二聚体对  $\text{Na}^+$  的运输能力比  $\text{K}^+$  强，而三聚体恰好相反，四聚体对  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  没有运输能力，而这些化合物对  $\text{Ca}^{2+}$  都缺乏运输能力，表明这些环肽类似物离子识别、运输能力的强弱与其空腔和离子的匹配性及离子电荷有很大关系。此外，他们还研究了其它一些包含刚性基团的类环肽的离子识别和运输能力<sup>[72]</sup>，得到了类似的结论。他们还将降冰片烯作为构象限制单元引入环肽体系，通过核磁与圆二色光谱的研究，发现这些化合物采取的是类似于发卡构型的  $\beta$  折叠，这本身对研究通过构象限制模拟蛋白质的二级结构有很重要的意义，同时还发现拥有对称二肽侧链的两个化合物在离子跨膜运输实验中对某些一价离子有良好的运输能力和选择性<sup>[73]</sup>。

除了主族金属离子以外，环肽通过骨架<sup>[74]</sup>和侧链<sup>[75]</sup>与过渡金属离子配位也有少量报道。研究表明，环肽与过渡金属的结合主要是利用环肽侧链上的咪唑、硫醚等基团或者通过环肽骨架上的脱质子酰胺氮原子进行配位。

由于环肽的酰胺键可以提供与客体分子形成氢键的 N-H，环肽自然也应该被视为能识别负离子的主体化合物。然而到目前为止，对负离子识别的报道却不多见。Garcia-Echeverria 曾就含二硫键环肽( $^1\text{Cys-}^1\text{Cys}$ ,  $^4\text{Cys-}^4\text{Cys}$ )-dithiobis(Ac-L- $^1\text{Cys-L-Pro-D-Val-L-}^4\text{Cys-NH}_2$ )的 DMSO 溶液中加入 NaCl 或  $\text{NaNO}_3$  后不同的  $^1\text{HNMR}$  现象进行讨论时指出，此环肽在 DMSO 中是与  $\text{Cl}^-$  络合，而不是与  $\text{Na}^+$  配位，但他们并没有作深入的探讨<sup>[76]</sup>。近年来这一现象受到一定重视，Ishida 等人合成了一系列含间苯二甲酸的环肽类似物，发现其可与对硝基苯酚磷酸酯双负离子 (PNPP) 形成 1:1 配合物 (Figure 1.7)，配合物稳定常数不但依赖于环肽酰胺键的数目，而且与环的大小也有一定的关系<sup>[77]</sup>。

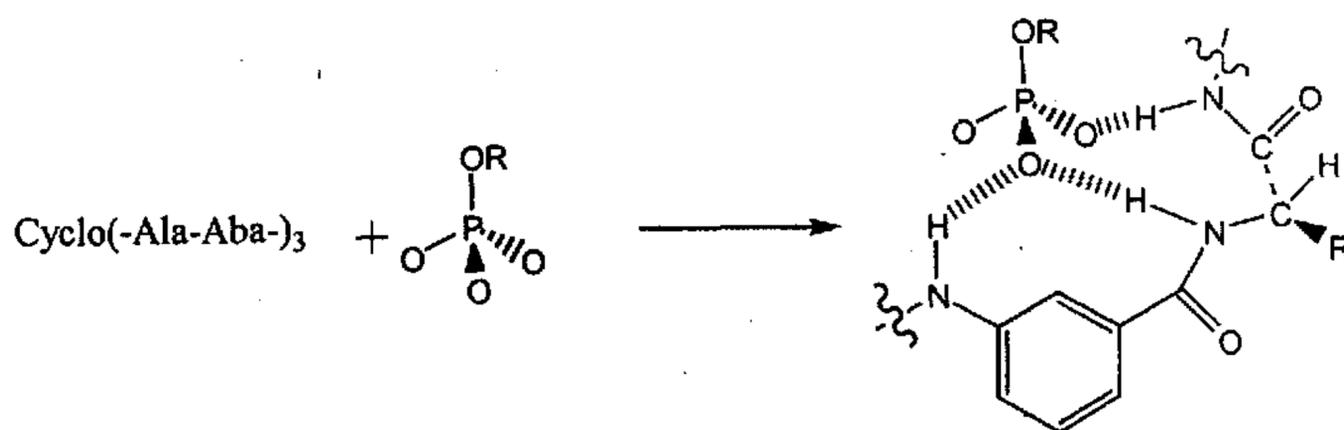
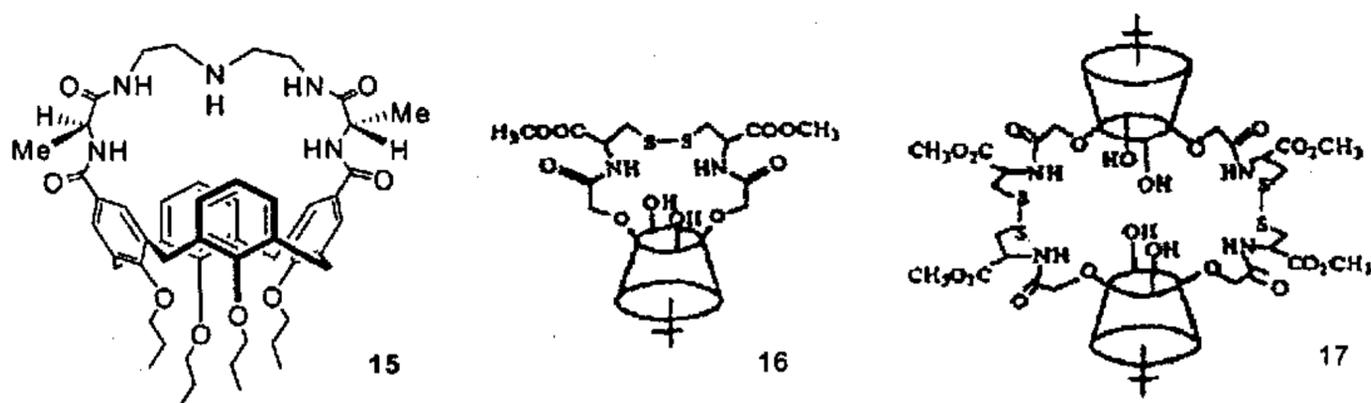


Figure 1.7 Complexation of Benzene-Containing Cyclopeptide with  $\text{PNPP}^{2-}$

Kubik 深入研究了这类化合物，发现了一个更有趣的现象—双性识别 (Amphi-Recognition)，并指出变构效应 (Allosteric Effect) 极大地影响配合物的稳定性<sup>[78]</sup>；他们又设计合成了一种类似的化合物，将三个脯氨酸和三个 6 氨基吡啶甲酸顺次连接，最后合环生成一种类环 6 肽，再用己二酸将两个环肽连接起来，通过电喷雾电离质谱和核磁研究发现这类环肽可以与许多阴离子形成 1:1 的三明治夹心型配合物<sup>[79]</sup>。除此以外，Ranganathan 等人合成了一系列含吡啶和苯环的类环肽并进行了与草酸、琥珀酸等双负离子的络合研究，证明配合物是通过酰胺 NH 与负离子形成氢键而稳定的<sup>[80]</sup>。

Ungaro 小组<sup>[81]</sup>在杯[4]芳烃的上缘接入一段类肽，所形成的万古霉素 (Vancomycin) 模拟物 **15**，通过对含不同个数的丙氨酸残基的客体分子的识别，证明是端基为丙氨酸-丙氨酸残基的客体的有效识别物。

本组的胡旭波博士将杯[4]芳烃二酰氯与脘胺酸甲酯的盐酸盐在过量三乙胺的存在下反应，得到 1+1 和 2+2 的环合产物 **16**、**17**，其中 1+1 环合产物与对硝基苯酚磷酸酯 (PNPP<sup>2-</sup>) 的二钠盐具有很好的识别效果，通过 <sup>1</sup>H NMR、IR 等检测手段，表明其识别位点是类环肽分子的酰胺氢与客体的氧原子形成 N-H...O 氢键<sup>[82]</sup>。



虽然环肽可以与正离子和负离子分别络合，但到目前为止，还未见环肽具有双性识别的能力。Kim 等人<sup>[83]</sup>通过计算从理论上指出环六肽 Cyclo(Gly)<sub>n</sub> (n=4, 6) 具有双性识别的能力。在识别正离子时，环肽的羰基指向环内与客体配位；识别负离子时，环肽的酰胺 NH 基指向环内。他们指出，虽然单个肽键是刚性的，但是多个肽键构成的环肽骨架有较大的构象调整能力，为双性识别提供了可能。最近，本组合成了一系列包含芳香环的类环肽并进行了性质研究<sup>[84]</sup>，其中发现类环肽 cyclo[Pyr-(Ala-Pro-Cyst-Pro-Ala)] 具有能够识别一些阳离子和阴离子的双性识别能力<sup>[84a]</sup>。

香港大学的杨丹一直致力于研究由类β-氨基酸的α-胺氧基酸组成类肽链的生理性质，发现由 D 型α-胺氧基酸组成的类 4 肽形成了一种螺旋构型，其基本的单元是 i 位的羰基与

$i+2$  位的氮氢形成的氢键使体系形成的一个 8 单元环状不依赖于侧链基团的 N-O 转折结构<sup>[85]</sup>。之后，受到 Ghadiri 工作的启发，杨丹将 6 个 D 型和 L 型交替的 $\alpha$ -胺氧基酸首尾缩合成环肽，对它的构象进行光谱分析和计算机优化，得出一种类似于 Valinomycin 的帘布桶结构，但与 Valinomycin 善于络合阳离子的性质不同，这种类环肽对氯离子显示了较好的选择性<sup>[86]</sup>。

#### 1.2.4 环肽的不对称催化反应和不对称识别

1981 年，Inoue 等人<sup>[87]</sup>首先报道了环二肽 Cyclo [(S)-Phe-(S)-His] 催化醛的不对称氰氢化反应，反应所得主产物均为 R 型氰醇，并具有很高的 ee 值。虽然此反应现已发展为一种十分有效的不对称催化醛氰化方法，但其不对称催化机理至今仍不十分明确。有研究表明 Cyclo(Phe-His) 的不对称催化的活性可能来自于环二肽的侧基（苯基和咪唑基）与客体醛的相互作用<sup>[88]</sup>，环二肽稳定的构象则为这种作用提供了可能，因此与环二肽相比构象稳定性较差的苯丙氨酸和组氨酸的环三肽就基本不具备不对称催化能力；也有研究表明 Cyclo(Phe-His) 的高效不对称催化效果可能来自于反应的自催化，即在反应产物氰醇与环二肽作用产生了一种比环二肽更为高效的不对称催化中间体<sup>[89]</sup>；而 Shvo 则通过分子模型和动力学研究表明可能是由于环二肽在非极性溶剂（如苯、甲苯）中的自聚集现象而使得反应具有极高的对映选择性，因为当以极性溶剂甲醇为溶剂时，环二肽则对产物不再具有手性诱导的效果<sup>[90]</sup>，因此环二肽本身所具有的稳定构象、手性位点及自聚能力可能都是其产生良好手性诱导的重要原因。谢如刚等通过酰胺键将两个组氨酸连接在吡啶的 2, 6 位，然后用二卤代烃将组氨酸咪唑氮连接起来，然后研究发现这类环肽类似物对天然氨基酸及衍生物有手性识别效果<sup>[91]</sup>。本组的郭炜博士用杯芳烃作为刚性平台将环二肽固定，使环二肽分子形成自聚产生更大的手性环境，发现这种新颖的化合物对乳酸甲酯对映体有不对称识别能力<sup>[92]</sup>。吴成泰合成了一类杯芳烃桥连的含天然氨基酸的手性氮杂冠类化合物，用核磁与紫外的手段研究了它们不对称识别扁桃酸和酒石酸异构体的特异行为<sup>[93]</sup>。上面两例关于杯芳烃衍生物手性识别的报道，这些工作再次证明了作为继冠醚和环糊精之后的第三代主体分子，并且作为理想的分子平台，杯芳烃可用于构造带有各种官能团和特殊结构的主体分子。

### 1.3 杯芳烃化学

### 1.3.1 杯芳烃的简介、合成和构象

杯芳烃作为继冠醚和环糊精后的第三代主体分子，尽管是一类非水溶性物质，但它所特有的空穴结构以及易于进行化学修饰等特点仍使它与冠醚和环糊精相比具有如下突出的优点：(1) 它是一类合成的低聚物，空穴大小可调又具有较大的自由度，目前所合成的杯芳烃从 3 至 20 个苯酚单元不等；(2) 通过控制不同的反应条件及引入的取代基，可固定所需要的构象；(3) 杯芳烃的上、下缘及连接苯环单元的亚甲基都能进行各种选择性功能化，这不仅能使杯芳烃本身水溶性差的不足得以改善，而且还可以改善其分子络合能力和模拟酶活性；(4) 热稳定性和化学稳定性好，虽然可溶性较差，但通过化学修饰，其衍生物可以具有很好的溶解性；(5) 可以与离子和中性分子形成主-客体包结物，集冠醚和环糊精两者之长；(6) 合成较为简单，事实上现已有多种杯芳烃商品化。

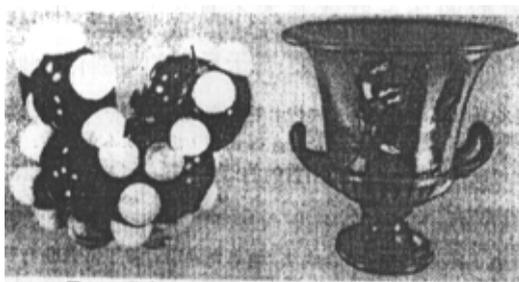


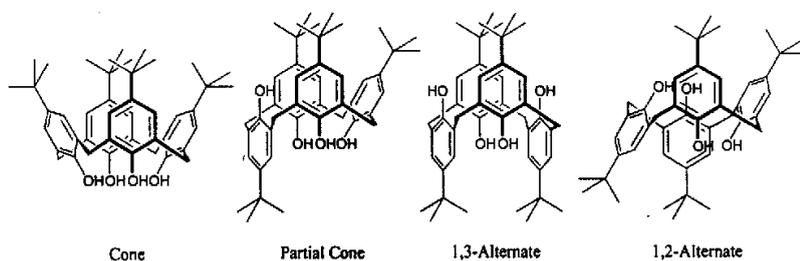
Figure 1.8 CPK Model of Calix[4]arene and Grecian Goblet

杯芳烃是苯酚类化合物和甲醛在碱性条件下缩合的产物。早期工作主要集中在酚醛树脂的合成上，20 世纪内又有了一定的发展，进入 80 年代以来，由于其合成方法的大大简化，使得杯芳烃化学空前繁荣。“杯芳烃”一词最初是由 Gutsche 引入的，专门用来命名对-烷基苯酚和甲醛在碱性条件下缩合所形成的环状寡聚物。由于四聚体采取可以包结客体的杯状构象，所以“杯芳烃”一词可以更加直观地说明这些寡聚物的形状 (Figure 1.8)，从而也大大简化了这类化合物的国际标准通用命名法带来的书写不便。一般来说，带有烷基的一端被称为杯芳烃的上缘，而带有羟基的一端则被称为下缘。

杯芳烃的合成主要有一步法，多步法和碎片缩合法等，Zinke<sup>[94]</sup>开创了杯芳烃的一步合成法，率先采用对叔丁基苯酚与甲醛在碱性条件下直接缩合制备对叔丁基杯[4]芳烃。

Gutsche 对 Zinke 的方法进行了改进，在碱性条件下通过一步反应分别选择性地制备了对叔丁基杯[4]芳烃<sup>[95]</sup>、对叔丁基杯[6]芳烃<sup>[96]</sup>和对叔丁基杯[8]芳烃<sup>[97]</sup>，经重结晶提纯后分别得到收率 50%、85%和 63%的产物。并系统研究了合成过程中反应体系的溶剂、温度和碱的浓度及种类对产率的影响。

杯芳烃是一种构象不稳定的体系，在溶液中往往是多种构象的混合物，它的包结配位性能与构象有着很大的关系，因此在杯芳烃的合成和衍生化反应中获得特定且稳定的构象，具有重要的意义。对于未修饰的杯芳烃，下缘存在着带有活泼氢的羟基，易于形成环状氢键而成为锥式构象<sup>[98]</sup>。当上下缘进行了化学修饰后，根据所引入基团的大小，杯[4]芳烃可能存在以下四种构象：锥式 (cone)、部分锥式 (partial-cone)、1,2-交叉 (1,2-alternate) 和 1,3-交叉 (1,3-alternate) (见 Figure 1.9)。



**Figure 1.9** Four Basic Conformations of Calix[4]arene

一般来说当杯芳烃上缘的连接基团大于正丙基时，构象比较固定，当该基团为甲基或乙基时，各种构象之间存在着动态平衡。但是通过金属离子或胺盐离子可以将这种动态平衡的构象暂时固定成某一种构象<sup>[99]</sup> (Figure 1.10)。

固态下杯[4]芳烃往往表现为某种较为稳定的构象，而在液态下，通常是四种构象的混合物，溶剂的极性和温度对液态中构象的转化都有着很大的影响。而对于杯[5]芳烃以上的杯芳烃而言，其构象变化的自由度很大，可控制构象转换的基团也相应增大，而很难控制条件使某一构象为反应的主产物，故研究它们构象的工作也相对较少，因此本文中所提及的杯芳烃一般都是杯[4]芳烃。下面就以杯[4]芳烃为例来介绍一下杯芳烃的衍生化反应。

进入 20 世纪以来，由于 Gutsche, Ungaro, Reinhoudt, Bohmer 等科学家在杯芳烃化学领域中的杰出先期工作，杯芳烃化学有了长足的发展。最近几年，这方面的工作主要集中在修

饰杯芳烃的性能研究和开发利用以及由杯芳烃为母体构建的可逆或不可逆胶囊对客体分子, 离子的包结等领域中<sup>[100]</sup>, 这种类型的超分子体系在作为输送元件, 微小反应器, 分子开关上具有明显的潜力<sup>[101]</sup>。而这些工作都是以杯芳烃的衍生化为基础的。

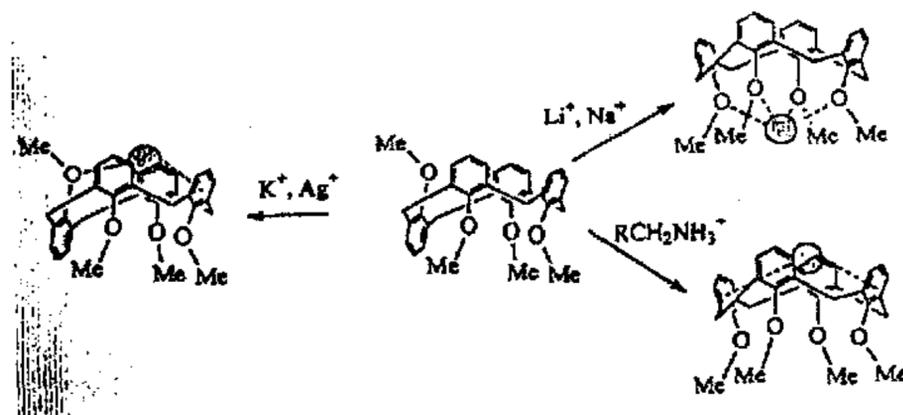


Figure 1.10 Ion Effect on Conformation of Calix[4]arene

### 1.3.2 杯芳烃的上下缘化学修饰

杯芳烃结构特殊, 易于衍生化, 可以成为理想的分子平台, 用于构造带有各种官能团和特殊结构的主体分子, 以便来合成具有特定性质的主体, 如离子传递、离子选择、催化和模拟酶<sup>[102]</sup>。杯芳烃的衍生化主要分为三种: 1) 在下缘酚羟基一端引入功能团。2) 将上缘脱叔丁基后引入功能团。3) 基于杯芳烃平台的特殊衍生化。

#### 1.3.2.1 下缘酚羟基的修饰

杯芳烃的酚羟基本身就是一个官能团, 可以与多种试剂反应制备各种衍生物, 所得的衍生物相对于未修饰的杯芳烃可能具有更低的熔点和更高的可溶性。最早的衍生化反应是将羟基与过量的单官能团试剂在碱性条件下反应得到全取代的酯、醚衍生物, 在这些反应中可以利用引入的大小适当的取代基来固定杯芳烃的构象。杯芳烃下缘羟基的选择性修饰具有更大的意义, 可以通过控制反应条件, 得到单取代、1, 2-取代、1, 3-取代、三取代及四取代的产物。Chung 等<sup>[103]</sup>设计了一个六步反应在杯[4]芳烃的下缘引入四个不同的取代基, 这一方法对设计合成手性杯芳烃化合物具有十分重要的意义。

#### 1.3.2.2 杯芳烃的上缘修饰

杯芳烃的对位的烷基取代基可以通过反向 Friedel-Crafts 反应脱去, 得到对位无取代的杯[n]芳烃, 收率为 65%~93%不等<sup>[104]</sup>, 为杯芳烃的上缘修饰提供了极大的可能。最常见的

是将其与硫酸在 100 °C 反应，得到对磺酸基杯[n]芳烃，此类产物在水中有相当好的溶解度<sup>[105]</sup>，是得到水溶性杯芳烃的一个重要途径。杯芳烃的上缘还可以进行硝化<sup>[106]</sup>、酰化、氰基化<sup>[104]</sup>、卤化<sup>[107]</sup>、氯甲基化<sup>[108]</sup>及季铵盐化<sup>[109]</sup>等反应，这些中间体为杯芳烃的进一步修饰和衍生化提供了多种选择，如在 Ranny 镍和肼的条件下还原硝基，得到相应的氨基衍生物<sup>[110]</sup>，上缘的氨基可以继续与各种亲电试剂反应，得到以 C-N 键结合的杯[4]芳烃衍生物，当使用双官能团的亲电试剂时，还可以得到上缘桥连的衍生物<sup>[111]</sup>。

### 1.3.2.3 基于杯芳烃分子平台的特殊衍生化

杯芳烃还可以进行一些更特殊的化学修饰，将它与一些更大的基团或化合物相结合，例如冠醚<sup>[112]</sup>、杯芳烃<sup>[113]</sup>、糖<sup>[114]</sup>、环糊精<sup>[115]</sup>、含荧光的基团<sup>[116]</sup>、嘌呤<sup>[117]</sup>等形成性质更加复杂的更大的主体或平台分子，用来识别某些大的刚性空腔客体，甚至能识别甾体等大的客体分子<sup>[118]</sup>。在这些杯芳烃衍生物中，涌现了一类新的具有特殊功能的主体分子，杯芳冠醚。

### 1.3.3 杯芳冠醚的历史简介

1983 年，Alfieri 等人将五甘醇二对甲苯磺酸甲酯与对-叔丁基杯[4]芳烃在碱性条件下反应，首次合成了 1, 3-对叔丁基杯[4]冠-6<sup>[119]</sup>。(figure 1.11)从此开始了杯芳冠醚这一新的杯芳烃研究领域。

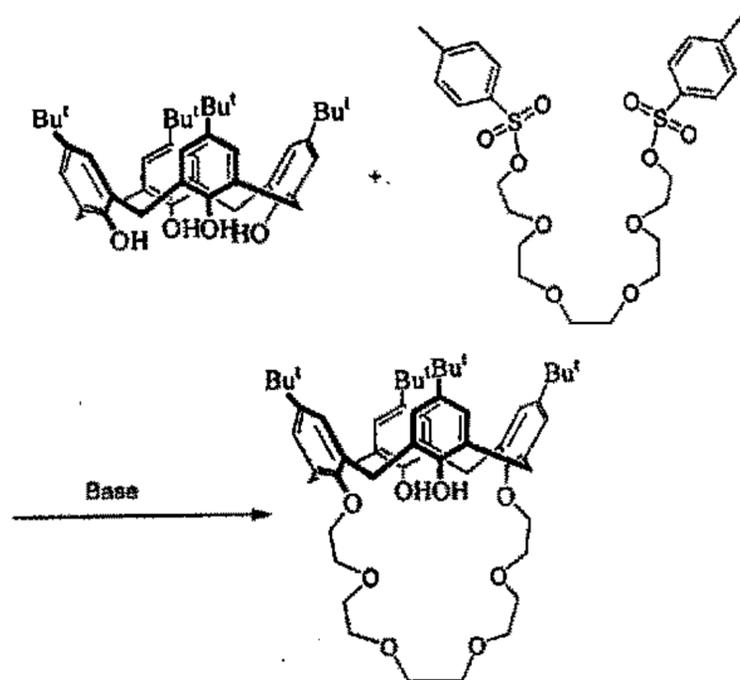


figure 1.11 the first synthesis of calix[4]arene crown ether

杯芳冠醚分子同时具有杯芳烃单元和冠醚单元，二者之间以两个或多个原子相连。由于杯芳冠醚具有与相应杯芳烃母体和冠醚单元不同的性质，因而从它的诞生之日起就受到

了人们的重视。在离子选择性电极<sup>[120]</sup>，场效应晶体管<sup>[120]</sup>，光纤传感器<sup>[121]</sup>，模拟酶催化反应<sup>[122]</sup>，色谱分离和硅氢加成催化反应<sup>[123]</sup>方面取得了突出的应用成果。归纳而言，杯芳烃冠醚具有如下的优点：1，它消除了小分子冠醚的毒性，蒸气压减小；2，分子至少含有两个空腔，一个由苯环围成，具有亲脂性，可包含中性有机分子，一个由冠醚链与杯芳烃共同围成，有可与金属离子络合的 O, N, S 等杂原子，能极大提高识别金属离子的能力，即它既能络合阴阳离子，又能包结中性分子。3，可在杯芳烃上缘和下缘剩余的羟基上继续衍生化，扩大这类化合物的功能。4，由于桥连，限制了杯芳烃苯酚单元的转动，可获得构象稳定的化合物。5，既可改变杯芳烃环腔大小，又可以改变桥连单元的长短从而设计出最适合识别特定客体化合物的主体分子。6，合成较为简单在杯芳烃上只需要一两步反应就可以得到目标产物，一般产率较高。因为本文涉及的主要是主客体识别方面的研究工作，所以仅就杯芳冠醚在离子识别方面的性质做点介绍。

因为杯芳烃和冠醚都是具有配位和识别能力的主体分子。可以预计，同时含有上述两种单元的杯芳冠醚也具有配位和识别能力。

### 1.3.4 芳冠醚的离子识别研究

与全氧冠醚类似，杯芳全氧冠醚一般能有效地配位和识别碱金属离子。人们对其进行了较为详细的研究，着重在于探寻其结构和性能尤其是与高选择性之间的关系。结果表明，有多种因素影响杯芳全氧冠醚对碱金属离子的配位和识别能力。

首先是冠醚单元链节的多少。随着冠醚单元链节的增加，杯[4]芳冠醚依次选择性地与具有较大离子半径的碱金属离子配位。如对叔丁基-1, 3 杯[4]冠-4, A；对叔丁基-1, 3 杯[4]冠-5, B；对叔丁基-1, 3 杯[4]冠-6, C 分别对碱金属离子  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  离子有较大的选择性。

其次是杯芳烃单元的构象，Ghidini 用核磁方法得到了 1, 3-二乙氧基杯[4]-冠-5 的几种异构体对碱金属离子的络合常数，发现这几种异构体都显示了  $\text{K}^+/\text{Na}^+$  选择性，最高的 1,3-交替构型可以达到  $1.18 \times 10^4$ 。通过络合常数得到几种异构体与  $\text{K}^+$  络合的吉布斯自由能，发现这几种异构体与  $\text{K}^+$  配位的能力由强往弱分别是：部分杯式 (partial cone)，1,3-交替 (1,3-Alternate)，和杯式 (cone)<sup>[124]</sup>。

Wai 设计合成了一种可离子化的杯芳冠醚，1,3-二羟胺酸对叔丁基杯[4]冠 6，用溶剂萃取的手段研究发现，这种杯芳冠醚对二价镭显示出优于碱土金属钡的选择性，而且在溶

有其他金属离子的血浆中能选择性地与二价镭形成动力学稳定系数很高的配合物<sup>[125]</sup>。

Chang 等在杯[4]冠-5 的下缘引入两个具有荧光效应的苯并噻唑基团，通过荧光监测的手段发现其对  $\text{Ca}^+$  有优于其它碱金属和碱土金属的络合效果。这对设计检测生物体内  $\text{Ca}^{2+}$  离子的有生色和荧光特性的主体分子器件有良好的指导意义<sup>[126]</sup>。

Beer 等将两个杯[4]芳烃下缘的羟基用 4 个亚乙基连接起来，形成了一种管状结构，用核磁手段检测络合时主体分子的构象变化发现这种新颖的分子对  $\text{K}^+$  有优于其他碱金属离子和铯离子的识别效果。经过单晶衍射实验发现离子可以首先形成与杯芳烃骨架通过阳离子 $\sim\pi$ 作用结合的中间体，然后进入到四个亚乙基链形成的穴状通道中而形成稳定的配合物，此化合物可能成为钾离子选择性离子通道<sup>[127]</sup>。

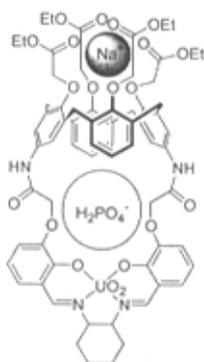
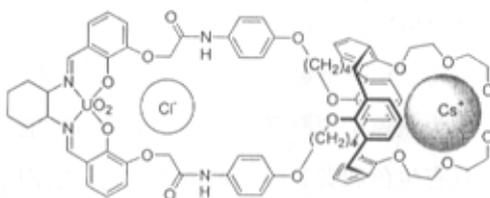
正如文献报道的那样，杯芳杂原子冠醚对碱金属离子的配位能力较弱，而对过渡金属离子，重金属离子和镧系金属离子等有较强的配位能力<sup>[128]</sup>。氮杂冠醚一直吸引着众多化学家的兴趣，因为在氮杂冠醚环胺氮原子上引入功能基可以合成一类臂式冠醚，衍生基团可以选择许多具有生色和荧光性能的芳香结构，它们不仅可以作为络合识别时的检测手段，还可以提供有异于母体环冠醚的三维的作用位点<sup>[129]</sup>。受此启发，Kim 等将被广泛用作质子电离化取代基的硝基苯酚引入杯芳冠醚体系得到 N 取代的臂式杯芳冠醚，设计合成了 1, 3 交替构型的 N-(2-羟基-5-硝基苄基)-25, 27-二(丙氧基)杯[4]氮杂冠 5，用两相萃取，跨膜运输和核磁共振法研究了这种化合物与碱金属离子的配位性能，发现与  $\text{K}^+$  离子有优于其它金属离子的络合性质<sup>[130]</sup>。他们还把吡啶甲基进行 N 取代，用同样的测试方法，发现其中与吡啶甲基 2 位相连的臂式杯芳冠醚显示了对银离子最高的络合性质。单晶衍射实验表明吡啶甲基的确以一种空间三维的方式参与了同金属离子的络合<sup>[131]</sup>。另外，化学工作者还将一些有特殊功能的基团引入到杯芳冠醚体系，发现一些有趣的识别络合性能。

Marchand 将吡啶单元引入杯芳冠醚体系，设计合成了单吡啶桥连的二杯芳烃，双吡啶桥连的二杯芳烃，杂吡啶基团的杯[4]冠-5，用溶剂萃取的方法研究了它们与苦味酸碱金属盐的络合性能，发现杂吡啶基团的杯[4]冠-5 对苦味酸  $\text{K}^+$  和  $\text{Rb}^+$  的萃取性能比前两种化合物有大大提高<sup>[132]</sup>。

Dozol 等将可以通过紫外照射和加热进行异构化的偶氮苯基团引入到杯芳冠醚体系，发现顺式的异构体比反式的异构体对  $\text{Cs}^+$  和  $\text{Ru}^+$  显示了更好的萃取性能<sup>[133]</sup>。

张正之等合成了系列的杯芳硒杂冠醚，作为离子选择性电极法研究了它们在与各种金属离子络合时的电极响应效果<sup>[134]</sup>。

1994年, Reihoudt 等<sup>[135]</sup>于 1994 年报道了一类杯芳烃的双功能受体, 化合物 8 在一个主体分子中分别具有阴、阳离子的结合位点, 能同时在上、下缘选择性地与  $\text{Na}^+$  和  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  配位, 与  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  的配位稳定常数为  $3.9 \times 10^2 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , 而与  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HSO}_4^-$  和  $\text{ClO}_4^-$  的结合常数小于  $10 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$ , 这类受体可用于液膜输送及选择性分离碱金属磷酸盐。而另一种化合物 9 中杯芳烃的构象是不同于前者锥型构象的 1,3—交替构象, 可同时传输  $\text{Cs}^+$  和  $\text{Cl}^-$ , 对亲水性较强的  $\text{CsCl}$  的传输速率常数可达  $1.20 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ , 相比之下, 对亲油性的  $\text{CsNO}_3$  的传输速率常数则较低。

8  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 9  $\text{CsCl}$ 

以上的工作都有力的证明了杯芳烃作为“平台”构筑“预定结构”的主体分子的可行性和有效性。

## 1.4 论文选题

综上所述, 以杯芳烃作为分子平台已经设计并合成出众多的具有特殊性能的主体分子, 它们在超分子化学的各个领域都显示了积极的用途。冠醚作为第一代主体分子, 它的衍生物在文献中处处可见。而环肽超分子化学的研究方兴未艾, 以其生命相关的特性越来越受到人们的重视。杯芳烃与冠醚结合的新型主体分子——杯芳冠醚已经成为广泛应用的主体分子。我们尝试将天然手性氨基酸引入杯芳冠醚体系, 作为杯芳烃和冠醚单元的连接基团。氨基酸手性  $\alpha$  碳连接基团不仅给体系造成手性空间, 并且提供选择性识别时的位阻。在剩余杯芳烃羟基存在的情况下, 还提供了酰胺氮氢作为给出氢键的位点。此外杯芳烃不仅可以作为刚性平台将环体系稳定, 还能起到一定配合识别的作用。冠醚链的存在可以增加体

系的亲水性，提高主体化合物的溶解度。可以很乐观的预测这类主体化合物在超分子识别领域的积极作用。

手性冠醚一直是不对称识别手性铵类化合物重要的主体分子，我们尝试将天然氨基酸引入冠醚体系作为手性位点。同时引入芳香单元，苯或吡啶，一则可以增加体系的刚性，二则可以同客体化合物的芳香单元发生  $\pi$ - $\pi$  作用而形成更加稳定的体系。

## 参考文献

- 1 Wald, G. *Sci. Am.* **1954**, *191*, 44-53.
- 2 Lawrence, D. S.; Jiang, T.; Levett, M. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229-2260.
- 3 Andreu, C.; Galan, A.; Kobiro, K.; de Mendosa, J.; Park, T. K.; Rebek, J.; Salmeron, A.; Usman, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5501.
- 4 Borchardt, A.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 373.
- 5 Huang, C. Y.; Cabell, L. A.; Anslyn, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2778.
- 6 Inoue, Y.; Gokel, G. W.; Eds., *Cation Binding by Macrocycles*, Marcel Dekker, New York, **1990**.
- 7 Czarnik, A. W. *Adv. Supramol. Chem.* **1993**, *3*, 490.
- 8 Feng, Q.; Rark, T. K.; Rebek, J. *Science* **1992**, *256*, 1179.
- 9 Cram, D. J. *Nature* **1992**, *356*, 29.
- 10 Bissell, R. A.; Cordova, E.; Kaifer, A.; Stoddart, J. F. *Nature* **1994**, *369*, 133.
- 11 Swiegers, G. F.; Malefetse, T. J. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 3483.
- 12 Pederson, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2495 & 7017.
- 13 Pedersen, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021.
- 14 (a) Su, N.; Bradshaw, J. S. et al. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9739. (b) Junk, P. C. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**
- 15 (a) Szejtli, J. "Cyclodextrin Technology", Dordrecht, Kluwer-Academic, **1988**. (b) Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 344.
- 16 (a) Connors, K. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1325. (b) Wenz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803.
- 17 Peri, D.; Wyandt, C. M.; Cleary, R. W.; Hikal, A. H.; Jones, A. B. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **1994**, *20*, 1401.
- 18 (a) Konno, A.; Misaki, M.; Toda, J.; Wada, T.; Yasumatsu, K. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *46*, 2003. (b) Watano, S.; Sasazuka, T.; Tsutsumi, T. U.S. Patent 5,314,877, **1994**.
- 19 (a) Szejtli, J. *Stärke* **1982**, *43*, 279. (b) Tan, J. *Shipin Yu Fajiao Gongye* **1984**, *1*, 43.
- 20 (a) Breslow, R. *Science* **1982**, *218*, 532. (b) Breslow, R. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1859. (c) Breslow, R. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1573. (d) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 146.

- 21 (a) Gutsche, C. D., "Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry", Stoddard, J. F. Ed., the Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989.
- 22 Baeyer, A. *Ber.* 1872, 5, 1094.
- 23 Baekeland, L. H. *Ind. Eng. Chem. (Industry)*, 1913, 5, 506.
- 24 Zinke, A.; Kretz, R.; Leggewie, E.; Hossinger, K. *Monatsh Chem.* 1952, 83, 1213.
- 25 Gutsche, C. D. *Acc. Chem. Res.* 1983, 16, 161.
- 26 (a) Christensen, J. J.; Eatough, D. J.; Izatt, R. M., *Chem. Rev.* 1974, 74, 351. (b) Izatt, R.; Bradshaw, J. S.; Nielsen, S. A.; *et al.*, *Chem Rev.*, 1985, 85, 271. (c) Izatt, R.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L., *Chem. Rev.*, 1991, 91, 1721. (d) Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Pawlak, K.; Bruening, R. L., *Chem Rev.*, 1992, 92, 1261. (e) Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L., *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2529. (f) 吴成泰 等, "冠醚化学", 科学出版社, 1992
- 27 (a) Gutsche, C. D., "Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry", Stoddard, J. F. Ed., the Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989. (b) Vicens, J.; Böhmer, V., "Calixarene, a Versatile, Class of Macrocyclic Compounds", Klumer, Dordrecht, 1991. (c) Böhmer, V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 713. (d) Timmerman, P.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N., *Tetrahedron*, 1996, 52, 2663. (e) Diamond, D.; McKervey, M. A., *Chem. Soc. Rev.*, 1996, 25, 15. (f) Danil de Namer, A. F.; Cleverley, R. M.; Zapata-Ormachea, M. L., *Chem. Rev.*, 1998, 98, 2495.
- 28 Bianchi, A.; Bowman-James, K.; *et al.*, "The Supramolecular Chemistry of Anions", Wiley-VCH, New York, 1997.
- 29 Voyer, N.; Lamothe, J. *Tetrahedron* 1995, 51, 9241.
- 30 Shemyakin, M. M.; Aldanova, N. A.; Vinogradova, E. I.; *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1963, 28, 1921.
- 31 (a) Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J. P., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2885. (b) Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J. P., *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2889.
- 32 (a) Williams, R. M. *Synthesis of Optically active  $\alpha$ -amino acids*, Pergamon Press, Oxford, 1989. (b) O'Donnell, M. J.; Guest Ed. *Tetrahedron Symposia-in-Print:  $\alpha$ -amino acids Synthesis*, *Tetrahedron* 1988, 44, 5253.
- 33 Del. Minton, R. C.; Minton, S. C. F.; Kent, S. B. H. *Science*, 1992, 256, 1445.
- 34 Wipf, P., *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2115.
- 35 (a) Izumia, N.; Kato, T.; Aoyagi, H.; *et al.*, "Synthetic Aspects of Biological Active Cyclic Peptides", J. Wiley & Sons, New York, 1979. (b) 彭师奇, 多肽药物化学, 科学出版社, 1993.
- 36 Warner, D. T., *Nature*, 1961, 190, 120.
- 37 Ristow, H. J.; Schazschneider, B.; Kleinkauf, H., *Biohem. Biophys. Res. Commun.*, 1975, 63, 1085.
- 38 Fulton, N. D.; Bollenbacher, K.; Templeton, G. E., *Phytopathology*, 1965, 55, 49.
- 39 Fiume, L.; Wieland, Th., *FEBS Lett.*, 1974, 44, 340.
- 40 Vazquez, D., *Pure Appl. Chem.*, 1973, 35, 355.
- 41 Lengsfeld, A. M.; Low, I.; *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1974, 71, 2803.
- 42 (a) Wieland, Th.; Gebert, V., *Liebigs Ann.*, 1966, 700, 157. (b) Wieland, Th.; Buku, A., *Liebigs Ann.*, 1968, 717, 215.

- 43 Wieland, Th.; Faulstich, H.; Burgermeister, W., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1972**, *47*, 984.
- 44 Alexander, C.; Jordon, D. C.; Mikagne, M., *Can. J. Biochem.*, **1969**, *47*, 1092.
- 45 Haubner, R.; Gratias, R.; *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7461.
- 46 Blout, E. R., *Biopolymers*, **1981**, *20*, 1091.
- 47 Burger, H. M.; Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 442.
- 48 Shemyakin, M. M.; Aldanova, N. A.; Vinogradova, E. I.; *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, *28*, 1921.
- 49 Plattner, P. A.; Vogler, K.; Studer, R. O.; *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **1963**, *46*, 927.
- 50 Shemyakin, M. M.; Aldanova, N. A.; Vinogradova, E. I.; *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1963**, *28*, 1921.
- 51 Ovchinnikov, Y. A.; Ivanov, V. T.; Shkrob, A. M., "Membrane Active Complexones", Elsevier, Amsterdam, 1974.
- 52 (a) Vishwanath, C. K.; Easwaran, K. R. K., *Biochemistry*, **1982**, *21*, 2612. (b) Neupert-Laves, C.; Dobler, M., *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 432.
- 53 Devarajan, S.; Vijayan, M.; Easwaran, K. R. K., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1984**, *23*, 324.
- 54 Mayers, D. F.; Urry, D. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 77.
- 55 (a) Ovchinnikov, Y. A., *FEBS Lett.*, **1974**, *44*, 1. (b) Ivanov, V. T.; Evstratov, A. V.; Sumskeya, L. V.; *et al.*, *FEBS Lett.*, **1973**, *36*, 65. (c) Ovchinnikov, Y. A.; Ivanov, V. T.; Evstratov, A. V.; *et al.*, *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1974**, *6*, 465.
- 56 Bürger, H. M.; Seebach, D., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 442.
- 57 Hems, G. L.; Moore, R. E.; Niemczura, W. P.; Patterson, G. M. L., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1298.
- 58 Deber, C. M.; Madison, V.; Blout E. R., *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 106.
- 59 Deyelaen, J. P.; Pham, P.; Blout, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4882.
- 60 Baron, D.; Pease, L. G.; Blout, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8299.
- 61 Easwaran, K. R. K.; Pease, L. G.; Blout, E. R., *Biochemistry*, **1979**, *18*, 61.
- 62 Gisin, B. F.; Merrifield, R. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6065.
- 63 Garcia-Echeverria, C.; Alberico, F.; Giralt, E.; Pons, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11664.
- 64 (a) Varughese, K. I.; Ainoto, S.; Partha, G., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1986**, *27*, 118. (b) Madison, V.; Atreyi, M.; Deber, C. M.; Blout, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6725. (c) Madison, V.; Deber, C. M.; Blout, E. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4788.
- 65 (a) Niu, C.-H.; Madison, V.; Pease, L. G.; Blout, E. R., *Biopolymers*, **1978**, *17*, 2747. (b) Kodaka, M.; Fukaya, T., *Polymer J.*, **1986**, *18*, 775.
- 66 Kimuka, S.; Imanishi, Y., *Biopolymers*, **1983**, *22*, 2383.
- 67 Behm, F.; Ammann, D.; Simon, W.; *et al.*, *Helv. Chim. Acta.*, **1985**, *68*, 110.
- 68 (a) Gisin, B. F.; Ting-Beall, H. P.; Davis, D. G.; *et al.*, *Biochem. Biophys. Acta*, **1978**, *509*, 201. (b) Ranganathan, D.; Haridas, V.; Madhusudanan, K. P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1105.
- 69 穆林静, 黄海, 何家骐 等, *科学通报*, **2000**, *45*, 2175
- 70 (a) Kimura, S.; Ozeki, E.; Imanishi, Y., *Biopolymers*, **1989**, *28*, 1235. (b) Jois, D. S.; Easwaran, K. R. K.; Bednarek, M.; Blout, E. R., *Biopolymers*, **1992**, *32*, 993. (c) Kojima, Y.; Ikeda, Y.; Miyabe, H.; *et al.*, *Polymer J.*, **1991**, *23*, 1359. (d) Kunz, H.; Lerchen, H.-G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6335. (e)

- Pease, L. G.; Watson, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1279.
- 71 Ranganathan, D.; Haridas, V.; Madhusudanan, K. P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1105.
- 72 Ranganathan, D.; Haridas, V.; Madhusudanan, K. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11578.
- 73 Ranganathan, D.; Haridas, V.; Kurur, S. Nagaraj, R.; Bikshapathy, E.; Kunwar, A. C.; Sarma, A. V. S.; Vairamani, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 365-374
- 74 (a) Rybka, J. S.; Wargerum, D. W., *Inorg. Chem.*, **1980**, *19*, 2784. (b) Wipf, P.; Venkatraman, S.; Miller, C. D.; Geib, S. J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *69*, 5374.
- 75 (a) Bressan, M.; Marchiori, F.; Valle, G., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1984**, *23*, 104. (b) Kojima, Y.; Hikotse, K.; Yamashita, T.; Miwa, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 1894. (c) Kojima, Y.; Yamashita, T.; Nishide, S.; *et al.*, *Bull. Chem. Chem. Jpn.*, **1985**, *58*, 409. (d) Arena, G.; Impellizzeri, G.; Maccarrone, G.; *et al.*, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1994**, 1227. (e) Arena, G., *Thermochimica Acta*, **1989**, *154*, 97. (f) Yamada, K.; Ozaki, H.; Kanda, N.; *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1998**, 3999.
- 76 Garcia-Echeverria, C.; Alberico, F.; Giralt, E.; Pons, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11664.
- 77 Ishida, H.; Suga, M.; Donowaki, K.; Ohkubo, K., *J. Org. Chem.*, **1995**, *69*, 5374.
- 78 (a) Kubik, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5846. (b) Kubik, S.; Goddard, R., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 9475. (c) Kubik, S.; Goddard, R., *Chem. Commun.*, **2000**, 633.
- 79 Kubik, S.; Kirchner, R.; Nolting, D.; Seidel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12752-12760
- 80 Ranganathan, D.; Haridas, V.; Karle, I. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2695.
- 81 Ungaro, R.; Cohen, Y.; Frish, L.; Sansone, F.; Casnati, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5026.
- 82 Hu, X.; Chan, A. S.; Han, X.; He, J.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, *40*, 7115.
- 83 Kim, K. S.; Cui, C.; Cho, S. J., *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, 461.
- 84 (a) Huang, H.; Mu, L.; He, J.; Cheng, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *93*, in press. (b) Hu, X.; Chan, A. S. C.; Han, X.; He, J.; Cheng, J. -P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7115-7118. (c) Hu, X.; He, J.; Chan, A. S. C.; Han, X.; Cheng, J. -P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2685-2689. (d) Huang, H.; Mu, L.; Cheng, J.-P.; Lu, J.; Hu, X. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4639-4647. (e) Mu, L.; Cheng, J. -P.; Huang, H.; Lu, J.; Hu, H. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3091-3096.
- 85 Yang, D.; Qu, J.; Li, B.; Ng, F. F.; Wang, X. C.; Cheung, K. K.; Wang, D. P.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 589-590
- 86 Yang, D.; Qu, J.; Li, W.; Zhang, Y. H.; Ren, Y.; Wang, D. P.; Wu, Y. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12410-12411
- 87 Oku, J.-I.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229.
- 88 Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.
- 89 Kogut, E. F.; Thoen, J.-C.; Lipton, M. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4604.
- 90 Shvo, Y.; Gal, M.; Becker, Y.; Elgavi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 911.
- 91 You, J. S.; Yu, X. Q.; Zhang, G. L.; Xiang, Q. X.; Lan, J. B.; Xie, R. G. *Chem. Commun.*, **2001**, 1816-1817.
- 92 Guo, W., Wang, J., Wang, C., He, J. Q., He, X. W., Cheng, J. P. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5665.
- 93 He, Y. B., Xiao, Y. J.; Meng, L. Z.; Zeng, Z. Y.; Wu, X. J.; Wu, C. T. *Tetrahedron Letter*, **2002**, *43*, 6249.

- 94 Zinke, A.; Ziegler, E. *Ber.* 1944, 77, 264.
- 95 Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; Leonis, M.; Steward, D. *Org. Synth.* 1990, 68, 238.
- 96 Munch, J. H.; Gutsche, C. D. *Org. Synth.* 1990, 68, 243.
- 97 Dhawan, B.; Chen, S.-I.; Gutsche, C. D. *Makromol. Chem.* 1987, 188, 921.
- 98 Andreetti, G. D.; Ungaro, R.; Pochini, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 1005.
- 99 (a) Shinkai, S. *Tetrahedron* 1993, 49, 8933. (b) Eöhmer, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 713.  
(c) Shinkai, S.; Ikeda, A. *Chem. Rev.* 1997, 97, 1713.
- 100 Kang, J.; Rebek, J. Jr. *Nature*, 1997, 385, 50.
- 101 MacGillivray, L. R.; Atwood, J. L. *Nature*, 1997, 389, 469.
- 102 Gutsche, C. D., "Calixarenes, Monographs in Supramolecular Chemistry", Stoddard, J. F. Ed., the Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1989.
- 103 Shu, C.-M.; Chung, W.-S.; Wu, S.-H.; Ho, Z.-C.; Lin, L.-G. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 2673.
- 104 Gutsche, C. D.; Lin, L.-G. *Tetrahedron* 1986, 42, 1633.
- 105 (a) Shinkai, S.; Araki, K.; Tsubaki, T.; Arimura, T.; Manabe, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1987, 2297. (b) Shinkai, S.; Kawaguchi, H.; Manabe, O. *J. Polymer Sci. Polymer Lett.* 1988, 26, 391.
- 106 Shinkai, S.; Tsubaki, T.; Sone, T.; Manabe, O. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3343.
- 107 (a) Larsen, M.; Jørgensen, M. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 4171. (b) Dondoni, A.; Ghiglione, C.; Marra, A.; Scoconi, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9535.
- 108 Arduini, A.; Casnati, A.; Pochini, A.; Ungaro, R. *Fifth International Symposium on Inclusion Phenomena Recognition*, Orange Beach, Ala, 1988, P. H13.
- 109 Gutsche, C. D.; Nam, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 6153.
- 110 Sharma, S. K.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 998.
- 111 Pinkhassik, E.; Stibor, I.; Casnati, A.; Ungaro, R. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 8654.
- 112 (a) Alfieri, C.; Dradi, E.; Pochini, A.; et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1983, 1075. (b) 胡旭波, 钟振林, 卢雪然, 陈远荫, *化学通报*, 1997, 4, 18. (c) 郑企雨, 黄志镗, *化学进展*, 1997, 6, 151.
- 113 Dondoni, A.; Ghiglione, C.; Marra, A.; Scoconi, M. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 9535.
- 114 (a) Marra, A.; Dondoni, A.; Sansone, F. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5155. (b) Dondoni, A.; Marra, A.; Scherrmann, M.-C.; Casnati, A.; Sansone, F.; Ungaro, R. *Chem. Eur. J.* 1997, 3, 1774.
- 115 Takeshita, M.; Suzuki, T.; Shinkai, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1994, 2587.
- 116 Linnane, P., James, T. D., Shinkai, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1995, 1997.
- 117 Rudkevich, D. M.; Verboom, W.; Reinhoubt, D. N. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 7131.
- 118 (a) Mogck, O.; Parzuchowski, P.; Nissinen, M.; Böhmer, V.; Rokicki, G.; Rissanen, K. *Tetrahedron* 1998, 54, 10053. (b) Higler, I.; Timmerman, P.; Verboom, W.; et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5920.
- 119 Alfieri C., Dradi E., Pochini A., et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1983, 1075.
- 120 Brzozka Z., Lammoriak B., Reinoudt D.N., et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1075
- 121 King A. M, Moore C. P., Sam an, amara K. R. A. et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 582.
- 122 Bohmer V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34: 713

- 123 Zhong Z. L., Tang C. P., Wu C. Y., Chen Y. Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1737.
- 124 Ghidini E., Vgozzoli F., Vngaro Retal., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6979.
- 125 Chen, X. Y.; Ji, M.; Fisher, D. R.; Wai, C. M. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 5449-5452
- 126 Kim, Y. H.; Cha, N. R.; Chang, S. K. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 3883-3886.
- 127 Matthews, S. E.; Schmitt, P.; Felix, V.; Drew, M. G. B.; Beer, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1341-1353
- 128 (a)Asfari Z., Wenger S., and Vicens J. *Pure Appli. Chem.*,**1995**. 67:1037.(b) Asfari Z., Arnaud F., Vicences J., *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1741
- 129 Takagi, M.; Ueno, K. *Top. Curr. Chem.* 1984, 121, 39; Lohr, H. G.; Vogtle, F. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 65
- 130 Kim, J. S.; Shon, O. J.; Ko, J. W.; Cho, M. H.; Yu, I. Y.; Vicens, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2386-2392
- 131 Kim, J. S.; Shon, O. J.; Sim, W.; Kim, S. K.; Cho, M. H.; Kim, J. G.; Suh, H. H.; Kim, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **2001**, 31-36
- 132 Kim, J. S.; Shon, O. J.; Sim, W.; Kim, S. K.; Cho, M. H.; Kim, J. G.; Suh, H. H.; Kim, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 1*, **2001**, 31-36
- 133 Reynier, N.; Dozol, J. F.; Saadioui, M.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 6461-6464
- 134 Zeng, X. S.; Han, X. X.; Chen, L. X.; Li, Q. S.; Xu, F. B.; He, X. W.; Zhang, Z. Z. *Tetrahedron letters* **2002**, 43, 131-134
- 135 Rudkevich, D. M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3683.

## 第二章：含 L 氨基酸杯芳冠醚类化合物的合成及性质研究

### 2.1 引言：杯芳烃及其衍生物对中性分子的识别

设计合成对中性分子具有识别性能的人工受体是生物有机化学中富于挑战性课题。C.D.Gutsche<sup>[1-4]</sup>等几个研究组报道杯芳烃能包结多种有机小分子，并与其形成固态和液态包合物；同时众多的杯芳烃衍生物也能识别一些中性分子，如 $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $(\text{CH}_3\text{COO})_2$ 、二醇类、糖类、二羧酸类以及氨基酸等<sup>[1-3]</sup>，其包结形成为 *exo/endo clax complex*. 分子识别方式是以氢键、 $\text{CH}-\pi$  作用以及疏水相互作用为主要驱动力，以孔穴大小，几何匹配作为选择性的主要依据。同时杯芳烃上下缘取代基的数目、种类以及构象的变化对识别也有影响。

脂肪醇和脂肪胺分子作为模拟生命体重要的小分子，合成可以识别它们的主体分子材料具有重要的意义。杯芳烃及其衍生物在包结识别脂肪醇和脂肪胺方面一直有着突出的表现。C.D.Gutsche 最先<sup>[5,6]</sup>研究了杯芳烃和有机胺的包结行为。通过紫外可见光和 NMR 法研究表明其包结过程分成两步，第一步是杯芳烃下缘的羟基质子转移给胺，形成离子对包结物；第二步是有机胺的 $-\text{NH}_3^+$ 部分深入到杯芳烃的洞穴里形成三角锥形 (Tripod-like) 缔合的包结物。包结常数大致在  $10^5-10^6$ 。S.Shinkai<sup>[7]</sup>研究了系列水溶性杯芳烃与线形或非线形有机可体分子的识别行为，结果表明线形分子能深深的包入杯芳烃的洞穴，而非线形分子只能浅浅的包入，显示了良好分子形状选择性。Kubo 设计合成了具有生色基团的杯芳烃衍生物，可以通过紫外可见光法分析这类化合物同丁胺异构体的识别情况，发现其配位的能力是叔丁胺 > 异丁胺 > 正丁胺，其结果同已往报道的正好相反，说明除了胺的碱性之外，疏水作用，空间位阻效应也在其中起了一定的作用<sup>[8]</sup>。

除了可识别体积较小的分子，杯芳烃主体还能识别较大的有机分子，如能与多种醌<sup>[9]</sup>、二茂铁<sup>[10]</sup>、甾体<sup>[11]</sup>、氯化血红素，核黄素， $\text{VB}_{12}$ <sup>[12]</sup>、碳笼<sup>[13]</sup>及多种染料分子等形成稳定的配合物，显示了很大的应用潜力。

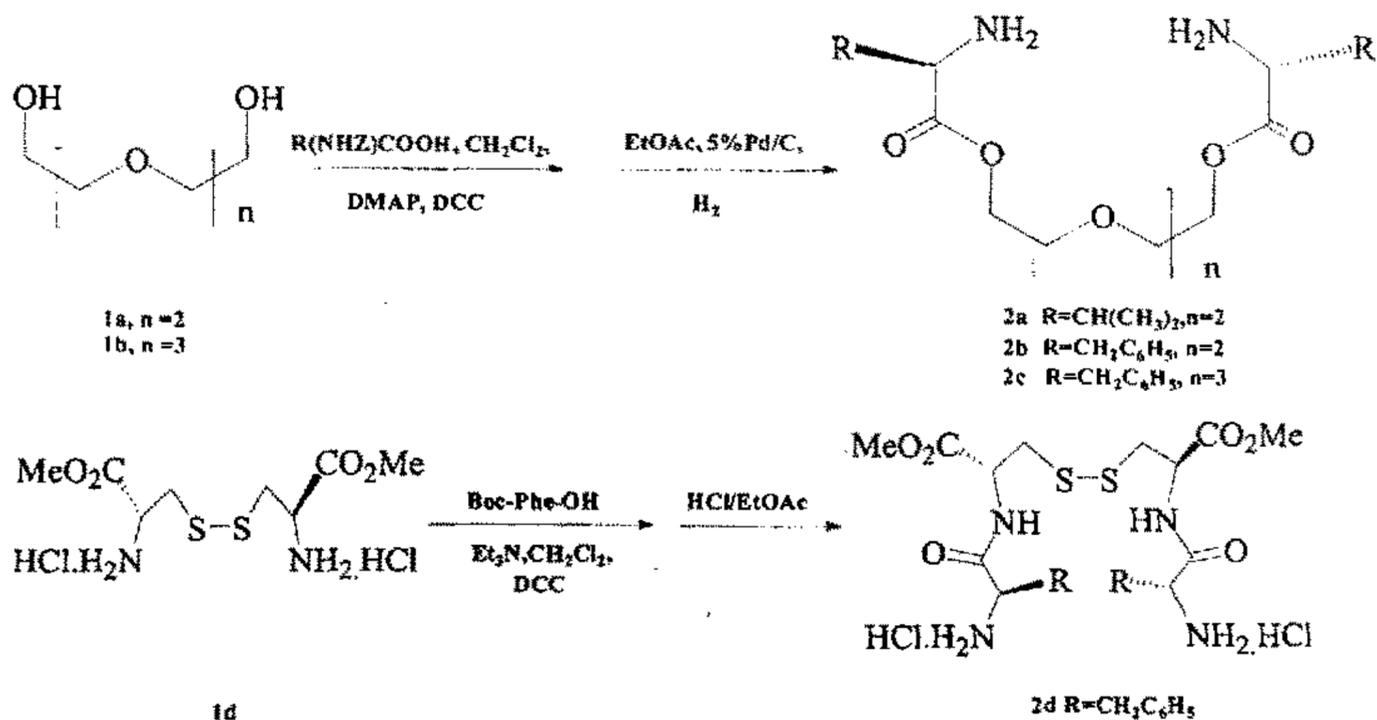
压电化学传感器是一类在分析化学中应用比较广泛的分析测试手段<sup>[14,15]</sup>，早期主要用作大气污染物的微量监测<sup>[16,17]</sup>。随着超分子化学，主客体化学的迅猛发展，一些大环化合

物和聚合物开始被作为压电晶体的敏感涂层物质，对目标分子进行识别。其中，冠醚，环糊精，杯芳烃等相继应用于压电化学传感器中，在气相或液相中识别，分析有机分子，如卤代烃，芳香烃，有机胺，有机酸等<sup>[18-21]</sup>。

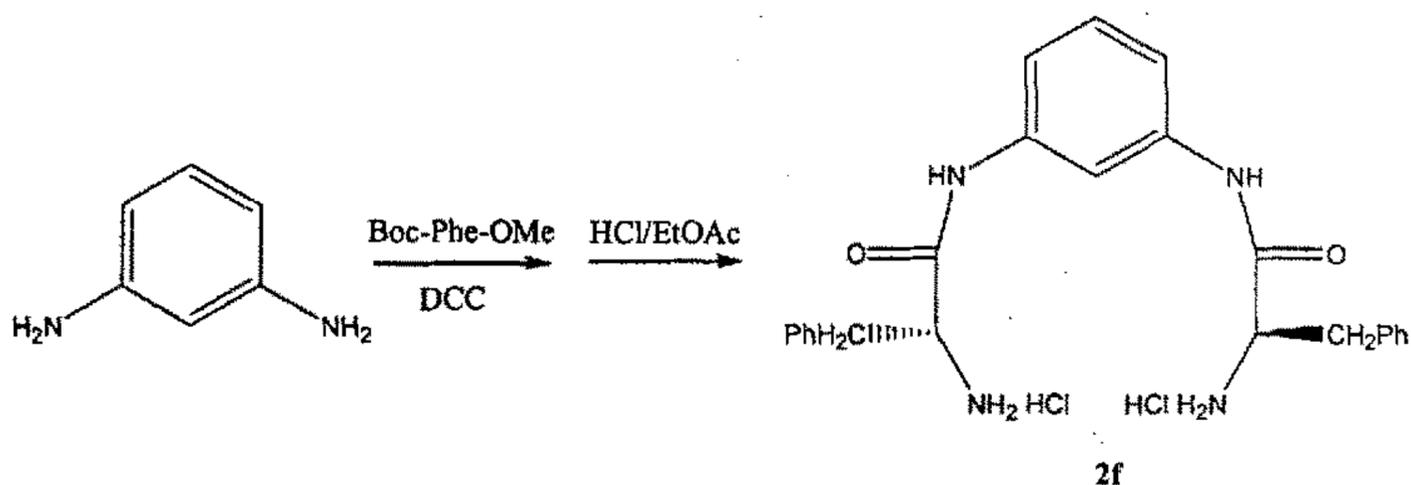
由于杯芳烃有非常好的成膜特性，作为压电晶体敏感涂层始于 1993 年<sup>[22]</sup>，最近已经被广泛应用于压电测试，作为石英晶片的涂膜材料，发现对许多有机小分子有非常好的识别效果。<sup>[23,24]</sup>，本组的郭炜博士将含双二肽单元的杯[4]芳烃衍生物作为压电石英晶体的敏感涂层物质，实现了对 R, S-乳酸甲酯异构体的不对称识别。在本章中我们把杯芳烃衍生物 4a-4d 作为压电气相传感器涂层物质对气相脂肪醇与脂肪胺的识别行为进行了测试分析。作为比较，用乙腈作为溶剂，研究了化合物 4a-4d 在液相中与丁胺异构体的络合行为，发现同气相中存在着不同的识别效果，说明在两相中分子识别受到不同的主要驱动力的作用。

## 2.2 杯芳烃衍生物 4a-4f 的合成

为了将 L 型氨基酸引入杯芳冠醚体系，我们将聚乙二醇链同 N 保护氨基酸的羧基相连，然后用催化氢化的方法脱去 Z 基。利用不同氨基酸的侧链基团营造不同的手性和位阻环境，在本文中与杯芳烃直接相连的我们一共用到了两种氨基酸，一种是苯丙氨酸，另一种是缬氨酸。本文还利用不同聚合数的聚乙二醇链来控制衍生环腔的大小以及增加化合物地可溶性。为了增加体系的手性环境，我们还设计合成了由四肽 (Phe-Cys-Phe) 桥连的杯芳烃衍生物 4d，其合成方法是 N-Boc 保护的苯丙氨酸同甲酯保护的胱氨酸用 DCC 缩合成肽，然后用 HCl/EtOAc 脱去 Boc 基成为桥连四肽。为了增强体系的刚性并引入更多的氢键作用位点，我们在衍生环中引入了二苯胺基团，使体系增加了来自苯环的刚性，同时多出两个与苯环相连的酰胺的氮氢作为氢键供体。合成与杯芳烃缩合前的桥连二胺化合物路线如 scheme2.1 和 scheme2.2 所示。最后的缩合是在高度稀释，三乙胺存在的条件下将这些链状二胺同杯芳烃二酰氯一步反应得到良好产率的杯芳烃衍生物 4a-4f。

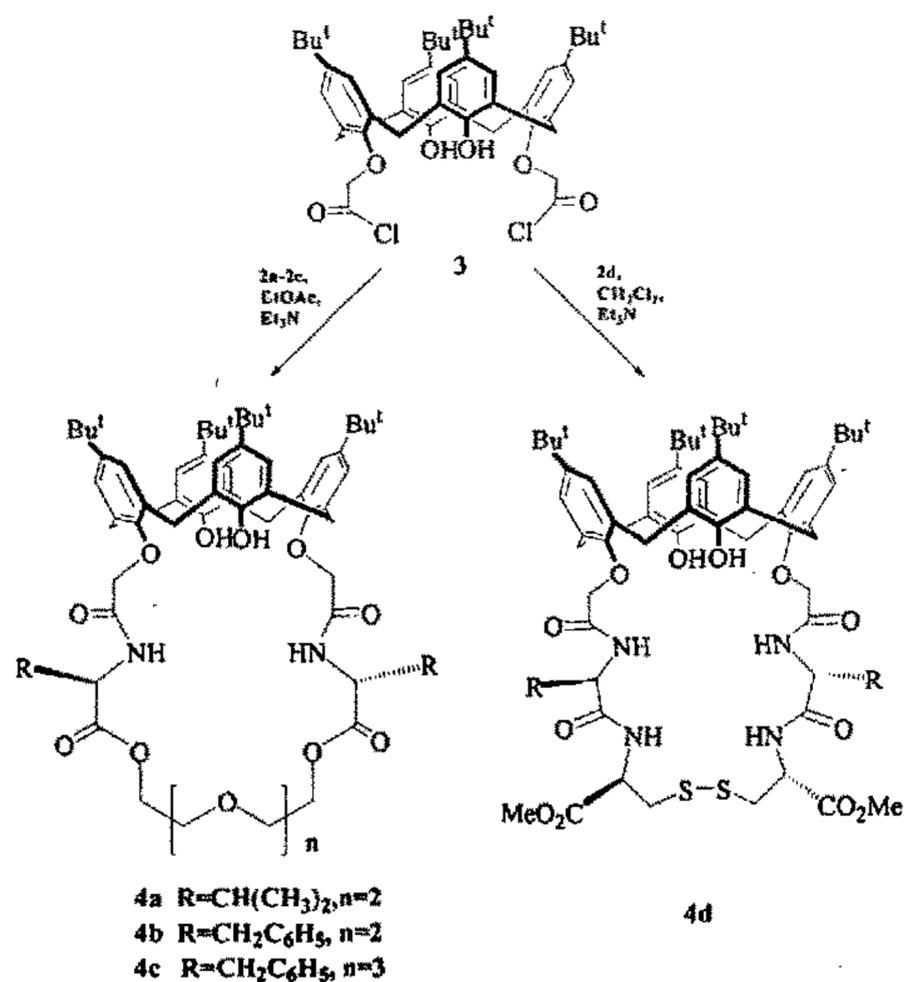


Scheme 2.1 The synthesis of 2a-2d

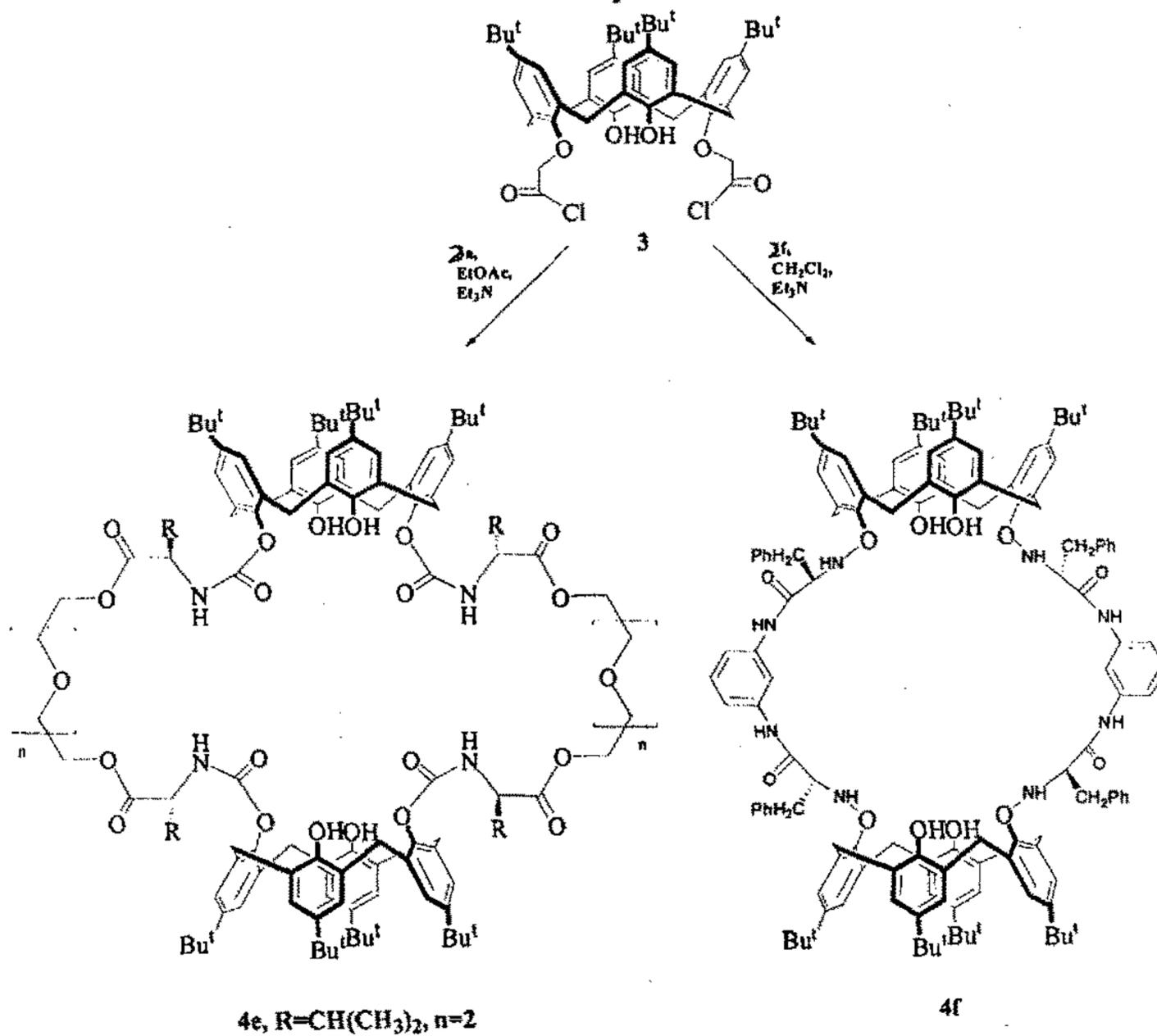


Scheme 2.2 The synthesis of 2f

杯[4]芳烃二酰氯 **3** 基本按照文献报道的方法进行合成<sup>[25]</sup>。如 Scheme 2.3 与 scheme 2.4 所示，将杯芳烃二酰氯 **3** 溶于少量二氯甲烷，缓慢滴入装有电磁搅拌，冰浴，三乙胺存在下的链状二胺（铵）**2a~f** 乙酸乙酯或二氯甲烷溶液中，滴加完毕后再室温反应 24 小时，停止反应。由于聚乙二醇同氨基酸是依靠酯键而结合的，所以在进行 **4a-4f** 产物分离提纯处理的时候应避免一般的酸洗碱洗，以防止酯键断裂，而应将反应后得到的混合物旋转蒸发至干，再用适量氯仿溶解后以一克左右硅胶负载，然后直接用柱层析进行分离提纯。而在处理 **4f** 反应生成混合物时，由于链状二胺 **2f** 的与杯芳烃成环的环张力太大，我们没有得到 1+1 的产物，聚合物非常复杂，还有许多未反应的原料，而且酰胺键在一般的酸碱条件下是稳定的，这种情况下在柱层析之前可以酸洗碱洗除去尽可能多的非产品物质。便化分离。



Scheme 2.3. The synthesis of 4a-4d



Scheme 2.4 The synthesis of 4e and 4f

化合物 4a-4e 在  $\text{CDCl}_3$  和  $\text{DMSO-d}^6$  中的核磁共振峰都比较尖锐，说明分子间的自聚集现象并不明显。对于化合物 4f，我们没有拿到它的 1+1 环合的产物，原因是芳香二胺使桥连链的张力过大，非常不利于发生 1+1 的环合反应。最后柱层析分离反应产物时，薄层色谱显示产物非常复杂，说明有各种聚合数的多聚物存在。4f 在  $\text{CDCl}_3$  中的核磁共振峰显示了很宽的信号，这表明 4f 中可能存在自聚集现象。在化合物 4a-4f 的  $^1\text{H NMR}$  谱图中，与杯芳烃相连的酰胺质子的共振峰的化学位移都出现在大于 9.12ppm 的位置，表明了它与杯[4]芳烃的酚羟基形成了分子内的氢键<sup>[26a]</sup>。另外从化合物 4a 和 4d 的二维核磁 (ROE 和 NOE) 图谱中存在明显的酰胺氢同杯芳烃羟基的相互作用，也证明了他们之间的氢键作用。

由于杯芳烃衍生物的成膜特性非常的好，在减压蒸去柱层析之后的产品溶液时，去掉溶剂后的反应产物均匀的附在瓶壁上，呈现出玻璃般的光泽，显示了良好的成膜的性质。这些化合物很有潜力成为气相传感器的手性涂层。

### 2.3 杯芳烃衍生物初步构象分析

我们对这几个化合物初步的构象分析，主要是通过研究化合物 4a-4d 的  $^1\text{HNMR}$  和化合物 4a 的二维 NOE 图谱和化合物 4d 的二维 ROE 图谱得出的。Ms-FAB 表明，化合物 4a-4d，都是 1+1 环合的产物，而 4e-4f 则是 2+2 环合的产物。

六个杯芳烃衍生物的  $^1\text{HNMR}$  图谱显示，杯芳烃上缘的叔丁基质子的化学位移信号以两个积分相同的单峰的形式出现在 1ppm 左右。其次，由于与杯芳烃以酰胺键相连的 L-氨基酸使杯芳烃的下缘产生了手性环境，这使得连接芳环的四个亚甲基的核磁信号分成 4 个双峰，由原来的  $\text{H}_{\text{exo}}$  和  $\text{H}_{\text{endo}}$  两种氢再次发生分裂，出现在 2.8~4.8ppm 的范围内；同样，与杯环羟基连接的 4 个亚甲基质子显示为两组双重峰。另外，杯环上的 8 个芳香氢的核磁信号如果没有同其它芳香基团发生重合的话，则显示为出现在 7ppm 处的两组双重峰，这些同文献中报道的类似的采取杯式构象的手性杯芳烃的核磁信号是吻合的<sup>[26]</sup>，证明化合物 4a-4d 的确采取了杯式 (cone) 的构象。

化合物 4a 在氯仿中的构象主要是通过二维核磁 NOE 推测，figure 2.1 是 4a 在氘代氯仿中的 NOESY 谱图。我们发现，在非质子化，低极性溶剂氯仿中，4a 的 NOE 相关非常的丰富，大多数相邻质子都可以观察到偶合效应，说明大环骨架  $\sigma$  键的旋转受到了限制，4a 在

氯仿中有比较稳定的构象。

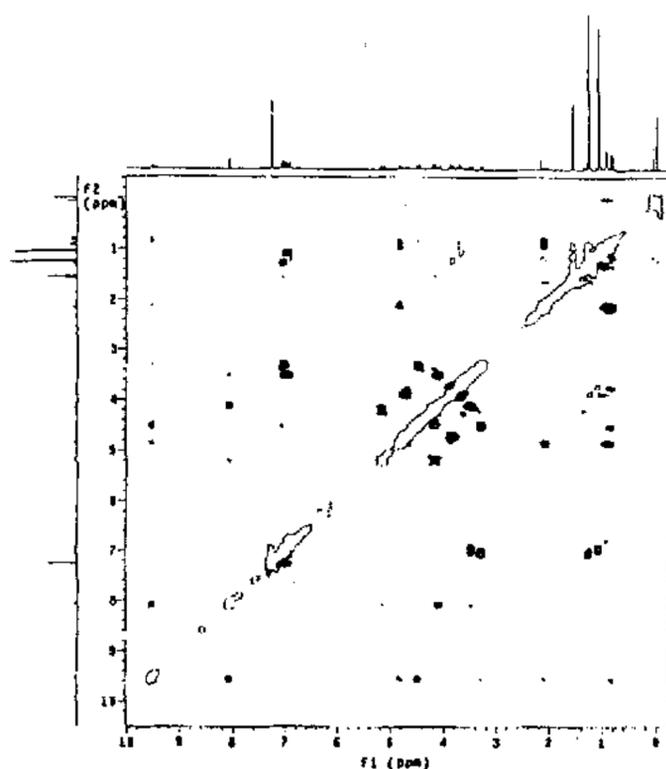


Figure 2.1 The 2DNOE Spectrum of 4a

在 4a 的  $^1\text{H}$ NMR 谱图上，芳环桥连亚甲基质子分成的四个双峰，分别位于 4.22, 4.10, 3.51, 3.33ppm，与芳环羟基连接的四个亚甲基质子分成两个双峰，位于 5.24 和 4.49ppm。我们从 4a 二维 NOE 谱图上观察到，酰胺氮氢同杯环上的羟基氢，两个缬氨酸的  $\alpha$  碳氢，两个与杯环羟基相连的亚甲基质子 ( $\delta$ 4.99) 存在比较强烈的 NOE 信号；羟基氢除了与酰胺氮氢，还同两个杯环桥连亚甲基质子 ( $\delta$ 4.10) 存在相关。八个芳氢则同杯芳烃上缘的叔丁基，四个杯环桥连亚甲基质子 ( $\delta$ 3.51,  $\delta$ 3.33) 有强烈的 NOE 信号。缬氨酸  $\alpha$  质子同  $\beta$  质子以及六个甲基氢有明显的相关。两个与杯环羟基连接的亚甲基质子 ( $\delta$ 4.49) 同两个杯环桥连亚甲基质子 ( $\delta$ 3.33) 有强烈的 NOE 信号。同时另外两个与杯环羟基连接的亚甲基质子 ( $\delta$ 5.24) 同另两个杯环桥连亚甲基质子 ( $\delta$ 4.22) 有强烈的 NOE 相关。从这里可以看出，各自相关 8 个亚甲基质子，总是处于同类低场的与低场相关，高场的与高场相关。位于 5.24 和 4.49ppm 的芳环羟基连接的四个亚甲基质子分别相关于 4.22ppm 和 3.33ppm 处的亚甲基质子，而 4.49ppm 处的质子同时与酰胺氮氢相关，明显的 4.49ppm 质子处于环屏蔽区，因此处于高场；相反的 4.49ppm 处的质子处于环外，受到的屏蔽效应稍弱，位于相对的低场。冠醚链上的亚乙基质子之间的相关并不是很丰富，说明这里的  $\sigma$  键的旋转是很自由的，而且此处的环腔很舒展，存在一个比较大的空腔。缬氨酸  $\beta$  质子同甲基质子也存在着明显的 NOE 信号。最后，杯环下缘的叔丁基仅仅同杯环芳氢存在 NOE 相关。这也从另外一个角

度说明 4a 采取的是杯式构象。Figure 2.2 是根据 4a 一维和二维核磁显示的构象信息得出的 4a 在氯仿中的构象示意图：其中用单箭头相连的表示两个质子间有 NOE 相关。所有相邻碳上质子的 NOE 相关都略去不表。

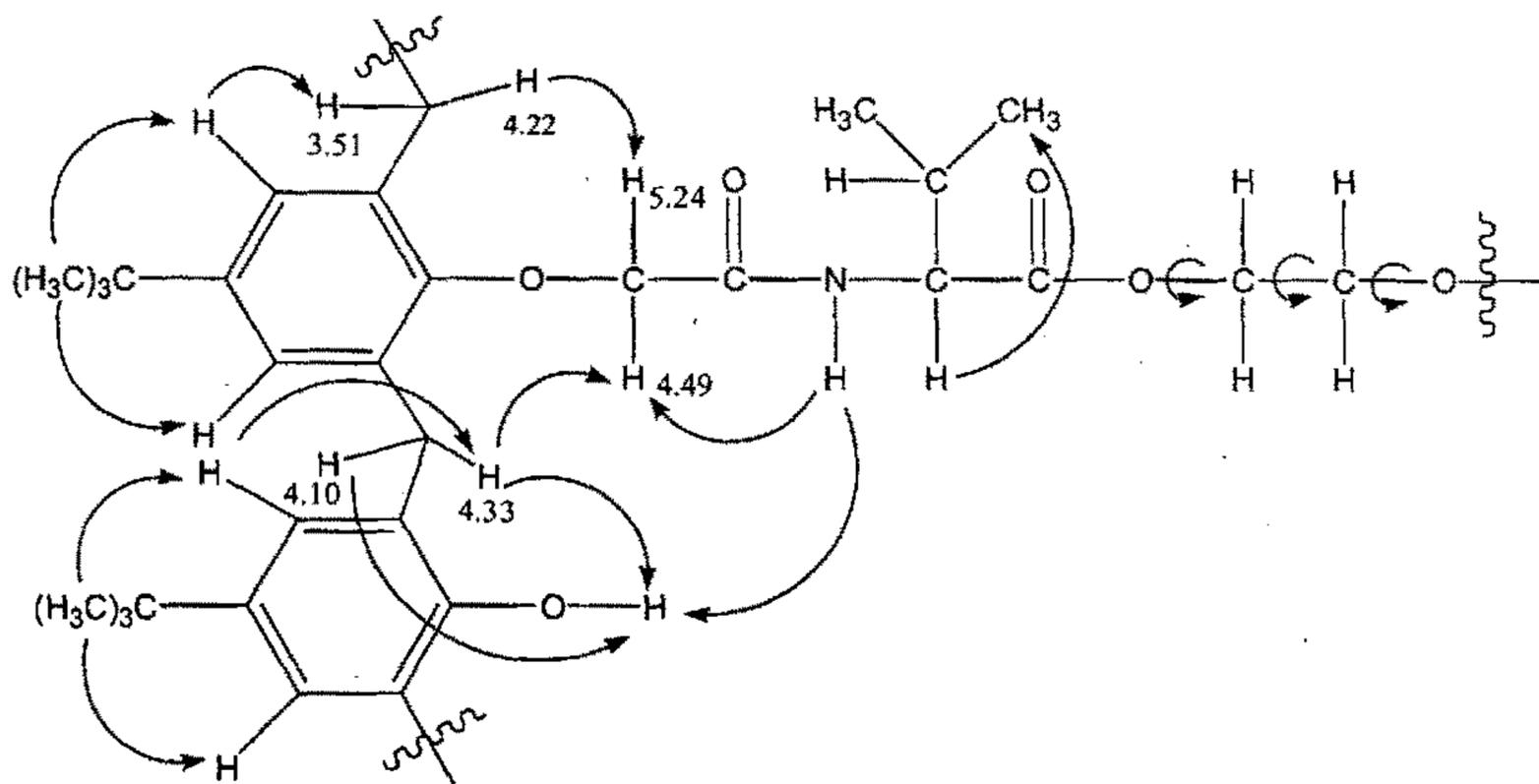


Figure 2.2 Relative Positions of Atoms in 4a in  $\text{CDCl}_3$

从 figure 2.2 我们可以发现 4a 在低极性的氯仿溶液中具有稳定的构象，值得一提的是，酰胺氮氢是指向环内的，因为除了脯氨酸外，大多数情况下酰胺键都是以反式存在，那么，4a 酰胺羰基应该是指向环外；另外，良好的相关质子的分配显示 4a 具有  $C_2$  对称的构象。化合物 4b, 4c 在骨架结构上与 4a 类似，并且从一维核磁上得到的信息说明它们都采取了类似的构象。

Figure 2.3 是化合物 4d 的二维 ROE 谱图。上面同样显示了比较丰富的 ROE 相关。与推测构象联系的 NOE 信号，都与 4a 类似，说明 4d 也采取了类似的构象。

Figure 2.4 是 4d 在氯仿中的构象示意图，表达与 figure 2.2 相同，值得注意的是保护胱氨酸羧基的酯甲基并没有同其它任何质子发生关联，显然这个酯基基团是指向环外的。与杯环羟基连接的亚甲基的四个质子同样受到杯环和手性衍生环产生的不同的环境的而受到不同的屏蔽效应，分成了两个二重峰，它们各自的指向是固定的；我们可以从 4a 和 4d 的二维谱图上观察到，其中两个质子与苯丙氨酸酰胺氮氢以及两个芳香桥连亚甲基质子相关，

这表明这些质子应该都是指向环内的；而剩下的两个质子则仅仅与另外两个不同于前面提到的杯芳桥连亚甲基质子相关。

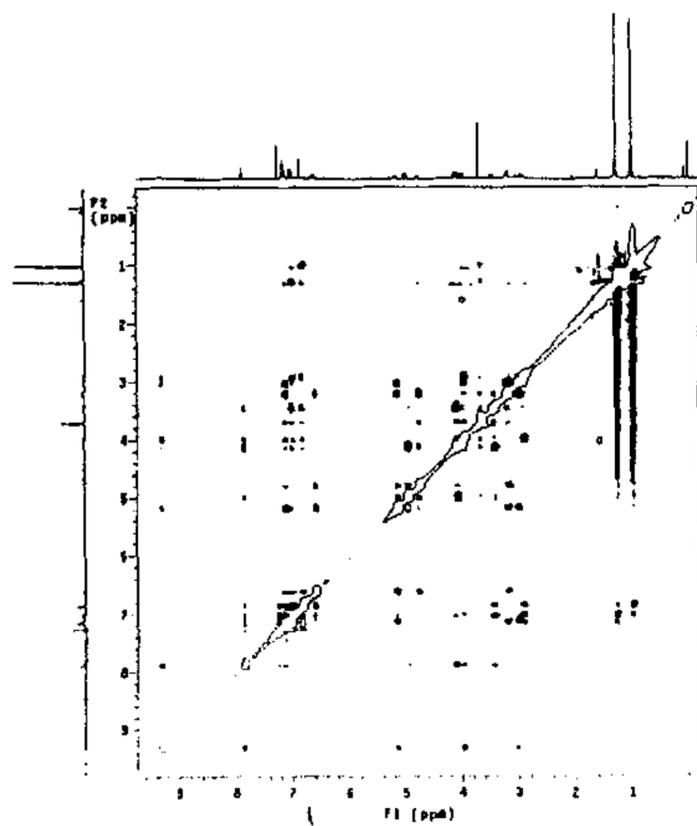


Figure 2.3 The 2DROE of 4d

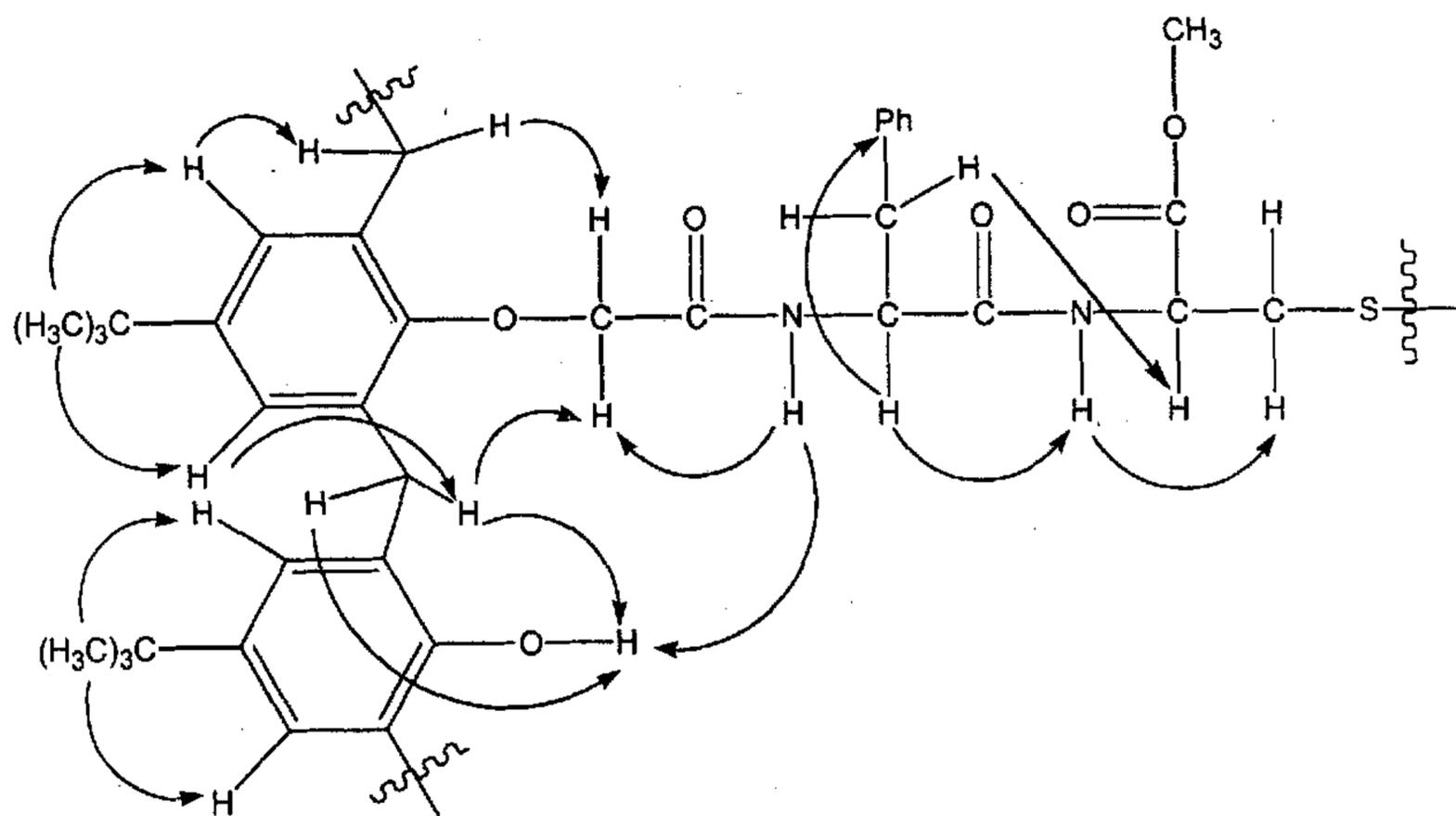


Figure 2.4 Relative Positions of Atoms in 4d in  $\text{CDCl}_3$

以上的分析说明这些杯芳烃衍生物在较低极性溶剂中存在单一的结构，杯芳烃采取的是杯式（cone）构象，衍生环提供了一个比较稳定的手性空腔。整个体系有多个识别作用位点，这就为我们研究这类化合物的分子识别能力提供了可能。

## 2.4 杯芳烃衍生物作为气相传感器涂层的脂肪胺和脂肪醇异构体识别研究

### 2.4.1 压电晶体传感器简介

1880年，法国科学家 Pierre & Jacques Curies 发现了压电现象，即当有压力作用在石英晶体表面时，发生形变的表面上会产生一定的电势。1881年末，他们又证实了 Lippmann 所预言的反压电现象，将一个外加电压作用在石英晶体的表面，即可测量到在晶体表面发生的机械形变。所谓压电效应（Piezoelectric Effect）是指某些电介质在机械应力的作用下，产生形变，极化状态发生变化，致使介质表面带电，其表面电荷密度与应力成正比，称为正压电效应；反之，施加外电场，介质内部发生机械形变，应变程度与电场强度成正比，称为反压电效应，正、反压电效应统称为压电效应，被广泛地应用在工程技术、声学、无线电技术和通讯等多个领域之中。

事实上除了石英以外还有很多物质也具有压电效应，如碧硒、酒石酸钾钠、罗息岩、陶瓷以及一些天然或合成的聚合物。具有压电性质的晶体没有对称中心，并具有各向异性，在不同的晶轴上施加电或机械压力所产生的机电性质也会有所不同。晶体在某一方向上受压，晶格发生形变，引起正负电荷的重心分离，在分子中产生偶极矩，晶体表面就会产生电荷，如果在晶体的表面加上一个外加电极，就形成了一个外部电流感应电路。当压力作用于晶体时，外部电路中会有电流产生，而释放压力时将产生一个反方向的瞬间电流，利用这种反向电流效应，变换为一个电压差，在晶格内部产生机械谐振，当这种机械振动的频率与晶体自身的谐振频率一致时，就会产生稳定的谐振，在此频率下，晶体对外界存在的电压表现出低阻抗。

石英晶体因其在机械、电气、化学和温度等方面的优良性能，成为压电传感器的主要材料。最常见的压电晶体成型元件如 Figure 2.5 所示，在晶片两面的中心镀上某种金属（如金、银、镍等）作为电极，在晶体两面的边缘部分分别引出一条导线，再与相应的电路元

件相连。

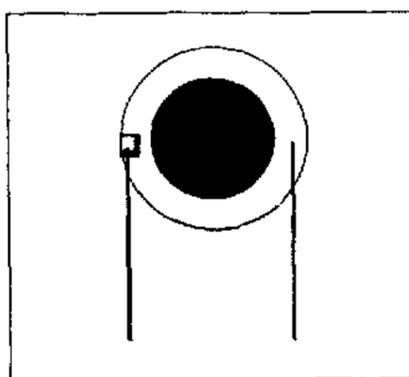


Figure 2.5 Structure of Common Piezoelectric Quartz Crystal Resonator.

实验表明，当一定质量作用于晶体表面时，晶体频率会降低。在实际应用中，人们可以利用这种效应对晶体频率进行调整，以达到一个理想的数值。德国物理学家 Sauerbrey<sup>[27]</sup> 根据这一性质导出了晶体频率变化与表面所沉积材料的质量的关系：

$$\Delta F = -2.3 \times 10^6 F^2 (\Delta M_s / A) \quad (2.1)$$

式中， $\Delta F$  为晶体频率的变化值 (Hz)， $F$  是石英晶体本身的频率 (MHz)， $A$  是晶体表面被沉积物所覆盖的面积 ( $\text{cm}^2$ )， $\Delta M_s$  是沉积物质的质量 (g)。

压电学在工程技术、声学、无线电、通讯等多个领域内都有着广泛的应用，而将压电晶体应用于化学，特别是分析化学，则主要归功于 King 在 60 年代所做的一系列开创性的工作<sup>[28]</sup>。他将涂有不同物质的压电晶体制成气相色谱的检测器，具有良好的灵敏度和选择性，可以对一些气体进行检测，特别是对空气中所含的某些有害气体如  $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$  等，使得压电技术在化学领域中得到了实际的应用。随后，Guilbault 等人也在压电的实际应用上进行了大量的工作<sup>[29]</sup>。

对于气相检测法来说，准确地测量压电气相传感器上的质量变化至关重要，因此传感器上涂层物质的选择非常关键。具有优良性质的涂层物质，不但能够在一定条件下吸附和解吸气态被分析物，而且还要具备良好的灵敏度、选择性和可逆性等条件。目前，除了气相色谱固定相以外，许多物质也都被应用发展为气相传感器的涂层物质，如主体化合物分子<sup>[30]</sup>、单层或双层自组装膜<sup>[31]</sup>、等离子沉积有机膜<sup>[32]</sup>及树枝状大分子<sup>[33]</sup>等。应用上述的这些涂层物质，可以对大多数无机气体（如  $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_3$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{H}_2\text{S}$  等）及许多有机蒸

汽（如胺、醇、酸、酯、有机磷、芳香化合物等）进行分析。

## 2.4.2 实验操作及仪器

本文我们选择了化合物 4a, 4b, 4c 和 4d, 因它们有多个配位点, 故更有可能提高识别的选择性。将其作为压电传感器涂层, 以单一压电晶体对系列有机胺和有机醇蒸气的吸附行为进行对比研究, 说明了在气相下杯芳烃空腔, 衍生环性质及大小和脂肪醇胺的疏水链长短以及尺寸等空间因素对吸附的影响。

涂膜之前, 石英晶体在超声波清洗器中振荡 1 分钟, 用无水乙醇和二次蒸馏水依次冲洗数次; 三种杯芳烃衍生物溶解在处理过的氯仿中, 配成 1mg/mL 的溶液; 用微量注射器取几微升滴在晶体电极中心, 溶液均匀扩散至整个电极表面, 待溶液挥发完全, 测定涂层引起的频移值, 频移值控制在  $8000 \pm 200\text{Hz}$ , 注意使涂层厚度尽量一致。

分析物有正丙胺, 正丁胺, 异丁胺, 叔丁胺, 二乙胺, 正己胺, 环己胺, 正丙醇, 异丙醇, 正丁醇, 正戊醇, 异戊醇, 叔戊醇, 环戊醇, 均为分析纯或化学纯试剂, 使用前未进一步纯化。

9.31MHz 的石英晶体 (AT-切) 双面镀银, 晶体直径 12 毫米, 电极直径 6 毫米 (北京晨晶电子有限公司), 自制的检测装置如 figure2.6 所示。涂杯芳烃衍生物的压电石英晶体置于自制的测定池中, 测定池置于循环恒温水浴中, 温度维持在  $25^\circ\text{C}$ 。测定池由一个 500 毫升的四口瓶组成 (有效测定池容积为 640 毫升), 中间口放置传感器石英晶片, 用同轴屏蔽线连在振荡器上。四口瓶两侧口用于导入氮气, 氮气在进入测定池前进行纯化, 并导入恒温水浴进行热交换, 使得氮气温度的与测定池的一致。四口瓶的第四口用于注射分析样品。数据采集系统由本实验室自行设计, 采集频率信号输入到计算机。频率信号每隔 10 秒钟记录一次。

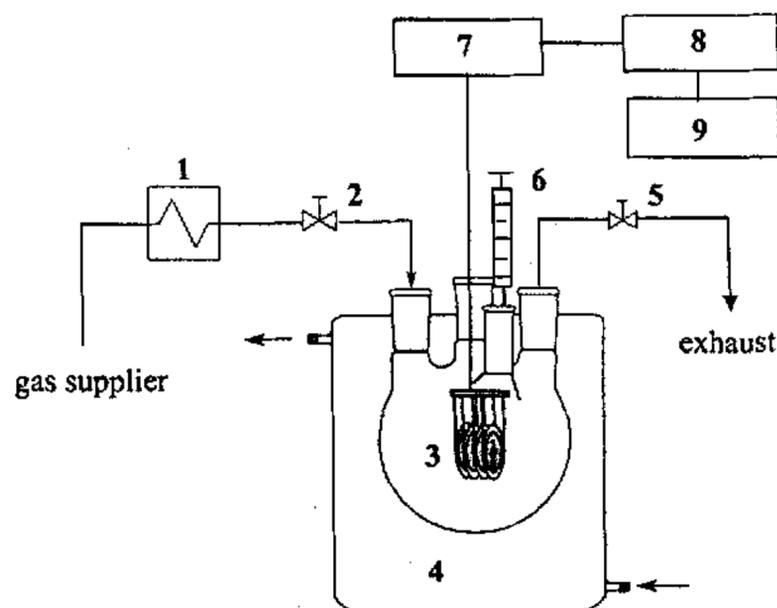


图 2.6 石英晶体微天平的实验设备：1，热交换器；2，进气阀；3，石英晶体微天平；4，自动恒温器；5，出气阀；6，微量注射器；7，振荡器；8，频率测试器；9，计算机。

Figure 2.6 Experimental set-up for QCM sensors. 1: Heat exchange; 2: inlet valve; 3: QCM; 4: thermostat; 5: outlet; 6: micro-syringe; 7: oscillator; 8: frequency counter; 9: computer.

### 2.4.3 测量方法

相同摩尔浓度 ( $2.56 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ ) 的有机溶剂通过微量注射器注入封闭的测定池，同时开始记录频率变化。有机溶剂在测定池中挥发为蒸气，并在压电石英晶体的电极表面吸附，产生频率变化。频率的响应值 ( $\Delta F$ ) 为蒸气暴露时的稳定态平衡频率与暴露前初始频率之差。每一次蒸气暴露后，用纯化氮气通入测定池 (流速为  $150 \text{ mL/min}$ )，吹去残余的有机蒸气，频率值恢复到起始频率。关闭载气同时封闭测定池开始下一个样品的测定。Figure 2.7 显示了化合物 4d 对某些脂肪醇和脂肪胺的原始响应信号图。

从图中我们可以看出，所有正构胺在相应蒸气之后都很难恢复到基频，但从频率的走势来看已经没有降低的可能，测试时可以继续在这个涂层上进行对其它异构体的蒸气相应。取的频移值异注入蒸气前的频率做为基频。

如果为了减少误差，我们还可以采取正构胺最后注入测试的办法避免因为难以恢复基频导致测试其它异构体时带来的误差。

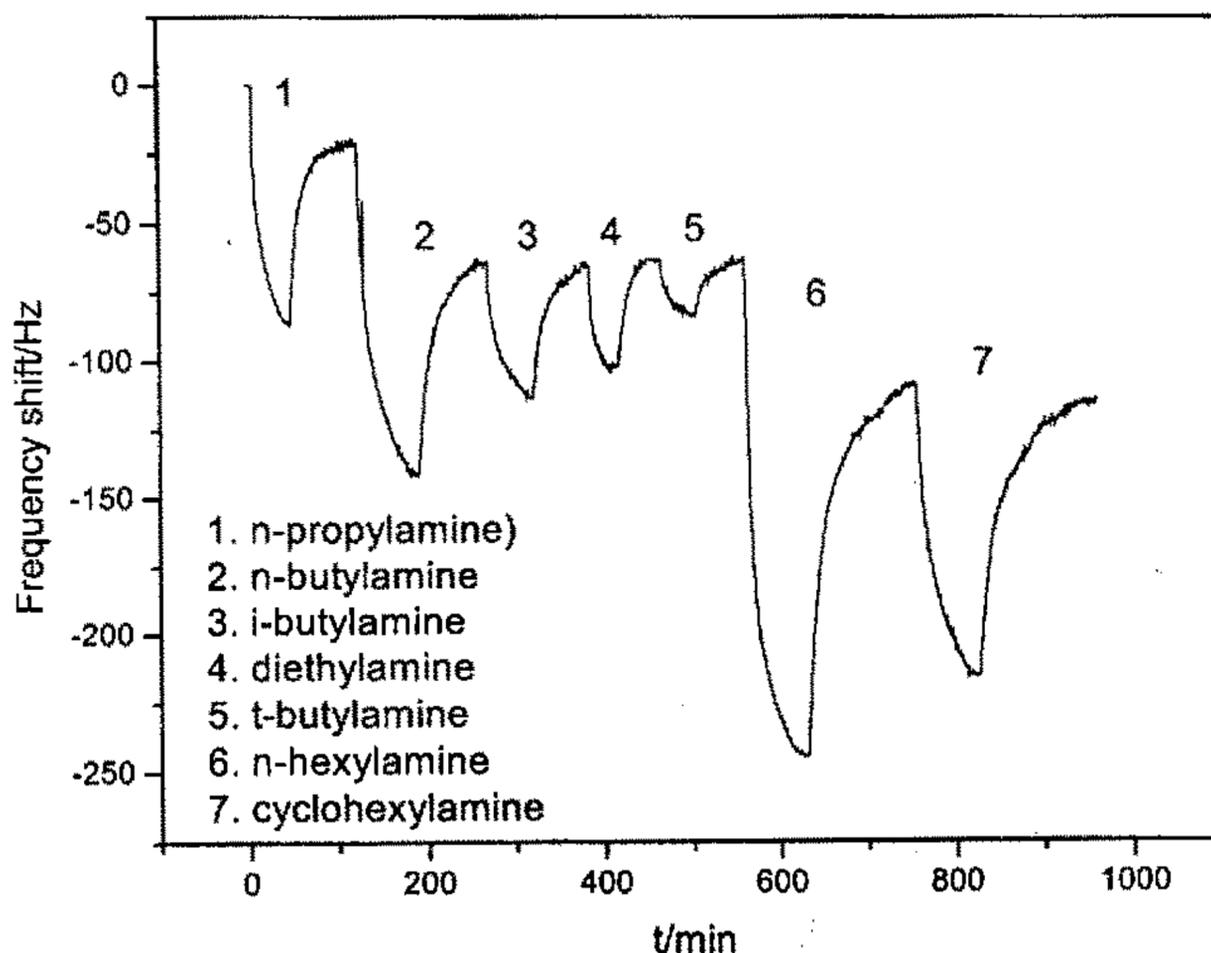


图 2.7 化合物 4d 作为涂层的压电传感器对相同摩尔浓度的系列有机胺的蒸气的响应

fig.2.7. The responses of compound 4d-coated QCM sensor exposure to the same molarity series amine

## 2.5 压电测试的结果与讨论

### 2.5.1 分析物结构与响应值的关系

图 3 是化合物 4d 为涂层的 QCM 对有机胺蒸气的压电响应信号。从图中可以看到，随着有机胺分子量的增大，相应信号增大，如：正己胺 > 正丁胺 > 正丙胺。这与压电传感器是质量敏感传感器相符，若换算成吸附的摩尔数也是正己胺 > 正丁胺 > 正丙胺，暗示了范德华力在气相分子识别中起一定作用。直链胺和直链醇利于氢键作用和疏水作用同时存在，亲水端与涂层化合物的极性环境产生氢键作用，亲脂链端进入杯芳烃疏水空腔。同时由于分析物的憎水链长增加，可以深入到空腔使疏水作用更强烈，也因为这个原因，正构胺在三种涂层压电传感器上吸附的可逆性较差，而对于有支链的胺，如异丁胺、叔丁胺、二乙

胺, 吸附则具有较好的可逆性。这与 Dickert 等<sup>[34]</sup>曾报道的结果一致, 杯芳烃进行分子识别主要是由于主客体的包容性质。三种杯芳烃衍生物对有机醇蒸气的响应与对有机胺蒸气的响应一致。

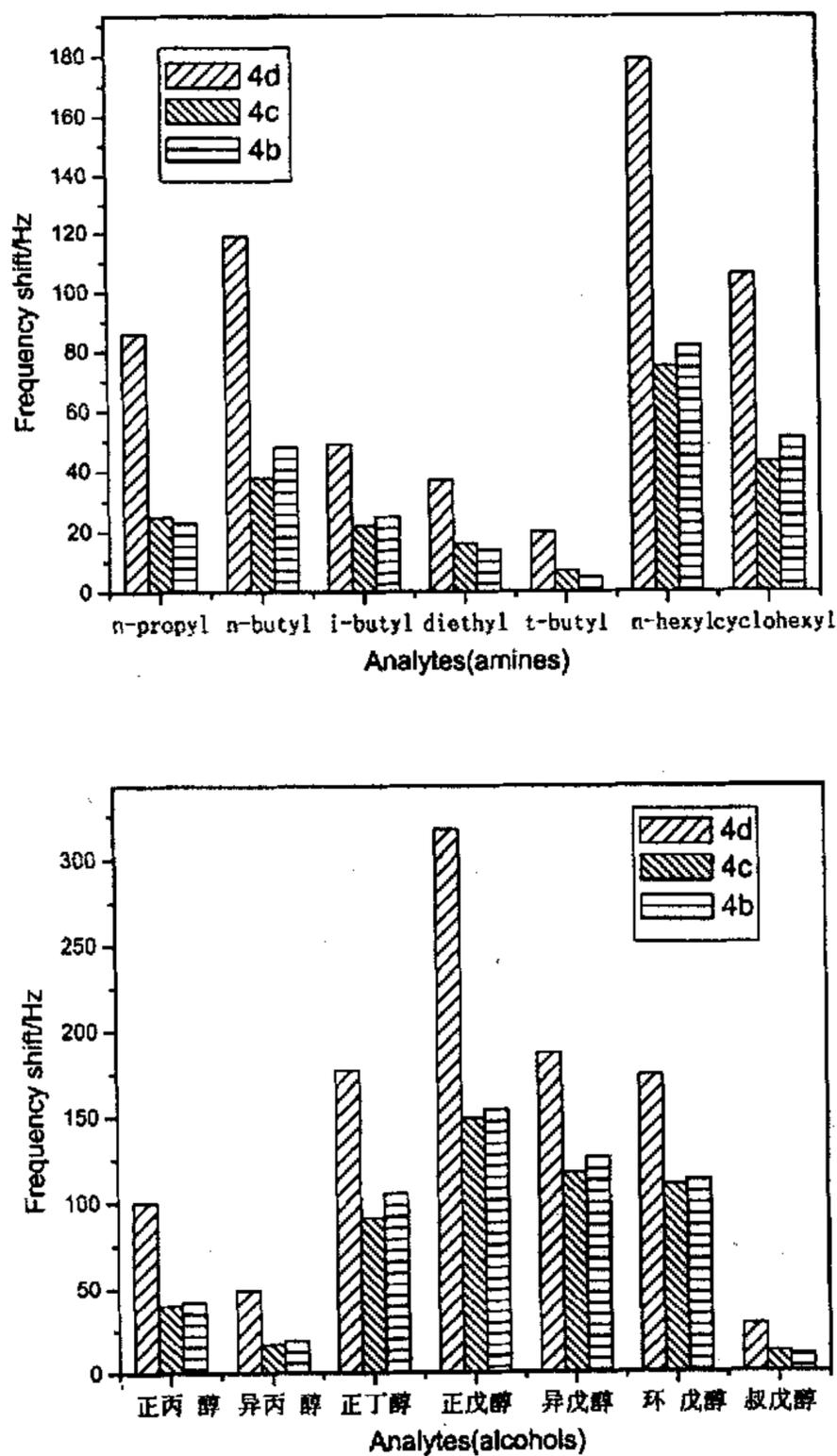


图 2.8. 化合物 4d、4b、4c 涂层压电传感器对有机胺和有机醇异构体的响应值比较

Figure 2.8. The bar graph comparison of the responses of organic amines and alcohol on 4d, 4b, 4c-coated

QCM sensors

### 2.5.2 分析物同分异构体与响应值的关系

从两个图中还可以看出，对于胺和醇的同分异构体，即具有不同形状的客体分子，三种涂层物质的压电传感器的响应有很大区别：正丁胺 > 异丁胺 > 二乙胺 > 叔丁胺；正己胺 > 环己胺；正戊醇 > 异戊醇 > 环戊醇 > 叔戊醇。正丁胺和正戊醇在三种涂层上吸附产生的频移值远大于它们的同分异构体，因为线性的烷基链不存在位阻效应，有较好的柔韧性，疏水端可以容易的进入到涂层物质的杯芳烃疏水空腔内。同时分析物的亲水端与极性环境作用，由于链长的延长增加了与空腔内壁的接触面积，从而增强主客体之间的作用力。叔丁胺和叔戊醇在三种涂层上吸附的响应信号则要小得多，这不仅是由于气相中叔丁胺的极性比正丁胺大，不利于疏水作用力的产生，更是因为叔丁基的分子体积大，柔韧性低，不容易进入杯芳烃的锥形空腔；而且由于位阻效应，也不容易足够接近杯芳烃衍生物衍生环含氮和氧的极性环境产生氢键作用；同时由于分子体积大，涂层单位面积上接触到的分子就相对减少，这些原因都会导致响应信号的降低。异丁胺和二乙胺的结构和性质介于正丁胺和叔丁胺之间，响应信号的大小也介于两者之间，而二乙胺的响应信号又稍小于异丁胺，是由于虽然异丁基有支链，表面上好像位阻效应比乙基略大，而实际上二乙胺分子并不是直线型，并且异丁基比乙基的链长，所以响应信号要略大。异戊醇比环戊醇的响应信号略大，也是由于位阻效应，使得环戊醇分子与涂层的接触要略差一些。

### 2.5.3 传感器涂层结构与响应值的关系

分别以 4d, 4b, 4c 为涂层的压电传感器中，系列胺和系列醇在 4d 涂层上吸附产生的频移值明显大于另外两种涂层，如 figure 2.8 所示。根据软硬酸碱理论<sup>[35]</sup>，原因可能是因为化合物 4d 的杯芳烃衍生环中含有胱氨酸，胱氨酸上有类似硫醚的二硫键，硫原子与压电石英晶片上的银电极表面强烈作用，使得在涂膜过程中，杯[4]芳烃的锥形疏水空腔朝上的趋势较之另两种涂层化合物要大的多，这样在氨和醇的烷基链进入空腔时，衍生环的位阻效应相应就小得多，分析物可以有更多的结合位点，也再次说明三种杯芳烃衍生物在进行分子识别时，空腔疏水作用起着重要作用。

为了进一步说明杯芳烃衍生环大小和构成对分子吸附的影响，引入一个新的数量值

“区分系数”为：正构胺/醇的响应频移值与其同分异构体的响应频移值的比值。分析物测定区分系数的结果如 table 2.1 所示。正丁胺与其三个异构体的区分系数，化合物 4b 与化合物 4c 相比，比值都较大，说明在区分同分异构体时，4b 涂层的区分效果要好于 4c 涂层，这可能是由于化合物 4b 的衍生环比 4c 的衍生环少一个乙二醇单元，使得支链胺更不容易接触到杯芳烃的疏水空腔。而对于异构醇来说，除了正戊醇/叔戊醇的区分系数在两种涂层上区别较大外，其余的比值相差得不是很明显，这可能是由于含羟基的醇的柔韧性较之含氨基的有机胺客体分子要好，使得位阻效应的影响相对减小。对于正己胺/环己胺，正戊醇/环戊醇的区分系数对涂层 4c 和 4b 都相近，可以认为环己胺和环戊醇的分子都较大，杯芳烃衍生环大小的微小差别对它们的影响也很小。对于化合物 4d，由于衍生环上带有两个甲酯基团，提供的极性环境及产生的位阻效应要强于化合物 4b 和 4c，对空腔的疏水环境有减弱作用，从而使得正丁胺/叔丁胺比值在三种涂层化合物中并不是最大。

区分系数 ( $\Delta F_i/\Delta F_j$ )	4d	4c	4b	5
正丁胺/叔丁胺	5.95	5.43	9.60	2.58
正丁胺/异丁胺	2.43	1.73	1.92	4.43
正丁胺/二乙胺	3.22	2.38	3.43	2.58
正己胺/环己胺	1.69	1.74	1.61	
正丙醇/异丙醇	2.04	2.35	2.21	
正戊醇/叔戊醇	11.32	12.42	15.40	
正戊醇/异戊醇	1.70	1.27	1.22	
正戊醇/环戊醇	1.82	1.35	1.36	

表 2.1 三种涂层的压电化学传感器对异构体的区分的比较

table 2.1. The comparison of the differentiate coefficients for isomers

## 2.5.4 小结

本文用压电化学传感器作为检测手段，以三中含氨基酸的环状取代杯[4]芳烃衍生物作为敏感涂层，测定了有机胺和有机醇蒸气。结果表明三种杯芳烃衍生物涂层在进行分子识别时，氢键作用和杯芳烃空腔的疏水作用起主要作用，同时客体分子的分子构型不同产生的位阻效应也较明显，杯芳烃衍生环的大小及构成也对分子吸附有预期的影响，这些都对以后超分子主体分子构型的设计提供了一定的信息。这些基础工作为设计高选择性高灵敏度的主体分子作了准备。

## 2.6 杯芳烃衍生物在液相中同丁胺异构体的络合识别行为研究

### 2.6.1 实验仪器与方法

为了从定量的角度衡量几个主体化合物同丁胺异构体的络合强度，我们在液相中进行了尝试。我们用紫外光谱滴定的方法研究了主体化合物在乙腈环境中与丁胺异构体的络合情况。采用分光光度滴定法，所用的仪器是岛津 UV-2401PC 紫外-可见分光光度计，仪器附有恒温夹套，用 10mm 石英比色皿在 ( $25^{\circ}\text{C} \pm 0.1$ ) 下测定，吸光度误差不超过 0.002。控制主体化合物的浓度在  $10^{-5}\text{M}$ ，改变脂肪胺客体浓度，在  $1 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-3}\text{M}$  范围内进行实验（即控制主客体浓度比为 1 : 100 ~ 1 : 500 之间）。

### 2.6.2 结果与讨论

所有主体化合物的紫外光谱图显示有两个吸收峰，位于 200nm 和 260nm 附近，分别对应于杯芳烃苯酚基团 K 带 ( $n \sim \pi^*$  跃迁) 和 B 带 ( $\pi \sim \pi^*$  跃迁)。我们保持主体浓度不变，成倍增加客体的浓度，会发现主体化合物在 200nm 处的吸光度的最大吸收呈有规律的增加，而且明显的发生了红移，如 figure2.9 所示。

200nm 处的特征吸收峰，是杯芳烃苯酚基团电子  $n \sim \pi^*$  跃迁 (K 带)，这是因为羟基的质子转移到了脂肪胺的氮上，剩下的羟基  $\text{O}^-$  具有更多的 n 电子参与 p— $\pi$  共轭，所以  $\lambda_{\text{max}}$  红移，并且主体化合物通过杯芳烃羟基基团同脂肪胺氨基发生了配位络合作用，产生的配合物使  $\lambda_{\text{max}}$  的吸光度呈增大的趋势。这点从核磁谱图上也可以得到证明。在等摩尔量脂肪

胺存在下，主体化合物 4b 和 4d 的  $^1\text{H}$ NMR 谱图同它们独自的不存在客体的谱图比较，只有羟基氢的化学位移向低场发生了微小的移动，位移值大约是 0.05ppm，而其他的质子，包括客体脂肪胺的甲基亚甲基都保持原来的化学位移值，几乎没有发生变化。而在氘代乙

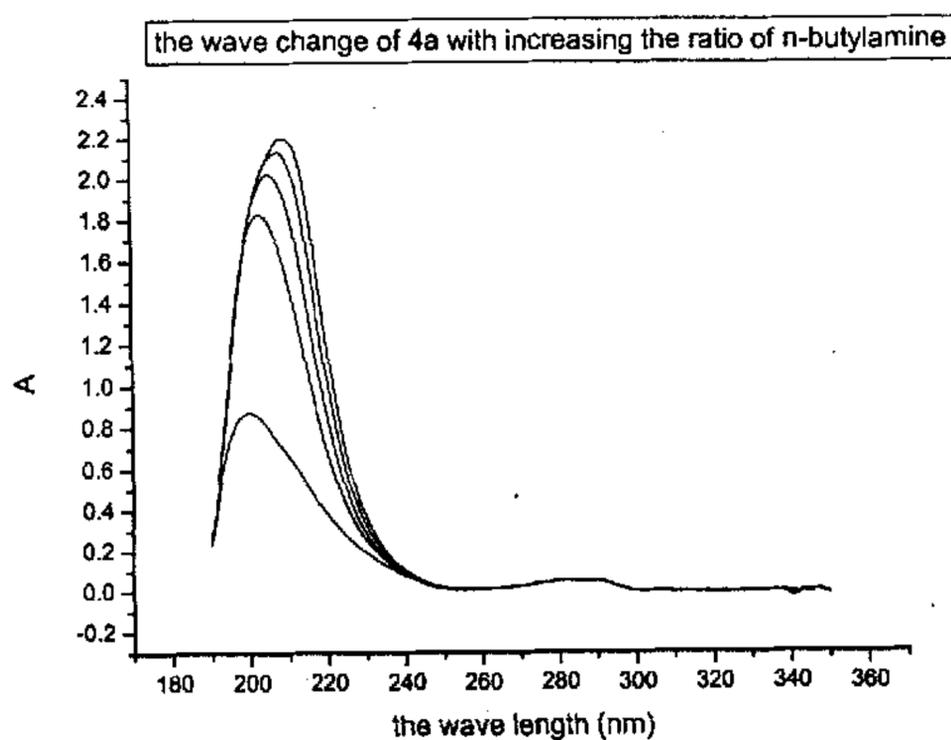


figure2.9 化合物 4a 在不同浓度正丁胺存在下紫外光谱图

腈中，自由主体 4a 的  $^1\text{H}$ NMR 谱图同等摩尔叔丁胺存在下的  $^1\text{H}$ NMR 谱图比较，几乎没有任何变化：这似乎说明，脂肪胺和主体化合物发生络合的形式，没有采取脂肪胺氨基基团通过杯芳烃的杯环疏水空腔，然后同羟基发生作用这种杯芳烃包结络合脂肪胺客体离子的典型方式<sup>[6][36]</sup>，而是直接从衍生环的侧面直接同羟基发生了络合。

### 2.6.3 紫外可见光谱数据的处理

杯芳烃衍生物在 200nm 处有极大吸收，本章通过此吸收峰随客体脂肪胺浓度的变化而改变而计算得到杯芳烃衍生物-脂肪胺配合物的稳定常数。实验过程中用乙腈作为基线，并始终以乙腈作为参比。因为  $\lambda_{\text{max}}$  发生红移，吸光度取自实时的  $\lambda_{\text{max}}$  峰值。脂肪胺类化合物和溶剂乙腈在 200nm 以上没有吸收。我们用 Hildebrand-Benesi 方法<sup>[37]</sup>对测得的光谱数据进行处理：

对于 1:1 络合反应，



式中 H、G 分别代表主体和客体，存在：

$$K = [HG]_e / [H]_e [G]_e \quad (2.3)$$

式中  $[H]_e$ 、 $[G]_e$ 、 $[HG]_e$  分别为溶液中主体、客体以及配合物的平衡浓度。如果以  $[H]_0$ 、 $[G]_0$  代表主体和客体的总浓度（即假定溶液中不存在络合反应），则存在如下关系：

$$[H]_e = [H]_0 - [HG]_e \quad (2.4)$$

$$[G]_e = [G]_0 - [HG]_e \quad (2.5)$$

如果溶液中客体的浓度远远大于主体浓度： $[G]_0 \gg [H]_0$ ，则络合平衡后存在  $[G]_0 \gg [HG]_e$ ，则式 2.5 可用式 2.7 代替：

$$[G]_e \approx [G]_0 \quad (2.6)$$

对于 1:1 络合，如果主体分子在某一波长无吸收，溶液中此波长的总吸光度可以用式 2.8 描述（式中略去比色皿的宽度，如果保留，处理结果一样）：

$$A = \epsilon_H [H]_e + \epsilon_{HG} [HG]_e \quad (2.7)$$

式中  $\epsilon_H$ 、 $\epsilon_{HG}$  分别代表主体和配合物的摩尔吸光系数。如果假定  $A_0$  为未加客体化合物时溶液的吸光度，并令  $\Delta\epsilon = \epsilon_H - \epsilon_{HG}$ ，则加入客体后，溶液吸光度的变化  $\Delta A$  存在：

$$\Delta A = A_0 - A = \epsilon_H [H]_0 - (\epsilon_H [H]_e + \epsilon_{HG} [HG]_e) = \Delta\epsilon [HG]_e \quad (2.8)$$

联合式 2.3、2.5、2.6 以及 2.8，可以得到式 2.9：

$$\frac{[H]_0 [G]_0}{\Delta A} = \frac{[G]_0}{\Delta\epsilon} + \frac{1}{K \Delta\epsilon} \quad (2.9)$$

从式 2.9 可以看出，如果测量时  $[G]_0 \gg [H]_0$ ，且溶液中产生了 1:1 络合物，那么  $[H]_0 [G]_0 / \Delta A \sim [G]_0$  将存在良好的线性关系，直线的斜率与截距的比值即为配合物的稳定常数  $K$ 。从上面的推求过程中可以看到，我们  $A$  值取自每次扫描不同配比溶液之后在约 200nm 处吸收的峰值，而不是固定在某一个波长，是近似合理的。原因有两点：其一，红移致使  $\lambda_{max}$  增大，导致  $\epsilon$  增大，据文献报道苯酚 k 带  $\lambda_{max}$  增加 1nm，摩尔吸光度  $\epsilon$  增加 100<sup>[38]</sup>，但由于我们测量时主体的浓度极稀，约  $10^{-5}$ ，红移 1nm 导致吸光度  $\Delta A$  变化仅为  $100 \times 10^{-5} = 0.001$ ，远小于形成配合物导致的  $\Delta A$  变化，可以忽略不计。其二，由式 2.8， $\Delta A = A_0 - A = \Delta\epsilon [HG]_e = (\epsilon_H - \epsilon_{HG}) [HG]_e$ ； $\epsilon$  增大，紫外吸收都来自苯酚  $n \sim \pi^*$  跃迁的主体和配合物的  $\epsilon_H$  和  $\epsilon_{HG}$  也是同时增大的，那么  $\Delta\epsilon$  可以作近似不变处理。

如果假设脂肪胺是从侧面与主体化合物衍生环发生络合,那么改变乙二醇链的聚合数增减衍生环的环腔大小,变化氨基酸侧链基团改变位阻屏蔽效应对识别的效果都应该有不同的意义,于是我们选择 1+1 环合的化合物 4a,4b,4c 和 4d 进行了络合常数的求取。我们采用主体与客体比值在 1:100 到 1:500 之间,所有的主体化合物与客体化合物配合的紫外光谱图取得的数据其  $[H]_0[G]_0/\Delta A \sim [G]_0$  都存在良好的线形关系,线性拟合后的 R 值都可以达到 0.99 以上,说明主体与客体发生了 1:1 的配合。见 figure2.10。

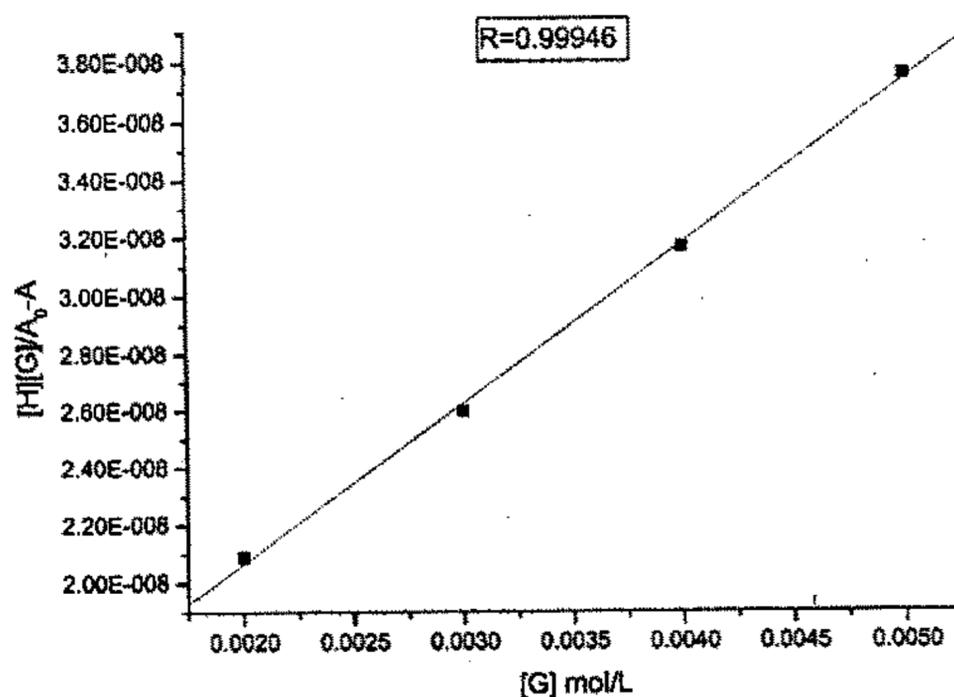


figure 2.10: 线形拟合法应用于杯芳烃衍生物 4a 与正丁胺体系求取稳定常数

我们可以从对应的线性图上得到主客体化合物的络合常数,直线的斜率与截距的比值即为配合物的络合常数值。我们将得到的化合物 4a—4d 同丁胺异构体的络合常数值总结在表 2.2 中。

K(M <sup>-1</sup> )	4c	4b	4a	4d
叔丁胺	1574	463	1106	796
异丁胺	788	330	411	872
正丁胺	858	95	586	662

表 2.2 化合物 4a—4d 与丁胺异构体在乙腈相中的络合常数值

从上表中我们可以看到，三个主体化合物同叔丁胺的络合常数均大于它们与正丁胺形成的配合物。这是因为叔丁胺的氨基的碱性大于正丁胺，在同苯酚羟基发生质子转移时，显然碱性越强，得质子的能力也越强。另外一个比较明显的规律是化合物 4a 与丁胺异构体的络合常数都比对应的化合物 4b 形成的配合物大，比较 4a 和 4b，他们的差别在于衍生环上的侧臂基团，4a 是异丙基，4b 是苄基，显然后者的空间位阻效应要大于前者。化合物 4c 与丁胺异构体的络合常数明显又大于 4a 和 4b，因为 4c 的衍生环空腔比 4a 和 4b 的多了一个乙二醇单元，使环腔增大，同时让氨基酸侧链基团对芳环羟基的屏蔽减弱。这也可以从另外一个角度佐证脂肪胺是从杯芳烃衍生物的侧面与酚羟基发生络合作用的。异丁胺与主体化合物的络合常数似乎看不到规律，这是因为异丁胺的碱性同正丁胺相差不大，仅稍微大一点，但是异丁胺的空间位阻又稍微的比正丁胺大一些，因此发生络合作用时，碱性和空间位阻效应是一对矛盾但是又能相互平衡的因素。导致了正丁胺与异丁胺的络合常数没有特定的规律。为了同 4a-4d 与气相中的丁胺异构体配合能力比较；我们将两个图谱表 2.2 中络合常数数值和 figure 2.8 中对丁胺异构体的响应信号同时作成了柱状图，(figure 2.11 and figure 2.12) 可以明显看到其中的差别。

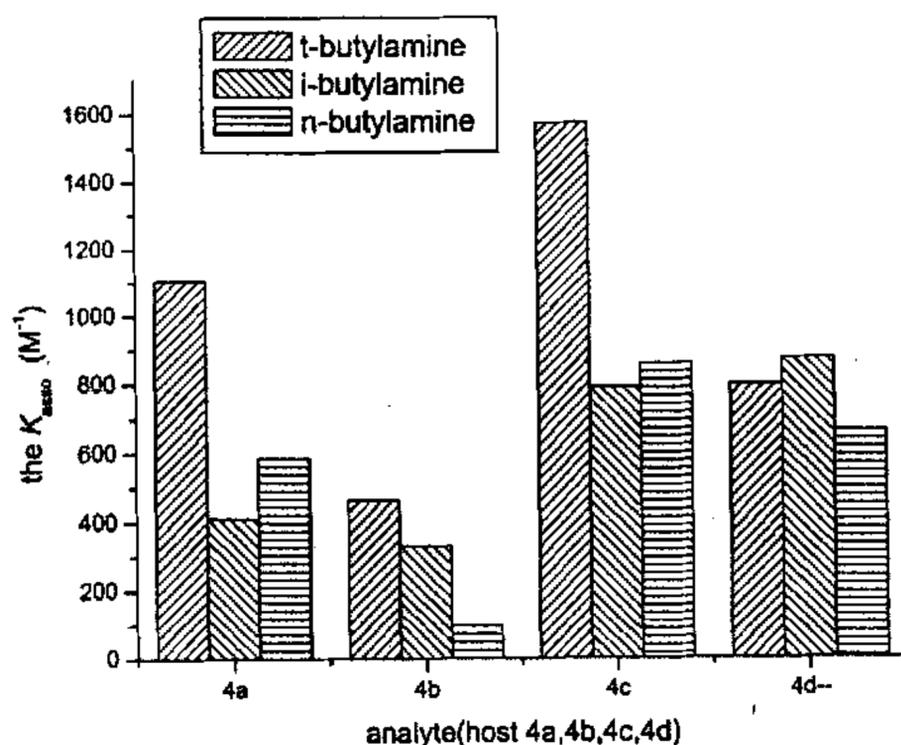


Figure 2.11 化合物 4a, 4b, 4c, 4d 在乙腈中对丁胺异构体的络合常数数值

## 2.7 本章结论

我们将含 L-氨基酸杯芳冠醚类化合物 4a-4d 作为压电石英晶体微天平的敏感涂层物

质，研究了它们对气相中的脂肪醇和脂肪胺的识别效果，发现作为表观衡量结合能力的响应频率变化值：分子量大的脂肪醇和脂肪胺要大于同类构型的脂肪醇和脂肪胺；对于同分异构体而言，直链型醇胺的响应信号要大于支链型醇胺的响应信号。分别说明疏水作用力和范德华力是化合物 4a-4d 与脂肪醇和脂肪胺络合的主要驱动力，包结模式估计是杯芳烃的内包结模式。

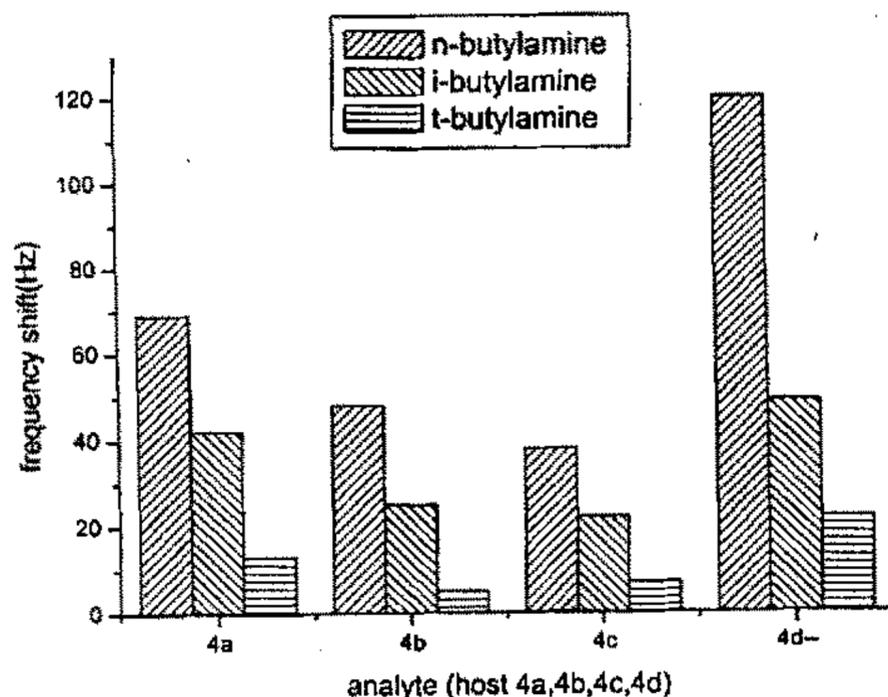


Figure 2.12 化合物 4a, 4b, 4c, 4d 对气相正丁胺, 异丁胺, 叔丁胺不同的响应值

而用紫外光谱滴定法得到的在乙腈溶液中化合物 4a-4d 与丁胺异构体的络合常数显示：4a-4d 同叔丁胺的络合平衡常数要大于正丁胺的络合平衡常数。<sup>1</sup>HNMR 谱图显示 4a-4d 没有同丁胺发生包结。这些事实说明在乙腈溶液中氢键是络合识别的主要驱动力。识别模式是胺直接从衍生环的正面与羟基发生质子交换然后络合。

在上述两种状态下位阻效应和衍生环腔大小都对识别效果产生一定的影响。

从得到的结果分析，可以为设计具有手性识别胺醇光学异构体的主客体分子提供有益的启示。

## 参考文献

- 1 Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3782
- 2 Coruzzi, M.; Andreetti, G. D.; Bocchi, V.; Pochini, A.; Ungaro, R. *J. Chem. Soc., Perkin trans. 2*, **1982**, 1133.
- 3 Andreetti, G. D.; Ungaro, R.; Pochi, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 1005.
- 4 Ninagawa, A.; Matsuda, N. *Macromol. Chem., Rapid Commun.*, **1982**, 3, 705.
- 5 Bauer, L. J.; Gutsche, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 6063.
- 6 Gutsche, C. D.; Iqbal, M.; Alam, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4314.
- 7 Shinkai, S.; Kawabata, H.; Matsuda, T.; Kawaguchi, H.; Manabe, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 1274.
- 8 Kubo, Y.; Maruyama, S.; Ohhara, N.; Nakamura, M.; Tokita, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1727.
- 9 Chawla, H.; Srinivas, M.; Meena, K. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 2709.
- 10 Zhang, L. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34(2), 235.
- 11 Timmerman, P.; Brinks, E. A.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 417
- 12 Aoyama, Y.; Tanaka, Y.; Toi, H.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 634.
- 13 Atwood, J. L.; Kontsantonis, G. A.; Raston, C. L. *Nature*, **1994**, 368, 229.
- 14 King, W. H.; *Environ. Sci. Technol.*, **1970**, 4, 1136.
- 15 King, W. H.; Corbett, L. W. *Anal. Chem.*, **1969**, 41, 580.
- 16 Guilbault, G. G. *Anal. Proc.*, **1982**, 19, 68.
- 17 Guilbault, G. G.; Hock, B.; Schmid, R. *Biosensors Bioelectron*, **1992**, 7, 411.
- 18 Gopel, W. *Sens. Actuators B*. **1995**, B9(24-25), 17.
- 19 Schierbaum, K. D.; Gopel, W. *Synth. Met.*, **1993**, 61(1-2), 37.
- 20 Dickert, F.L.; Baumler, U. P. A.; Zwissler, G. K. *Synth. Met.*, **1993**, 61(1-2), 47.
- 21 Falter, J.; Medina, R.; Schmidt, H. L. *Sens. Actuators B*. **1994**, B(18-19), 694.
- 22 Nelli, P.; Dalcanale, E.; Faglia, G. et al. *Sens. Actuators B*. **1993**, B(13-14), 302.
- 23 Hartmann, J. et al. *Sens. Actuators B*. **1996**, B(35-36), 154.
- 24 Schierbaum, K. D. et al. *Fresenius J. Anal. Chem.*, **1994**, 349, 371.
- 25 Collins, E. M.; Mckerverey, A.; Madigan, E.; Moran, M. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. **1991**, 3137.
- 26 (a) Hu, X. B.; Chan, A. S. C.; Han, X. X.; He, J. Q.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7115.(b)Hu, X. B.; He, J. Q.; Chan, A. S. C.; Han, X. X.; Cheng, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 2685. (c)Sansone, F.; Barbosa, S.; Casnati, A.; Fabbi, M.; Pochini, A.; Ugozzoli, F.; Ungaro, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 897. (d)Yuan, H. S.; Huang, Z. T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 429.
- 27 Sauerbrey, G. Z. *Phys.* **1959**, 155, 206.

- 28 (a) King, W. H. *Anal. Chem.* **1964**, 36, 1753. (b) King, W. H. *U.S. Patent* 3,164,004, **1965**. (c) King, W. H. *Res. Dev.* **1969**, 20(4), 28. (d) King, W. H. *Anal. Chem.* **1969**, 41, 580. (e) Fisher, W. F.; King, W. H. *Anal. Chem.* **1969**, 39, 1265.
- 29 (a) Hlavay, J.; Guilbault, G. G. *Anal. Chem.* **1977**, 49, 1890. (b) Hlavay, J.; Guilbault, G. G. *Anal. Chem.* **1978**, 36, 1735. (c) Hlavay, J.; Guilbault, G. G. *Anal. Chem.* **1978**, 50, 965.
- 30 (a) Dickert, F. L.; Hayden, O.; Zenkel, M. E. *Anal. Chem.* **1999**, 71, 1338. (b) Nelli, P.; Dalcanale, E.; Faglia, G.; Sberveglieri, G.; Soncini, P. *Sens. Actuators B* **1993**, 13-14, 302. (c) Schierbaum, K. D.; Weiss, T.; Thoden Van Velzen, E. U.; Gopel, W.; et. al. *Science* **1994**, 265, 1413.
- 31 (a) Kepley, L. J.; Crooks, R. M.; Ricco, A. J. *Anal. Chem.* **1992**, 64, 3191. (b) Thomas, R. C.; Yang, H. C.; DiRubio, C. R.; Ricco, A. J.; Crooks, R. M. *Langmuir* **1996**, 12, 2239. (c) Thomas, R. C.; Hierlemann, A.; Staton, A. W.; Hill, M.; Ricco, A. J. *Langmuir* **1996**, 12, 2239.
- 32 (a) Sugimoto, I.; Nakamura, M.; Mizunuma, M. *Sens. Mater.* **1999**, 11, 57. (b) Radeva, E. *Sens. Actuators B* **1997**, B44, 275. (c) Ricco, A. J.; Crooks, R. M.; Osbourn, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 289.
- 33 (a) Crooks, R. M.; Ricco, A. J. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 219. (b) Wells, M.; Crooks, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3988. (c) Tokuhisa, H.; Crooks, R. M. *Langmuir* **1997**, 13, 5608.
- 34 Dickert, F L, Schuster O. *Mikrochim Acta.*, **1995**, 119(1-2), 55.
- 35 (a) Pearson, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3533. (b) Chen, L. X.; He, X. W.; Zhao, B. T.; Liu, Y. *Anal. Chim. Acta*, **2000**, 417, 51.
- 36
- 37 (a) Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 2703. (b) Cramer, F.; Saenger, W.; Spatz, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 89, 14.
- 38 余仲建; 李松兰; 张殿坤 *现代有机分析*, 天津科学技术出版社。

## 第三章：含 L 型氨基酸手性大环化合物的合成及性质研究

### 3.1 引言

冠状化合物是一类中性有机化合物，其中包括以氮，硫，磷，硒等替换杂原子的大环化合物和以氮原子为支点的大二环，大三环多元醚（即所谓穴醚）类化合物。由于冠状化合物具有许多新奇的化学结构和独特的性质，因此形成了一门新兴边缘学——大环化学<sup>[1]</sup>。

自从 1967 年 Pedersen 发现冠醚以来<sup>[2]</sup>，大量修饰的冠醚衍生物在文献中被报道。各种各样的有特殊功能的官能团被引入到冠醚的环状体系中，其中包括芳香基团，杂环芳香基团，脂肪基团，碳水或甾族类基团<sup>[3]</sup>。这些化合物因其特殊的性质而越来越吸引的众多的科学家的兴趣。

在众多修饰冠醚衍生物中，如果将手性基团引入到非手性的冠醚的环状体系中，便得到一类手性冠醚。近年来的发现证明他们手性识别、手性催化、手性分离等超分子化学的热门研究领域是一类优秀的合成主体化合物。手性冠醚对许多具有生理意义的对映体有识别作用，这些对映体包括氨基酸<sup>[4]</sup>、各种肽<sup>[5]</sup>、外消旋的药物<sup>[6]</sup>、各种胺类衍生物<sup>[7]</sup>，以及其他化合物<sup>[8]</sup>。此外，手性冠醚类化合物对一些重要的化学反应能起到不对称催化作用。<sup>[9]</sup>这一切的实现都是以手性化合物对客体对映体的有效识别作为基础的，经过多年的研究，科学工作者总结出大环化合物在不对称识别中体现的 5 种原则：1，手性大环化合物主体必须与客体手性对映体都能形成较为稳定的配合物，以便空间位阻等排斥效应有效降低主体分子与某一对映体的稳定性从而产生手性识别效果。2，较大的手性位阻能产生较好的手性区分能力。3，较低的构象自由度对好的手性识别有重大的意义，因为刚性的环状体系和多点的相互作用可以保障大环配合物的确定构型。4，手性大环化合物与客体对映体之间良好的结构互补可以确保主体分子充分利用空间排斥作用而提高手性区分能力。5，拥有  $C_2$ 、 $C_3$  和  $D_2$  对称性的主体化合物往往比拥有  $C_1$  和  $D_3$  对称性的主体化合物显示出更好的手性选择性。以这些原则作为依据，可以预测某一手性大环主体化合物的不对称识别能力。也可以作为设计手性主体化合物的基础<sup>[10]</sup>。

在研究过的不对称客体中，胺和质子化胺类化合物的手性识别研究具有非常重要的意义，因为胺类化合物不仅是体内生理细胞的基本的构建单元，而且涉及胺类化合物的手性

识别现象存在于体内多种重要的生理过程中，诸如抗体和抗原的反应，酶与底物的作用，生理催化反应以及免疫反应等等<sup>[11]</sup>。

最早用手性大环冠醚对胺类化合物进行的手性识别研究是上世纪 70 年代由 D.J.Cram 开始的，他及其研究小组合成了联二萘冠醚类化合物 (figure 3.1)，并用 <sup>1</sup>HNMR 光谱，两相萃取和离子跨膜运输，以含有手性大环化合物的硅胶和聚苯乙烯作为固定相进行柱层析等手段研究了其对手性胺对映体的不同识别作用<sup>[12]</sup>。

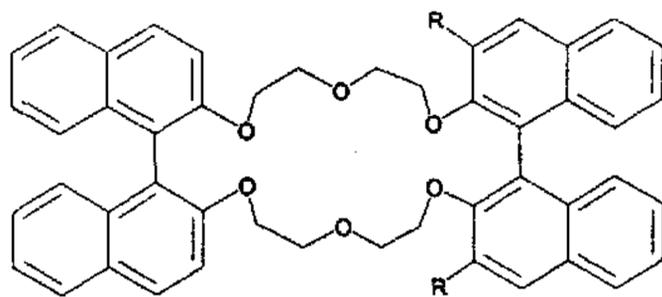


Figure 3.1 联二萘冠醚类化合物

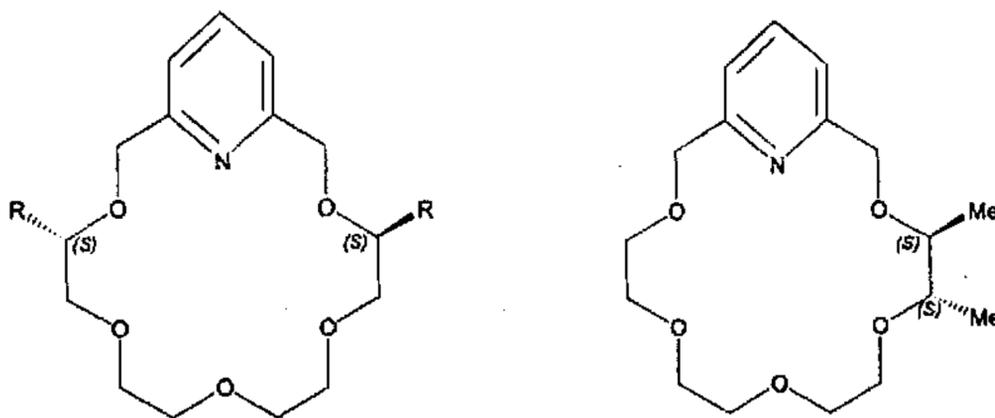


Figure 3.2 含吡啶单元的手性冠醚类化合物

上世纪 80 年代，他们又以类似的化合物对手性氨基酸对映体的不同识别效果进行了研究，并且得到了非常好的结果<sup>[13]</sup>。Stoddart 的综述涵盖了文献中报道的用连接有碳水化合物手性冠醚对手性胺化合物对映体的识别的研究工作<sup>[14]</sup>。

Izatt, Bradshaw, 和他们的同事合成了大量的包含吡啶单元的手性冠醚(figure 3.2)，绝大部分都是 C<sub>2</sub> 对称性的化合物并且显示了良好的手性识别效果<sup>[15]</sup>。吡啶单元在其中起到了两点重要的作用，第一，吡啶氮原子可以参与到手性环与铵阳离子所形成的三角氢键体系<sup>[16]</sup>(figure 3.8)；第二，吡啶环可以与客体离子的芳香基团以芳香π-π作用相互吸引。吡啶的这两点特性可以使主体与客体之间的结合更加稳定从而提高了手性区分的能力。

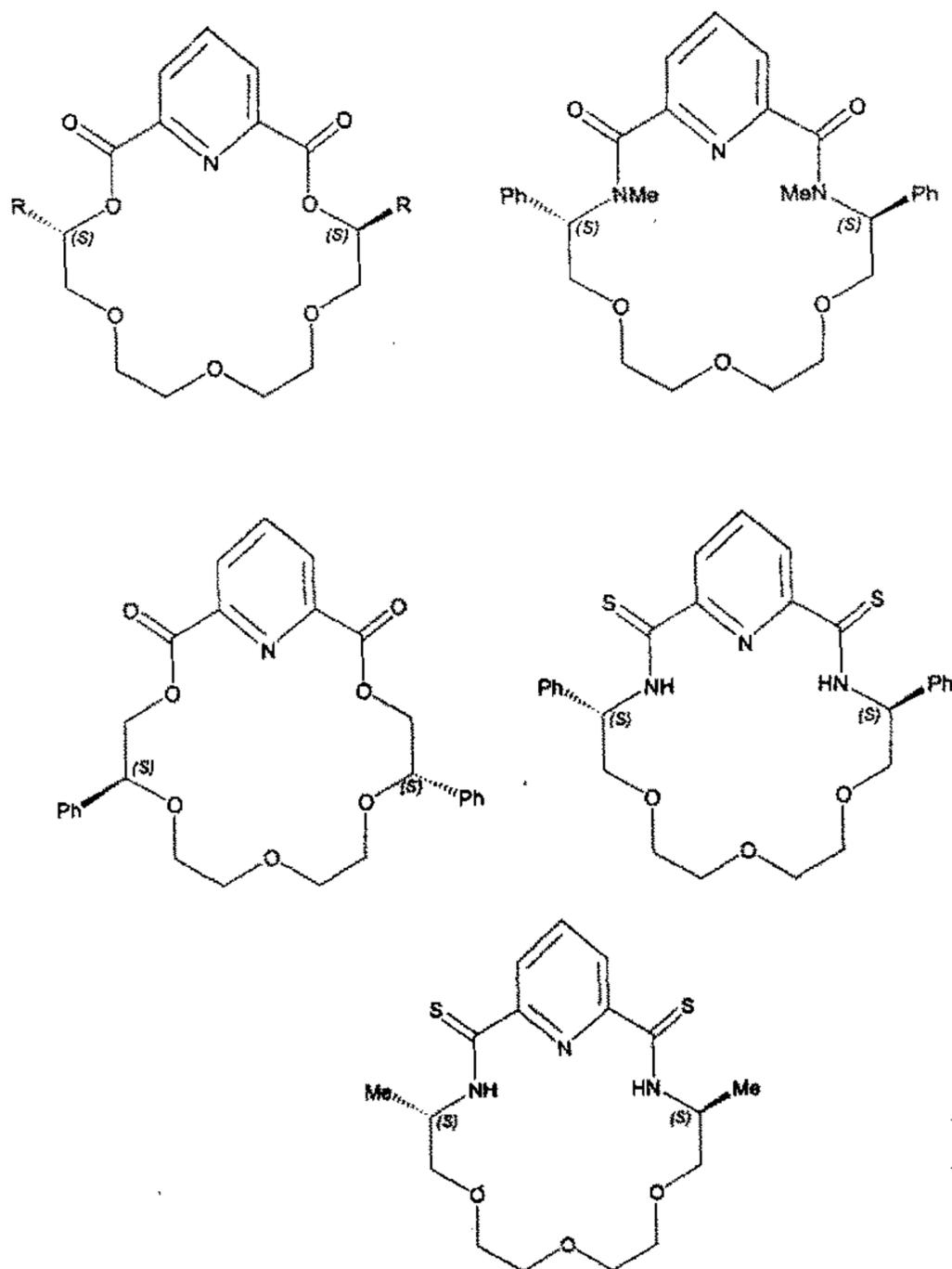


Figure 3.3 含酯键及硫酯键，酰胺及硫酰胺类手性冠醚类化合物

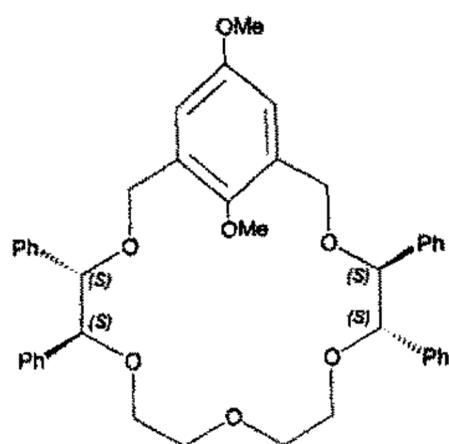


figure 3.4 含对二甲氧基苯单元的手性冠醚类化合物

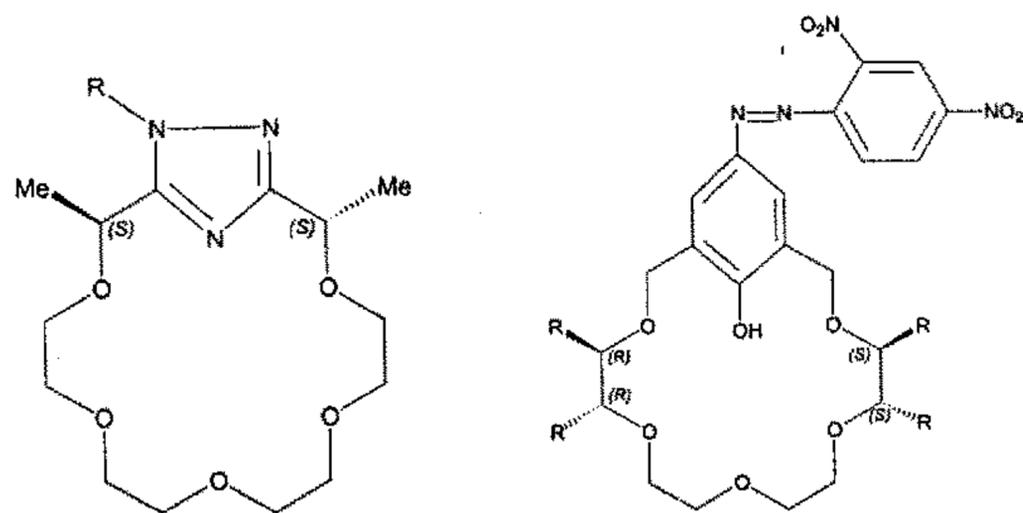


figure 3.5 含噻唑基团和偶氮苯酚类基团手性冠醚类化合物

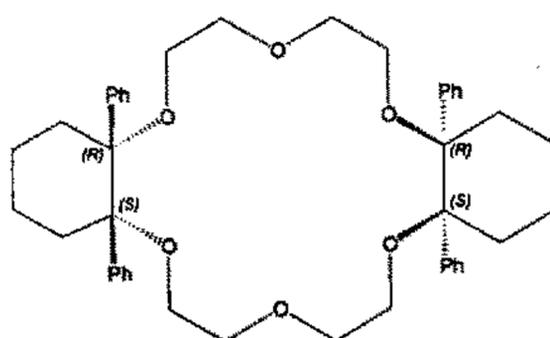


figure 3.6 以环状基团作为手性位点的手性冠醚类化合物

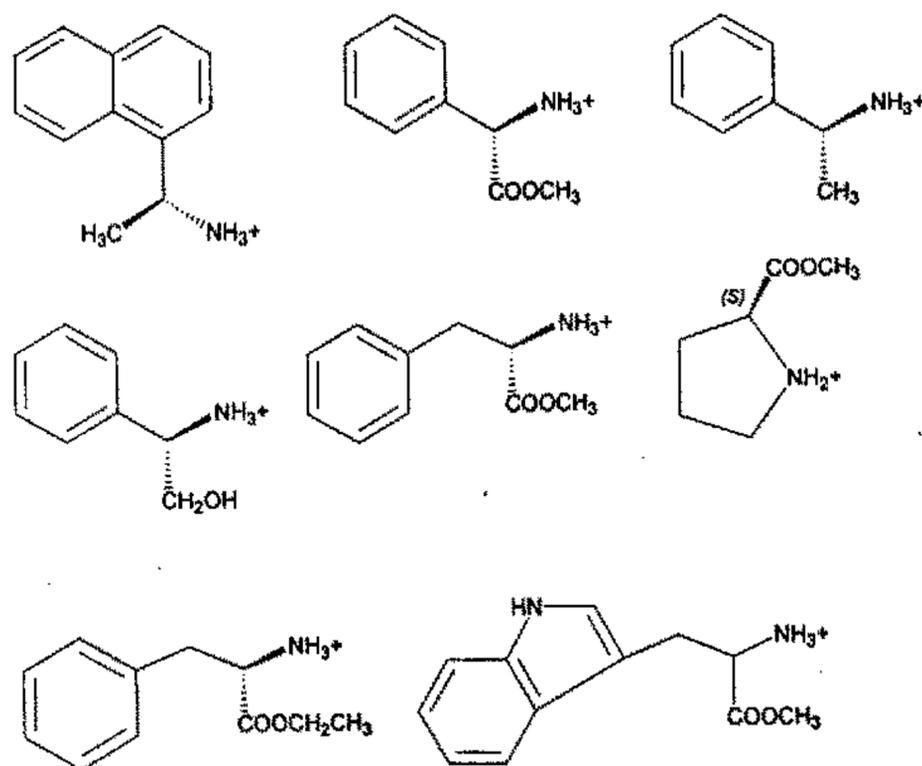


Figure 3.7 文献报道进行研究的手性胺类化合物

将聚乙二醇链与吡啶单元相连的官能团由醚键换成酯键和硫酰酯键以后，由于提高了大环手性冠醚体系的刚性而使主体分子对手性对映体的选择性提高，但同时与对映体络合

能力被减弱，因此，增加了两个氧原子或硫原子提高选择性是以降低络合能力为代价的<sup>[17]</sup>(figure 3.3)。Sawaka 及其同事用 FAB/MS 手段对含对 2 甲氧基苯基团的手性冠醚化合物与各种系列的手性有机铵阳离子对映体的手性识别进行了研究，发现主体对客体的手性区分能力与相应的在溶液中的主体与客体对映体形成的配合物的热力学稳定性是一致的<sup>[18]</sup>(figure 3.4)。另外，Sawaka 和他的同事用电喷雾电离质谱 (Electrospray ionization mass spectrometry) 研究了含对 2 甲氧基苯基团的手性冠醚化合物在甲醇和其他溶剂中对  $\text{NH}_3^+\text{Phe-OMe}$  和  $\text{NH}_3^+\text{Val-OMe}$  的不对称识别效果，发现此类含对二甲氧基苯单元的大环与客体铵阳离子络合的主要驱动力是分子间的氢键作用和  $\text{RNH}_3^+$  与主体氧原子之间的电荷两极相互作用(figure3.8)。其中的第二种作用力来自客体铵阳离子的 COOR 基团与主体大环二甲氧基苯单元的 $\pi$ -酸和 $\pi$ -碱型相互作用<sup>[19]</sup>。此外，含噻唑基团<sup>[20]</sup>，具有络合变色能力的偶氮苯酚类基团<sup>[21]</sup>，和以环状基团<sup>[22]</sup>作为手性位点的各种手性冠醚类化合物被合成出来并进行了手性识别研究。

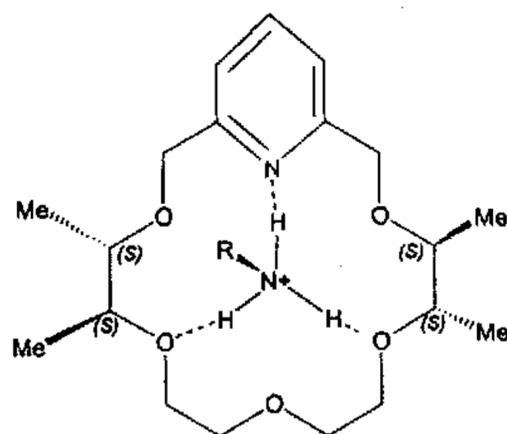


figure3.8 含吡啶手性冠醚与铵离子形成的三角氢键示意图

目前进行的手性识别及手性体分析分离研究的方法有很多种，以前这种应用主要在药物研究领域，对手性药物纯度的鉴定采用圆二色和特定旋转的方法<sup>[23a, 23b]</sup>。目前分离手段应用较多的和较广泛的是气相和液相色谱法<sup>[23c, 23d]</sup>，及最近则是新发展起来的毛细管电泳法<sup>[23e]</sup>。将手性大环化合物作为液相色谱固定相的添加剂是目前普遍采用的方法，而且科学家预测在未来的不对称分离中手性大环化合物将扮演主要的角色<sup>[23f]</sup>。在已经研究过的手性主体化合物中，同象环糊精，氨基酸衍生物，肽，链状及支状碳水化合物等进行比较，手性冠醚被证明是分离一级胺类化合物的液相色谱固定相的最好的手性添加剂<sup>[7]</sup>。

另一种应用较广的分离分析技术, 高效毛细管电泳, 是上世纪 80 年代发展起来的, 具有分离效率高 (理论塔板数可到  $10^5$ - $10^6$ ), 灵敏度高 (可达 foml 水平), 应用范围广 (从无机离子, 有机分子到生物大分子蛋白质, 核酸), 分离时间短 (一般不超过 40min), 需要的样品量少 (一般为 nl 级), 柱子成本低, 分离模式多等诸多优点。高效毛细管电泳技术的发展, 为手性化合物的分离提供了新的途径, 并迅速成为极其活跃的领域, 在手性化合物分离方面占有重要地位, 与 HPLC 及其它分离分析技术成为互相补充的分析手段。目前需要克服的困难是大部分电泳分析都是在水相中进行, 这对那些不溶于水相的有机分子的分析测试带来了不少的麻烦。

1992 年, kuhn 等人首次将手性冠醚作为手性选择剂用于氨基酸和药物手性对映体的分离, 成功地分离了苯丙氨酸 (phenylalanine), 酪氨酸 (tyrosine), 色氨酸 (tryptophan) 和多巴的对映体之后<sup>[24]</sup>, 18-crown-6-tetracarboxylic acid 及其类似化合物被广泛应用于毛细管电泳作为缓冲溶液的手性选择剂, 对各种各样的胺的手性对映体完成了手性拆分<sup>[25]</sup>。

另外, 各种常规的对非手性客体识别的研究手段均可用于对手性客体的不对称识别研究, 其中较常用的方法有光谱方法, 包括核磁共振法<sup>[26a, 27]</sup>, 快原子轰击质谱<sup>[26a, 28]</sup>, 荧光<sup>[11a]</sup>, 紫外/可见光谱法, 圆二色<sup>[29]</sup>; 热力学方法中的等温滴定量热<sup>[26]</sup>, 两相萃取, 离子跨膜运输法; 以及电化学中的电动势法, 离子选择性电极法等等<sup>[1]</sup>。

分子识别首先要求分子之间可以形成稳定的配合物, 这靠的是分子间的弱作用力, 包括静电力, 氢键, 范德华力, 和疏水相互作用等等, 在这几类作用力中, 最强的, 以及在能量和几何特性方面研究的较为清楚的是氢键作用力<sup>[30]</sup>。氢键是定向的, 这就使我们有可能设计拥有特定形状的主体分子, 它们可以在非极性溶剂中识别不同几何构型不同氢键作用要求的客体分子。目前手性冠醚类化合物识别手性客体, 与客体间的主要作用力都是氢键, 通过巧妙的设计, 可以达到近乎完美的官能团互补效果, 从而形成稳定的配合物<sup>[31]</sup>。利用其他的因素比如空间位阻等产生不对称识别效果。

本文受到前人工作的启发, 根据本组在液相合成环肽, 类环肽方面所积累的经验, 设计合成了 10 个含苯环或吡啶单元和 L 型氨基酸残基的由多聚乙二醇链相连的手性冠醚大环类化合物。初步探讨了它们在溶液中的构象, 用核磁滴定的手段定量研究了它们对卤素阴离子的络合行为, 并初步尝试了它们的手性识别能力。

## 3.2 手性冠醚 1-10 的设计及合成

苯环和吡啶单元的引入，不仅增加了体系的刚性，还提供了与客体离子相互作用的位点，苯环和吡啶都可以和客体离子的芳香基团以 $\pi$ - $\pi$ 相互作用络合，另外吡啶氮原子可以提供氢键的受体。氨基酸残基的引入可以为体系带入手性，侧链基团可以提供空间位阻效应，还有氨基酸酰胺键氮氢可以作为氢键供体，成为络合客体阴离子主要的作用力。多甘醇聚合链的引入可以提供阳离子络合位点，链长度的变化可以调节大环体系空腔的大小，适合部位的两个氧原子也可以作为络合季铵离子时的氢键受体位点。

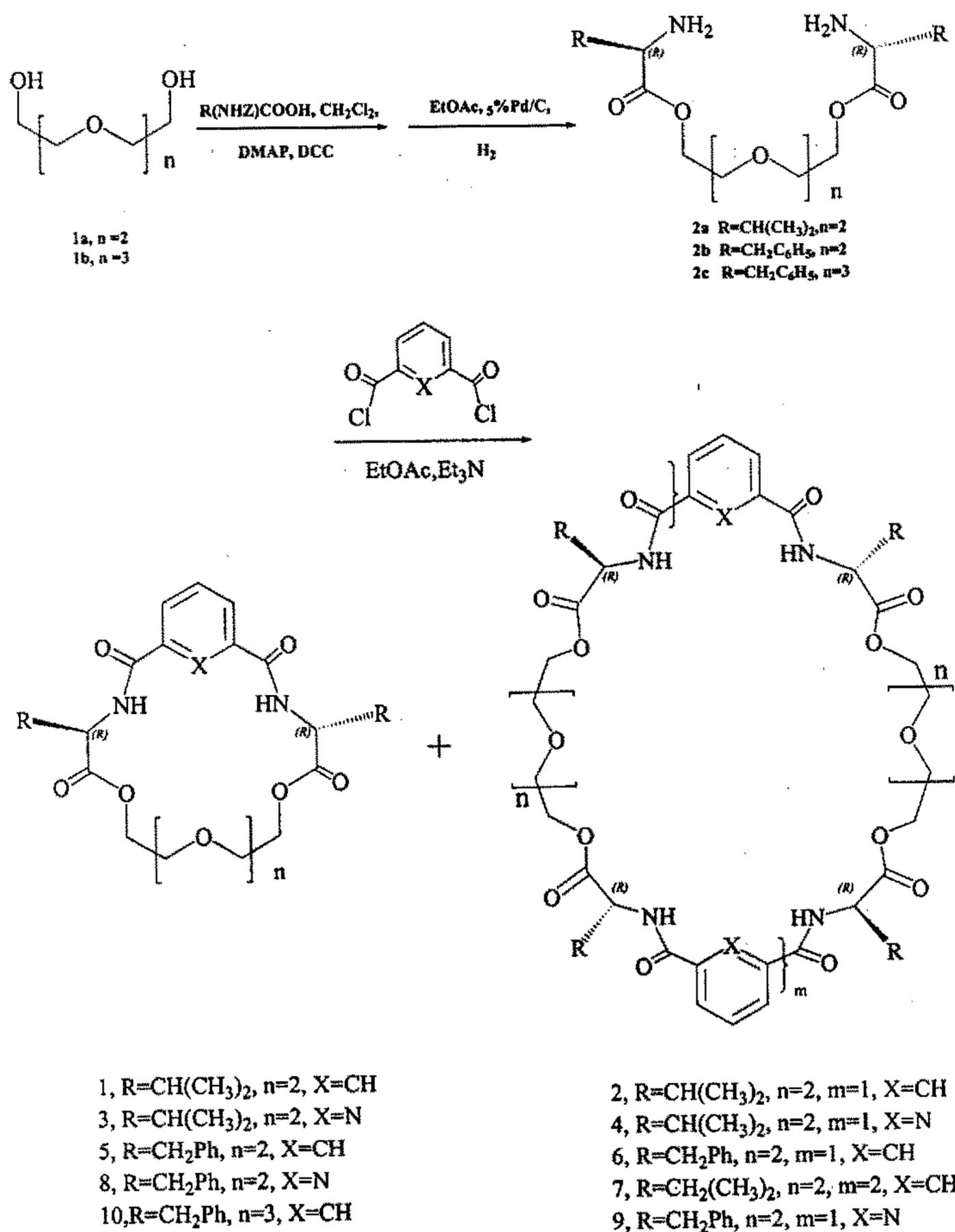
### 3.2.1 手性冠醚类化合物的合成及构象分析：

所有的手性冠醚类化合物都是通过间苯二甲酰氯或 2, 6-吡啶二甲酰氯在三乙胺存在下同 $\alpha$ -氨基酰化多聚乙二醇一步缩合得到。下面的 scheme3.1 是手性冠醚类化合物的具体合成路线。

从对所得缩合产物分析的结果可以看出，等摩尔的间苯二甲酰氯或 2, 6-吡啶二甲酰氯同 $\alpha$ -氨基酰化二缩聚三乙二醇反应，都可以得到 1+1 和 2+2 的环合产物，苯丙氨酸酰化的二缩三乙二醇还得到了 3+3 缩合产物。当苯丙氨酸酰化的三缩聚四乙二醇同间苯二甲酰氯缩合时，仅仅得到了 1+1 缩合的产物。说明当聚乙二醇链连接的二氨化合物链节加长时，由于其曲展灵活，已经完全克服了环张力的限制，同二酰氯 1+1 聚合是构象最优的选择，而发生 2+2 聚合已经比较困难。其他的已经是多聚的产物。这些化合物通过核磁共振光谱的分析。所得的  $^1\text{H}$ NMR 图谱中每个化学等价的质子都只观察到一组峰，表明这些质子具有磁等同性，质子所处的化学环境一致，化合物具有  $C_2$  对称性。

所有的化合物酰胺氮氢都显示为一个双峰。所有的亚乙基质子的化学位移出现在两个带，分别是 3.00-4.00, 4.00-5.00，其积分比为 2 比 1。如果仔细的分析，又会发现有所不同。比如化合物 1 同 5 比较，相差仅仅是一个为苯环，一个是吡啶单元，但是由于吡啶环上的氮同旁边的酰胺氮氢形成了三角氢键，所以化合物 3 的酰胺质子化学位移向低场移动，达到了 8.86。而化合物 1 的酰胺质子的化学位移仅仅是 7.60。另外，在不同的氘代试剂中酰胺质子的位移也有很大的差别，比如化合物 5 和 10，它们的差别仅仅在于 10 多了一个乙二醇单元，但是化合物 5 酰胺质子在  $d^6$ -DMSO 中的化学位移是 9.07，而化合物 10 的酰胺质

子在  $\text{CDCl}_3$  中的化学位移是 7.70，原因是酰胺质子可与强极性的 DMSO 形成氢键，导致共



Scheme 3.1 Synthesis of chiral crowther 1-10

振峰向低场移动。化合物自身所带的刚性基团和侧链基团对它们的物理特性也有很大的影响，苯丙氨酸与缬氨酸的侧链基团前者是苄基，比后者的异丙基显然更具有刚性，显示出来的是仅仅差别在于苯丙氨酸和缬氨酸的体系中，前者的固相特性，比如熔点，要远远强

于后者。此外，有趣的是，如果两个体系的差别在于是苯和吡啶时，后者的固相特点又明显弱于前者。

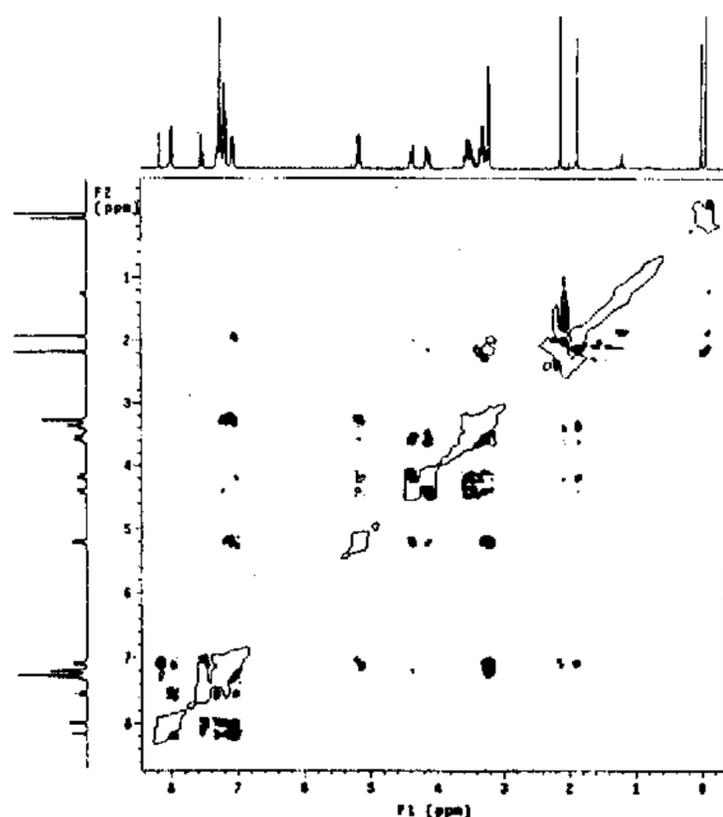
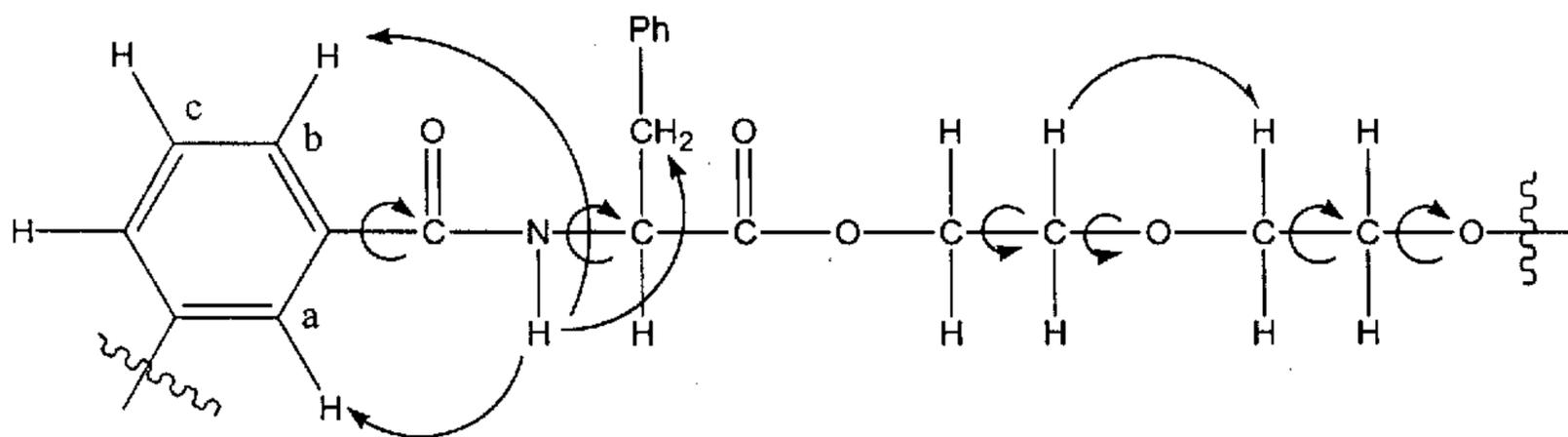


Figure 3.9 The 2DNOESY Spectrum of 5

从化合物 1-10 的  $^1\text{H}$ NMR 谱上可以观察到许多溶剂的峰，比如乙酸己酯，石油醚等等，说明体系有较好的包结客体分子的能力。Figure 3.9 是化合物 5 在氘代氯仿中的二维 NOESY 谱图，图上显示出了比较丰富的 NOE 相关信息，其中相关最丰富的是酰胺氮氢质子，它与间二酰苯上的 a 碳和 b 碳质子均观察到了 NOE 相关效应，强度却有差别，前者明显要强于后者。另外，与苯丙氨酸侧链苄基氢和  $\alpha$  碳氢也有强烈的相关。考虑到酰胺键一般以反式存在，说明羰基与苯连接的  $\sigma$  键存在着很大的自由度。还有值得一提的冠醚单元亚甲基链上的质子之间的 NOE 并不是特别丰富，说明这里  $\sigma$  键也存在很大的自由度，应该存在一个伸展的空腔。Figure 3.10 是化合物 5 在氯仿中的 NOE 相关图，其中箭头连接的两个氢表示有 NOE 相关。

Figure 3.10 NOE effects of 5 in  $\text{CDCl}_3$ 

化合物 8 同化合物 5 比较, 仅仅在于 a 碳原子被氮原子取代。酰胺氮氢同氮原子形成了比较强的氢键, 这极大的限制了酰胺单元的自由度, 并在很大程度上对整个化合物的构象稳定做出了贡献。Figure 3.11 是化合物 8 在氯仿中的 2DNOE 谱图, 我们发现, 其中的 NOE 相关要远远丰富于化合物 5, 说明在溶液中有稳定的构象。

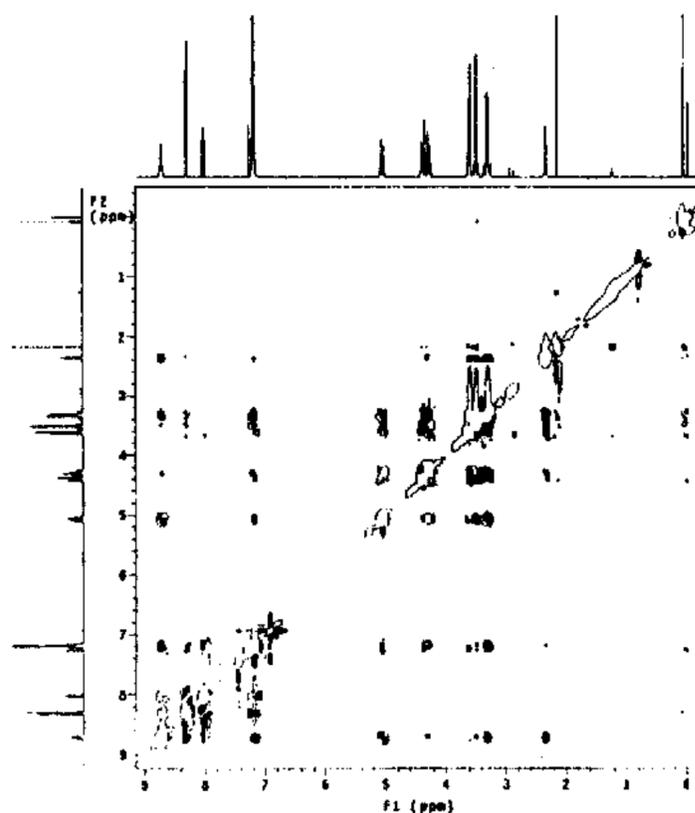


Figure 3.11 The 2DNOESY Spectrum of 8

Figure 3.12 是化合物 8 的模拟 NOE 相关图, 表达方式同 figure 3.10 相同, 唯一的差别是吡啶氮原子同酰胺氮氢用双箭头连接了起来, 表示形成的氢键。比较 figure 3.10 和 figure 3.12, 我们发现, 酰胺氮氢的相关明显要减少了许多, 与吡啶 3 位碳上的相关没有了, 说明酰胺同吡啶连接的  $\sigma$  键的旋转受到了限制; 化合物 8 苯丙氨酸的苯基的相关却丰富了

起来，它同吡啶的 3 位和 4 位的碳氢，与最近的冠醚单元亚乙基质子均有相关，结合酰胺氮氢的位置，我们估计苯丙氨酸的苄基是指向环外的。另外值得一提的是冠醚单元亚乙基质子间的相关明显要丰富于化合物 5，说明这里的  $\sigma$  键旋转也受到了限制。之外，化合物 8 的苯丙氨酸  $\alpha$  碳质子同冠醚单元亚乙基质子也有相关。说明酰胺氮氢与吡啶氮原子形成的氢键对整个体系构象的固定起到了积极的作用。

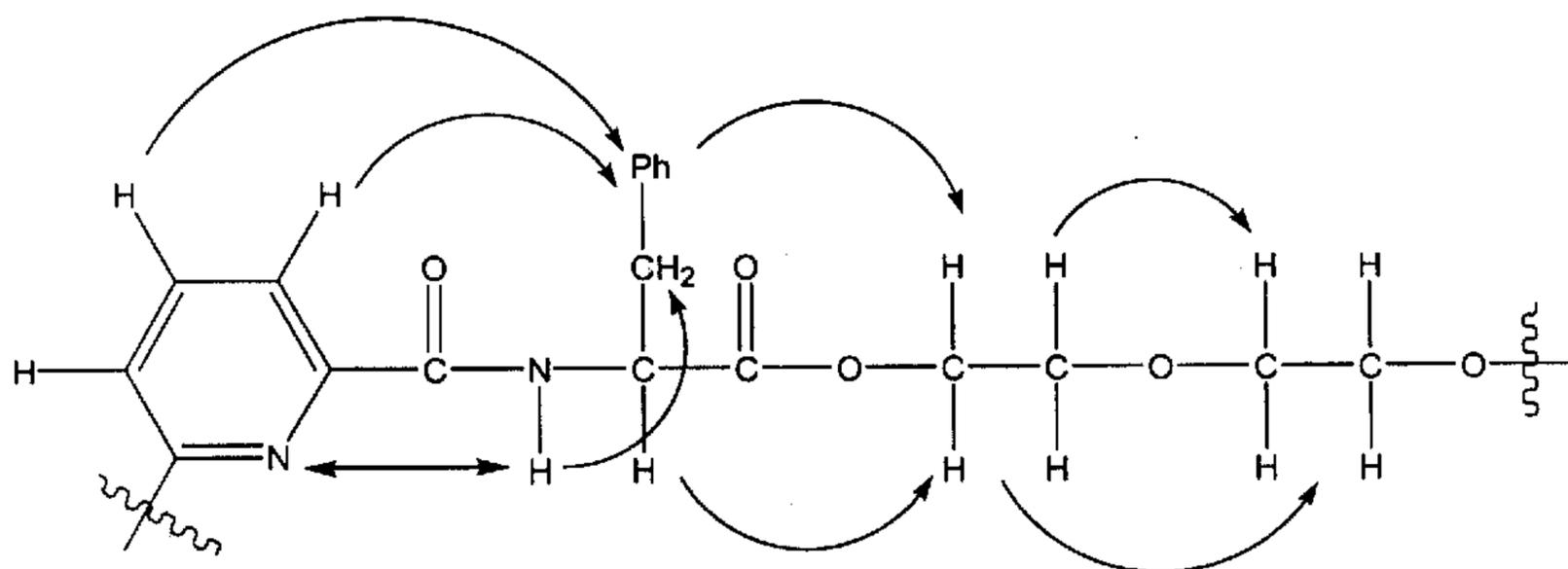


Figure 3.12 NOE effects of 8 in  $\text{CDCl}_3$

### 3.3 手性冠醚 1, 5, 10 的初步识别性质研究

#### 3.3.1 手性冠醚对负离子的络合作用。

从以上的对这几个手性冠醚的构象的推测可以看出，每个化合物具有指向环内的酰胺氮氢，这种构象使得大小合适的阴离子靠近环系内部时，就有可能与酰胺氮氢发生作用而实现对阴离子的识别。并且这些化合物在各种有机溶剂中都有非常好的溶解性。在体系设计上考虑了通过不同聚合数的乙二醇链调节分子的环系大小以适应不同大小的阴离子。因为各个化合物的酰胺氮氢都表现为一个清晰的双重峰，这为我们用核磁滴定的方法研究化合物与阴离子络合提供了比较好的前提条件。在非极性溶剂中对中性分子和离子的识别，氢键作用扮演了最为重要的角色<sup>[32]</sup>，作为离子识别最重要的原则之一：主体与被识别的客体之间必须形成稳定的配合物，氢键是主要的结合作用力。通过研究体系氢键供体提供氢键的能力，可为后面不对称识别提供启示。

但是,在实际研究中也遇到了不少困难。首先是含吡啶单元的化合物,由于酰胺氮氢与吡啶氮原子之间形成了三角氢键,在这种情况下一般的阴离子已经无法改变酰胺氮氢的化学位移,定温核磁滴定已经没有办法研究其络合行为。另外化合物 3 呈胶状,所以没有选择他们进行这部分的研究。在强极性的氘代试剂中,比如 DMSO,酰胺氮氢与其可以产生强烈的氢键作用,其效果甚至可以超过前面提到的内部吡啶氮三角氢键的强度。综合这两方面的因素,最后我们选择了极性较为温和的  $\text{CDCl}_3$  作为研究的溶剂。2+2, 3+3 环合的化合物,因为他们本身合成的量少,也由于其空腔的容量已经远远超过了我们研究的卤族阴离子的半径,理论推测没有做核磁滴定的实验的必要。

最后我们选择了具有代表性的化合物 1, 5, 10 用定温核磁滴定的方法研究它们对卤素阴离子的识别情况。得到了良好的实验结果。

比较化合物 1 和 5, 他们的差别在于侧链基团的不同,显然从空间位阻上来说,化合物 5 的苄基比 1 的异丙基位阻效应要大得多,化合物 10 同 5 的差别在于多了一个乙二醇单元而显得空腔的容量比 5 大。但是实验的结果尽管出乎我们的预测但又体现了一定的规律。

核磁滴定的实验及分析处理方法采用文献报道的滴定法<sup>[33]</sup>,以测定化合物 5 与四丁基磷酸二氢铵的络合常数为例将具体步骤描述如下:整个实验在室温下进行。在口径 5 毫米的核磁管中用 0.5 毫升氘代氯仿溶解 1.3 毫克的化合物 5,得到的溶液浓度是 0.013M。在另一 5 毫升的容量瓶中配制 0.2M 的四丁基磷酸二氢铵氘代氯仿溶液。做没有客体离子存在下化合物 5 的核磁谱图,发现其酰胺氮氢的化学位移与主体的浓度是没有关系的, $\delta=7.32$ 。然后滴加客体溶液,每次以  $\mu\text{L}$  为单位,先每次用量  $10\mu\text{L}$ ,至主客体浓度一样,记录每次滴加后酰胺氮氢的化学位移;改作每次  $20\mu\text{L}$ ,至总共滴加了  $100\mu\text{L}$  客体溶液;再改成每次  $40\mu\text{L}$ ,到总共加入了  $300\mu\text{L}$ ;然后每次  $100\mu\text{L}$  直至  $1000\mu\text{L}$ ;最后每次  $200\mu\text{L}$  直至酰胺氮氢的化学位移不再观察到变化(一般总共要加入  $2000\mu\text{L}$ ),此时 $\delta=7.67$ 。然后以化学位移对相应的客体/主体的比值作图。(Figure3.13) 然后络合常数可以由下式得到:

$$K_{\text{assoc}} = \alpha / [(1-\alpha)([G] - \alpha[H])]$$

式中 $\alpha = (\delta - \delta_0) / (\delta_{\text{max}} - \delta_0)$ ,  $\delta_0$  是没加客体之前化合物 5 酰胺氮氢的化学位移,  $\delta_0=7.32$ ;  $\delta$  是每次滴加后的化学位移值。  $\delta_{\text{max}}$  是最大的化学位移值,此例中 $\delta_{\text{max}}=7.67$ 。用作计算络合常数的数据一般取自主体浓度与主客体浓度之和比为 20%-80%<sup>[32C]</sup>的点。最后得到的络合

常数是多个计算值的平均值。

化合物 1, 5, 10 的酰胺氮氢在氘代氯仿中的化学位移在加入各卤族阴离子之后都明显的向低场移动。在把 5 倍量的四丁基碘化铵加入化合物 5 的氘代试剂中后溶液的颜色从无色变成红色，是明显发生了络合作用的结果。

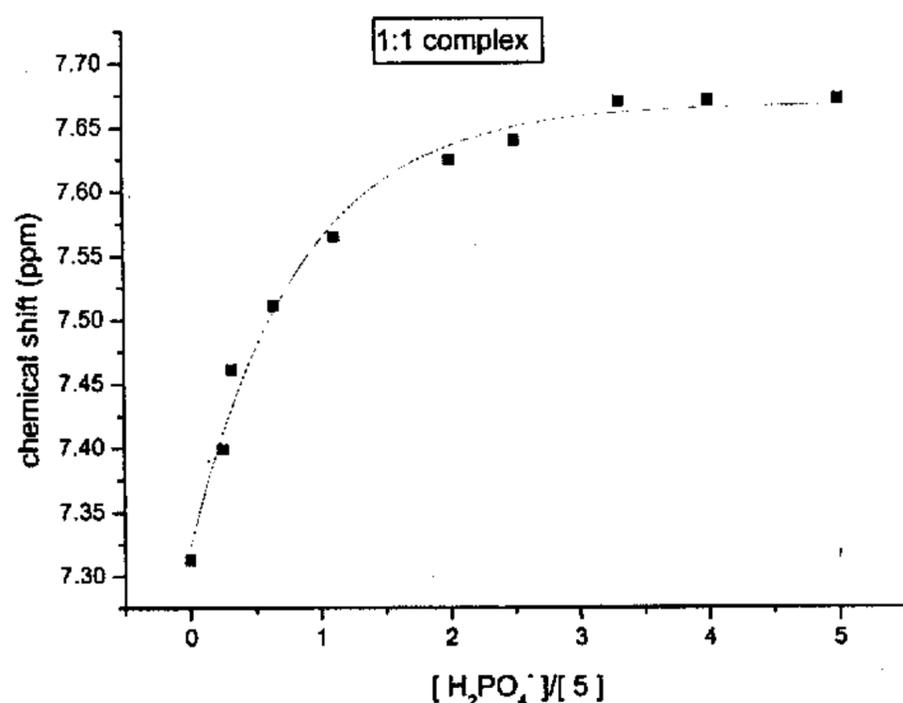


figure 3.13 化合物 5 对磷酸二氢根离子识别核磁滴定图

我们同时还研究了化合物 5 对溴离子，氯离子，碘离子和磷酸二氢根离子的识别；化合物 1, 10 对溴离子的识别。采用的溶剂是氘代氯仿，各阴离子对应的阳离子都是四丁基铵，滴定实验都是在常温下进行。利用文献<sup>[33]</sup>所述方法，计算出并用 Table 3.1 总结了化合物 5 与氯离子，溴离子，碘离子以及磷酸二氢根离子的络合常数。Table 3.2 总结出了化合物 1, 5, 10 分别与溴离子的络合常数。从中我们可以得到这样一些规律。

客体	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
K <sub>assoc</sub>	3.49 × 10 <sup>3</sup>	1.54 × 10 <sup>3</sup>	0.62 × 10 <sup>3</sup>	3.19 × 10 <sup>3</sup>

Table3.1 主体化合物 5 与卤族离子及磷酸二氢根离子络合常数

主体化合物	5	1	10
$K_{\text{assoc}}$	$1.54 \times 10^3$	$31.78 \times 10^3$	$3.19 \times 10^3$

**Table3.2** 主体化合物 5, 1, 10 与溴离子络合常数

化合物 1 和 5 的成环原子数为 21, 化合物 10 为 24, 按照大环的成环原子数与冠醚类化合物对应比较, 可做比较的具有相同成环原子数的冠醚: 21-冠-7 的半径是 0.34-0.43nm, 24-冠-8 的半径大于 0.4nm; Cl 离子的直径是 0.32nm, Br 离子的直径是 0.36nm, I 离子的直径是 4nm。

从 Table 3.1 可以看出, 化合物 5 与 Cl, Br, I 离子的络合常数依次减小, 显然是阴离子的半径起了比较重要的作用, 因为卤族离子的直径都远远大于了间苯二酰胺上氮氢的距离, 离子同指向环内的氮氢作用时, 半径最小的 Cl 离子应该说更加适合化合物 5 的环腔大小。从化合物 1, 5 与溴离子的络合常数相差一个数量级, 说明侧链基团的位阻效应是存在的, 显然 1 的异丙基比 5 的苄基无论从刚性上还是体积上都要小的多, 因此溴离子容易与 1 的酰胺氢配位。化合物 10 与 5 对溴离子络合常数的差距显然不如 1 与 5 的大, 尽管 10 比 5 多出一个乙二醇链。我们分析原因是因为发生配位的酰胺氮氢位于刚性较强的酰胺键上, 后者与同样刚性的苯环相连, 而增加的乙二醇链是柔性的, 并不能很明显的加大两个酰胺氮氢的距离, 因此络合效果没有提高太多。

### 3.4 本章小结

通过核磁初步定量的分析, 我们发现手性冠醚类化合物 1, 5, 10 对阴离子都具有一定的识别能力。

经过横向和纵向的比较, 我们认为侧链基团的位阻效应对阴离子络合作用的影响要大于乙二醇链聚合数所引起的环腔大小的影响。

我们初步可以预测这一系列的手性冠醚类化合物已经具备了手性识别的能力, 有提供氢键, 接受氢键的位点; 体系具有非常对称的  $C_2$  构型, 这是非常利于手性识别的; 手性源连接有较大的来自氨基酸侧链基团的位阻效应; 苯环与吡啶环不仅为体系引入了刚性, 还

增加了作用的位点；同时柔性的聚乙二醇链可以为主体络合时提供了极好的构象互补性。

系列化合物对手性纯的氨基酸对映体的识别作用，以及测定不同的络合常数的实验，正在进行当中。

## 参考文献

1. 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”, 2001, 南开大学出版社。
2. Pederson, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2495, 7017.
3. (a) Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S. *Chem. Rev.*, 1991, 91, 1721; (b) Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Pawlak, K.; Bruening, R. L.; Tarbet, B. J. *Chem. Rev.*, 1992, 92, 1261; (c) Maitra, U.; Bag, B. *G. J. Org. Chem.*, 1994, 59, 6114.
4. Gasparrini, F.; Misiti, D.; Villani, C.; Borchardt, A.; Burger, M. T.; Still, W. C. *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 4314.
5. Schmid, M. G.; Guebitz, G. *J. Chromatogr. A*, 1995, 709, 81-88.
6. Walbroehl, Y.; Wagner, J. *J. Chromatogr. A*, 1994, 680, 253-261; 685, 321-329.
7. Armstrong, D. W.; Tang, Y.; Chen, S.; Zhou, Y.; Bagwill, C.; Chen, J. R. *Anal. Chem.*, 1994, 66, 1473-1484.
8. Castelnovo, P.; Albanesi, C. *J. Chromatogr. A*, 1995, 715, 143-149.
9. Toke, L.; Bako, P.; Keseru, G. M.; Albert, M.; Fenichel, L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 54, 213.
10. Zhang, X. X.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.*, 1997, 97, 3313-3361.
11. (a) Zhao, H. W.; Hua, W. T. *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 2933; (b) Horvath, G.; Huszthy, P.; Szarvas, S.; Szokan, G.; Redd, J. T.; Bradshaw, J. S.; and Izatt, R. M. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2000, 39, 3576.
12. (a) Kyba, E. B.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2692-2693. (b) Gokel, G. W.; Timko, T. M.; Cram, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 394-396. (c) Sogah, G. D. Y.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 3035-3042. (d) Newcomb, M.; Toner, J. L.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 4941-4947.
13. (a) Cram, D. J. *Science*, 1988, 240, 760-767. (b) Cram, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1009-1020.
14. (a) Stoddart, J. R. *Chem. Soc. Rev.*, 1979, 8, 85-142. (b) Stoddart, J. F. *In topics in Stereochemistry*; Vol. 17, Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; John Wiley & Sons; New York, 1987; pp 207-288. (c) Stoddart, J. F. *In progress in Macrocyclic Chemistry*, Izatt, R. M., Christensen, J. J., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1981, Chapter 4.

15. (a)Chu, L. H.; Dearden, D. V.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 4318-4320. (b)Zhang, X. X.; Izatt, R. M.; Zhu, C. Y.; Bradshaw, J. S. *Supramol. Chem.*, **1996**, 6, 267-274. (c)Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; Izatt, R. M. *Supramol. Chem.*, **1996**, 6, 251-255. (d)Izatt, R. M.; Zhu, C. Y.; Dalley, N. D.; Curtis, J. C.; Kou, X.; Bradshaw, J. S. *J. Phys. Org. Chem.*, **1992**, 5, 656-662. (e)Huszthy, P.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y.; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3330-3336. (f)Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, 31, 1097-1114.
16. Izatt, R. M.; Zhu, C. Y.; Huszthy, P.; Bradshaw, J. S. *In Crown Compounds: Toward Future Applications*; Cooper, S. R., Ed.; VCH Publishers: New York, **1992**; Chapter 12.
17. Izatt, R. M.; Wang, T.; Hathaway, J. K.; Zhang, X. X.; Curtis, J. C.; Bradshaw, J. S.; Zhu, C. Y. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1994**, 17, 157-175.
18. (a)Sawada, M.; Okumura, Y.; Shizuma, M.; Takai, Y.; Hidaka, Y.; Yamada, H.; Tanaka, T.; Kaneda, T.; Hirose, K.; Misumi, S.; Takahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 7381-7388. (b)Sawada, M.; Takai, Y.; Yamada, H.; Hirayama, S.; Okumura, Y.; Kaneda, T.; Tanaka, T.; Kamada, K.; Mizooku, T.; Takeuchi, S.; Ueno, K.; Hirose, K.; Tobe, Y.; Naemura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 7726-7736.
19. Sawada, M.; Takai, Y.; Kaneda, T.; Arakawa, R.; Okamoto, M.; Doe, H.; Matsuo, T.; Naemura, K.; Hirose, K.; Tobe, Y. *Chem. Commun.*, **1996**, 1735-1736.
20. (a)Bradshaw, J. S.; Chamberlin, D. A.; Harrison, P. E.; Wilson, B. E.; Arena, G.; Dalley, N. K.; Lamb, J. D.; Izatt, R. M. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3065-3069. (b)Martinez-Diaz, M. V.; de Mendoza, J.; Torres, T. J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7669-7672.
21. (a)Naemura, K.; Nishikawa, Y.; Fuji, J.; Hirose, K.; Tobe, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 873-882. (b)Naemura, K.; Fuji, J.; Ogasahara, K.; Hirose, K.; Tobe, Y. *Chem. Commun.* **1996**, 2749-2750. (c)Naemura, K.; Takeuchi, S.; Asada, M.; Ueno, K.; Hirose, K.; Tobe, Y.; Kaneda, T.; Sakata, Y. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1995**, 1429-1435. (d)Naemura, K.; Ueno, K.; Takeuchi, S.; Tobe, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8475-8476.
22. (a)Naemura, K.; Miyabe, H.; Shingai, Y.; Tobe, Y. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1993**, 1073-1077. (b)Naemura, K.; Ebashi, I.; Matsuda, A.; Chikamatsu, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 666-668.
23. (a) Velluz, L.; Legrand, M.; Grosjean, M. *Optical Circular Dichroism: Principles, Measurements and Applications*; Verlag Chemie, Weinheim, **1965**. (b) Consiglio, G.; Pino, P.; Flowers, L. I.; Pittman, C. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 612. (c) Schurig, V.; Jung, M. *Recent Advances in Chiral Separations*; Plenum Press: New York, **1990**. (d) Allenmark, S. G. *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications, 2nd ed.*; Ellis Horwood; Chichester, **1991**. (f) Bereuter, T. L. *Lc-GC Int.*, **1994**, 7, 78. (g) Armstrong, D. W.; Zhou, Y. W. *J. Liq. Chromatogr.*, **1994**, 17, 1695-1707.
24. Kuhn, R.; Stoeckin, F.; Erni, F. *Chromatographia*, **1992**, 33: 32-36.
25. (a)Kuhn, R.; Erni, F.; *Anal. Chem.*, **1992**, 64, 2815-2820. (b)Tanaka, K.; Otsuka, K.; Terabe, S. *J.*

- Chromatogr. A*, **2000**, 875, 323-330. (c)Verleysen, K.; Sabah, S.; Scriba, G.; et al. *Chromatographia*, **1999**, 49, 215-218.
26. (a)Davidson, R. B.; Bradshaw, J. S.; Jones, B. A.; Dalley, N. K.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 353-357. (b)Lamb, J. D.; King, J. E.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M. *Anal. Chem.*, **1981**, 53, 2127-2130. (c)Izatt, R. M.; Terry, R. E.; Nelson, D. P.; Chan, Y.; Eatough, D. J.; Bradshaw, J. S.; Hansen, L. D.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7626-7630. (d)Lamb, J. D.; Izatt, R. M.; Swain, C. S.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 475-479.
27. Sutherland, I. O. *Annu. Rep. NMR Spechrosc.*, **1971**, 4, 71-235.
28. Schalley, C. A.; Castellano, R. K.; Brody, M. S.; Rudkevich, D. M.; Siuzdak, G.; Rebek, J.; Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 4568-4579.
29. Huang, H.; Mu, L. J.; He, J. Q.; Cheng, J. P. *Tetrahedron Letter*, **2002**, 43, 2255-2258.
30. Bernstein, J.; Davis, R. E.; Shimoni, L.; Chang, N. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1555-1573.
31. Beer, P. D.; Gale, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 486.
32. Rebek, J. Jr.; Marshall, L.; Wolak, L.; Parris, K.; Killoran, M.; Askew, B.; Nemeth, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7476.
33. (a)Kelly, T. R.; Bridger, G. J.; Zhao, C. J. *Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8024.(b)Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 7072-7080.(c)Deranleu, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 4044.

## 第四章 实验部分

### 4.1 仪器与试剂

本文所用主要仪器有：德国 VEB 公司微量熔点仪；美国 SP-300 红外光谱仪；美国 BP211D 全自动分析天平；Yanao CHN Corder MT-3 型自动元素分析仪；Mercury Vx-300 核磁共振仪；HP-5988 四极矩质谱分仪；WZZ—1 全自动旋光仪。

所用的 L-氨基酸均为生化试剂，购自上海丽珠东风生物技术有限公司；Pd/C 催化剂和 DMAP 购自百灵威公司；(S)-(-)-乳酸甲酯购自 Sigma 公司（97%），(R)-(+)-乳酸甲酯购自 Aldrich 公司（98%），使用时未经处理；性质测试中所用的负离子为 4-正丁基氨盐，购自 Aldrich 或 Sigma 公司，纯度在 98%以上，使用时未经处理；除了特别指出的之外，本文所用试剂和溶剂均为分析纯，购自天津、北京、上海等地；所有溶剂均经干燥处理；层析硅胶 GF254 为青岛海洋化工厂产品。

溶剂和部分试剂的无水处理见下<sup>[1]</sup>：

**二氯甲烷**：分析纯的二氯甲烷用氢化钙浸泡过夜，回流数小时后，常压蒸馏，收集 39~40℃ 的馏分。

**苯**：分析纯的苯加入钠砂、二苯甲酮回流至溶液变蓝，常压蒸馏，收集 79.5~80.5℃ 的馏分。

**无水甲醇**：在 500mL 的圆底烧瓶中，加入 1.2g 干燥纯净的镁条，加入 20mL 无水甲醇，加热至微沸，移去热源，立即加入碘，加速镁与甲醇的反应，待镁基本作用完毕后，加入 200mL 分析纯的无水甲醇和几粒沸石，回流 2 小时，常压蒸馏，收集 64.5℃ 的馏分。

**无水丙酮**：300mL 丙酮中加入 1.5g 高锰酸钾回流，以除去还原性杂质，若高锰酸钾的紫色很快消失，则需要再补加一些，直至紫色不再消失为止，回流 1 小时，常压蒸出丙酮，无水碳酸钾干燥过夜，过滤，常压蒸馏，收集 55~56.5℃ 的馏分。

**乙酸乙酯:** 在 200mL 乙酸乙酯中加入 20mL 醋酸酐和 2 滴浓硫酸, 除去酸及醇, 加热回流 4 小时, 常压精馏, 收集稳定馏分, 无水碳酸钾干燥, 常压蒸馏, 收集 77°C 的馏分。

**三乙胺:** 分析纯的三乙胺加入邻苯二甲酸酐回流, 以除去痕量的伯胺和仲胺。常温蒸馏, 氢氧化钾干燥, 数小时后加入钠 (或氢氧化钾), 回流数小时, 常压蒸馏, 收集 89°C 的馏分。

**二氯亚砷:** 分析纯的二氯亚砷常压蒸馏, 收集 76°C 的稳定成分。

## 4.2 杯[4]芳烃衍生物的合成

### 4.2.1 $\alpha$ -氨基酰化聚乙二醇的制备

#### 1. 苯氧羰基氯的制备 (Z-Cl)<sup>[2]</sup>

将 250g 的四氯化碳和 450g 30% 的发烟硫酸置于带有回馏冷凝管的 500mL 的三口瓶内, 加热回流, 即反应发生光气, 切记缓慢升温, 以免温度过高过快而使光气冲出, 待光气平稳发生后, 使气体通过安全瓶、两个浓硫酸洗瓶、安全瓶, 最后通入装有 150mL 苯甲醇配有机械搅拌的 500mL 三颈瓶中, 冰盐浴冷却, 将尾气通入氨水中, 当苯甲醇的体积增大一倍的时候, 停止通入光气, 冰浴冷却过夜, 再室温放置 1~2 天使过量的光气基本逸出, 再用水泵抽去残余的光气和盐酸气, 使溶液的体积接近原来苯甲醇的体积, 萃取, 分去少量水后, 无水硫酸钠干燥, 得 Z-Cl 透明液体, 密封, 在冰箱内保存, 取一毫升溶液, 滴入过量氨水中, 收集析出固体, 干燥称重, 通过得到的苯氧酰胺计算得所制 Z-Cl 含量是 4mmol/ml。

#### 2. 氨基酸的氨基保护—Z-Xxx-OH 的制备 (Xxx=Phe, Val)<sup>[2]</sup>

将 L-Xxx (30mmol) 置于 100mL 三颈瓶中, 用 15.4mL 2N 氢氧化钠溶解, 冰盐浴冷却, 搅拌下缓慢滴加约 8g Z-Cl (约 4mmol/g), 同时不断滴加 2N 氢氧化钠溶液 (约 20mL) 以维持反应在 PH=9 左右, 加毕后, 在室温继续搅拌 1 小时。用乙醚洗涤两次, 醚层弃去, 水层加入 20mL 乙酸乙酯, 冰浴下不断搅拌, 缓慢滴加 6N 盐酸到

PH=1。分出乙酸乙酯层，水层再用乙酸乙酯抽提两次（8mL/次），合并乙酸乙酯，用5%氯化钠溶液洗至中性，无水硫酸镁干燥。过滤，减压浓缩蒸去乙酸乙酯，加入5mL石油醚，冰浴冷却下研磨至近固化，立即加入大量石油醚，得到白色固体，冷冻过夜，过滤收集，石油醚洗涤，真空干燥，得到Z-Xxx（Xxx=Phe, Yield: 93%; Xxx=Val, Yield: 92%）。

### 3. Z保护 $\alpha$ -氨基酰化聚乙二醇的制备<sup>[2]</sup>

在配有电磁搅拌的250mL三口瓶中加入Z保护的氨基酸（2mmol），聚乙二醇（1mmol）和DMAP(2mmol)，干燥二氯甲烷20mL，通入氮气保护，冰浴，15分钟后体系稳定，开始缓慢滴加溶有DCC(2mmol)的20毫升二氯甲烷溶液，大约1个小时滴完，期间有大量白色的白色沉淀产生，滴加完毕后自然升至室温搅拌反应过夜。过滤除去白色环二己基脲（DCU），沉淀用二氯甲烷（3×10ml）洗，合并有机相，用5%氯化钠，冰冻2N硫酸，5%氯化钠，5%碳酸氢钠，5%氯化钠各20毫升洗涤。溶液用无水硫酸镁干燥，过滤，1克硅胶附载，用乙酸乙酯/正己烷合适配比做洗脱液柱层析，得到Z保护 $\alpha$ -氨基酰化聚乙二醇。

### 4. $\alpha$ -氨基酰化聚乙二醇的制备

在50mL三口瓶中加入Z保护 $\alpha$ -氨基酰化聚乙二醇（1mmol）、所加保护二胺的1/3质量的5% Pd/C 催化剂（约0.2~0.25g）和15mL干燥乙酸乙酯溶液，向反应体系中通入氮气约20min后，置换为氢气，电磁搅拌，反应温度为室温，TLC监测反应，5小时左右反应完毕。过滤，用15mL的乙酸乙酯溶液洗涤三次，过滤，此含产品溶剂不需处理，直接进行下步反应。

#### 4.2.2 叔丁氧羰基保护基的合成（Boc保护基的合成）

##### 1. 2-脞基-2-苯基乙腈的合成<sup>[3,4]</sup>

于250mL三口瓶中加入100mL甲醇、12g（0.3mol）固体氢氧化钠以及34.5mL（35.1g, 0.3mol）重蒸过的苯乙腈，冰浴冷却。在另一个100mL三口瓶中加入31g（0.45mol）亚硝酸钠、20mL甲醇和19mL水，搅拌下向该混合物中缓慢滴加12mL浓硫酸和25mL水的混合液，产生的亚硝酸甲酯（CH<sub>3</sub>ONO）气体导入冰浴冷却备用的苯乙腈溶液中，数分钟之后反应液变为橙黄色。当硫酸溶液滴加完毕后，拆去导气

装置, 反应混合物在室温下继续搅拌反应 2 小时, 然后将反应液旋转蒸发至干, 再加入 50mL 水将固体溶解。水溶液用甲苯萃取 3 次, 每次 20mL, 弃去甲苯层。冰浴冷却, 向水溶液中滴加浓盐酸酸化至 pH~1, 产生白色沉淀, 过滤得白色固体。在五氧化二磷的存在下真空干燥, 得粗品 33.8g, 产率 77%, 粗品不必纯化即可使用。粗品用热水重结晶为白色片状晶体, mp:127°C~129°C。

## 2. 2-叔丁氧羰基-2-苯乙腈<sup>[3]</sup>

将 58.4g (0.4mol) 2-羟基-2-苯乙腈, 48g N,N-二甲基苯胺 (DMA), 20mL 无水 1,4-二氧六环溶于 400mL 无水苯, 得到的淡黄色溶液转移至恒压滴液漏斗中。于 1000mL 四口瓶中加入 43.6g (0.15mol) 三光气, 120mL 苯, 电动搅拌溶解为无色溶液。然后通入高纯氮气, 冰盐浴冷却将溶液温度降为 3~5°C, 滴加事先准备好的 2-羟基-2-苯乙腈溶液, 控制反应体系温度保持在 3~5°C, 滴加过程中, 滴液漏斗内溶液逐步变为深红色, 而反应体系中出现黄色浑浊, 反应液逐步变为红褐色, 滴完后体系升至室温搅拌过夜。

冰浴控制反应体系温度为 5~10°C, 滴加由 44.4g (0.6mol) 干燥的叔丁醇, 64mL 无水吡啶和 80mL 无水苯所配制的混合溶液。滴加过程中, 体系有黄色沉淀产生。滴完后保持体系温度为 5~10°C 再反应 3 小时, 然后体系升温至室温搅拌 4 小时。反应混合物过滤, 沉淀用苯洗涤至尽可能白。滤液依次用水、1mol/L 盐酸、水、5%碳酸钠、水各 150mL 洗涤, 最后用无水硫酸镁干燥过夜。

将硫酸镁滤去后旋转蒸发除去溶剂苯, 得到的红色固体加入 20mL 冷的 90%甲醇溶液充分研磨后过滤, 用 50mL 相同的溶液洗涤得淡黄色固体。真空干燥, 得产品 52g, 产率 53%。产品不必进一步纯化可直接用于氨基酸的保护, 将粗产品用甲醇重结晶, 得淡黄色针状晶体, 熔点: 84~86°C。

### 4.2.3 Boc 保护氨基酸 (Boc-Xxx-OH) 的制备

在 18mL 的水中加入 L-Xxx (30mmol)、三乙胺 (6.30mL, 45mmol) 溶解搅拌, 再加入溶有 Boc 试剂 (8.13g, 33mmol) 的 18mL 二氧六环溶液, 室温下反应 1 小时, 此时溶液基本为均相, 继续搅拌 2 小时, 为黄色透明溶液, 将反应液移入分液漏斗加

入 45mL 水和 60mL 乙酸乙酯，分出水层，用 60mL 乙酸乙酯抽提二次（除去副产物脲）水层用固体柠檬酸酸化至 PH=3，再用 45mL 的乙酸乙酯萃取 4 次，合并有机相，用 60mL 10%氯化钠溶液洗涤 3 次，无水硫酸镁干燥，旋干，得油状物，加入少量乙酸乙酯溶解，再加入大量石油醚研磨、冷冻，过滤真空干燥得粗品，乙酸乙酯-石油醚重结晶，得到白色针状晶体。Xxx=Gly: Yield: 87%, mp: 85~87℃；Xxx=Ala: Yield: 85%, mp: 82~84℃。

#### 4.2.4 胱氨酸甲酯盐酸盐的制备 H-Cys(OMe)<sub>2</sub>·2HCl

将 50mL 无水甲醇冷却到-5℃左右，电磁搅拌下缓慢加入 13mL 二氯亚砷，10min 后加入 L-胱氨酸（3.6g, 15mmol），室温搅拌 48 小时，减压浓缩至干，再加入 25mL 甲醇溶解、浓缩，如此反复二次，加入 100mL 乙醚，过滤，所得粗产品加入 20mL 石油醚，冰浴下研磨至固化，冷冻，过滤，减压干燥。Yield: 92%, mp: 181~182℃。粗品用无水甲醇-无水乙醚重结晶，得白色针状晶体，粗品不必进一步纯化即可用于下步反应。

#### 4.2.5 链状四肽 H-Phe-Cys(OMe)<sub>2</sub>-Phe-H 的制备

##### 1. 双 Boc 保护苯丙氨酸胱氨酸甲酯的制备

在配有电磁搅拌的 250mL 三口瓶中加入经过研磨的胱氨酸甲酯盐酸盐（1mmol）和三乙胺(2mmol)，Boc 保护苯丙氨酸（2mmol），干燥二氯甲烷 60mL，搅拌溶解至澄清，通入氮气保护，冰浴，15 分钟后体系稳定，开始缓慢滴加溶有 DCC(2mmol)的 20 毫升二氯甲烷溶液，大约 1 个小时滴完，期间有大量白色的白色沉淀产生，滴加完毕后自然升至室温搅拌反应过夜。过滤除去白色环二己基脲（DCU），沉淀用二氯甲烷（3×10ml）洗，合并有机相，用 5%氯化钠，冰冻 2N 硫酸，5%氯化钠，5%碳酸氢钠，5%氯化钠各 20 毫升洗涤。溶液用无水硫酸镁干燥，过滤，1 克硅胶附载，用乙酸乙酯/正己烷合适配比做洗脱液柱层析，得到双 Boc 保护苯丙氨酸胱氨酸甲酯。

##### 2. 四肽的去保护-H-Phe-Cys-Phe-H·2HCl 的制备

将 4.4mmol 链状四肽 Boc-Phe-Cyst-Phe-Boc 溶于 15mL 无水二氯甲烷溶液, 在室温下加入过量的约 4N HCl/AcOEt 溶液 (25mL), 立即有大量气体生成, 磁力搅拌 2 小时, 溶液中产生白色沉淀。减压旋蒸至干, 再加入 15mL 乙酸乙酯, 溶解旋蒸, 得到去保护的链状四肽, 粗产品不必进一步纯化即可用于下一步合成。

#### 4.2.6 苯二胺双苯丙氨酸的制备

##### 1, 间苯二胺双 Boc 保护苯丙氨酸的制备

在配有电磁搅拌的 250mL 三口瓶中加入经过研磨的间苯二胺 0.16g (1.5mmol) 和 Boc 保护苯丙氨酸 0.75g (2mmol), 干燥二氯甲烷 80mL, 搅拌溶解至澄清, 通入氮气保护, 冰浴, 15 分钟后体系稳定, 开始缓慢滴加溶有 DCC 0.62g(3mmol)的 20 毫升二氯甲烷溶液, 大约 1 个小时滴完, 期间有大量白色的白色沉淀产生, 滴加完毕后自然升至室温搅拌反应过夜。过滤除去白色环二己基脲 (DCU), 沉淀用二氯甲烷 (3×10ml) 洗, 合并有机相, 用 5%氯化钠, 冰冻 2N 硫酸, 5%氯化钠, 5%碳酸氢钠, 5%氯化钠各 20 毫升洗涤。溶液用无水硫酸镁干燥, 过滤, 1 克硅胶附载, 用乙酸乙酯/三氯甲烷 (1 比 2, V/V) 配比做洗脱液柱层析, 得到双 Boc 保护苯丙氨酸间苯二胺 0.7g。

##### 2, 去保护间苯二胺双苯丙氨酸的制备

将 4.4mmol 间苯二胺双 Boc 保护苯丙氨酸溶于 15mL 无水二氯甲烷溶液, 在室温下加入过量的约 4N HCl/AcOEt 溶液 (25mL), 立即有大量气体生成, 磁力搅拌 2 小时, 溶液中产生白色沉淀。减压旋蒸至干, 再加入 15mL 乙酸乙酯, 溶解旋蒸, 得到去保护间苯二胺双苯丙氨酸, 粗产品不必进一步纯化即可用于下一步合成。

#### 4.2.7 杯[4]芳烃二酰氯的制备

##### 1. 对叔丁基杯[4]芳烃的合成<sup>[5]</sup>

在 1000mL 的三颈瓶中加入 50g (0.332mol) 对叔丁基苯酚、32mL 37%的甲醛溶液 (0.42mol) 和 0.6g (0.015mol) 的氢氧化钠。在机械搅拌下用油浴加热, 逐渐升温, 在 60°C 时开始熔融, 沸腾, 澄清。80°C 有蒸气溢出。至 110~120°C, 开口加热 2

小时左右（100℃左右瓶内的固体开始熔融，液体颜色由无色逐渐加深），形成橙红色胶状物，冷却至室温。加入 400mL 二苯醚溶解瓶内固体，重新开启搅拌，通入氮气，换用电热套加热到 160~180℃，在此温度下高速搅拌并快速通入氮气以除去水蒸气，直至溶液呈棕色，装上空气冷凝管。然后升至 260℃停止搅拌，在氮气保护下使二苯醚回流 2 个小时（有暴沸现象），此时溶液澄清。冷却至室温，重新开启搅拌，缓慢加入 500mL 乙酸乙酯，搅拌 30min 以上，有沉淀生成，静止 30min，倾去上层清液，过滤，用 50mL 乙酸乙酯洗涤两次，100mL 的醋酸洗涤一次，50mL 的水洗涤两次，得到白色固体，甲苯重结晶得白色晶体 22g，Yield: 53%，mp: >250℃。

## 2. 杯[4]芳烃二乙酸乙酯的合成<sup>[6]</sup>

氮气保护下向装有 150mL 干燥丙酮的 250mL 的三口瓶中加入 3.71g (5mmol) 对叔丁基杯[4]芳烃、无水碳酸钾 0.76g (5.5mmol)、碘化钾 0.67g (4mmol) 和溴乙酸乙酯 1.25mL (11.25mmol)。电磁搅拌，回流 20 个小时，TLC 监测，冷却至室温，减压蒸去大部分丙酮，加入 35mL 10%的硫代硫酸钠溶液悬浮搅拌 1 小时后加入 25mL 二氯甲烷，10min 后溶液澄清。分液，水相用 15mL 二氯甲烷洗涤三次，合并有机相，分别用 10%硫代硫酸钠溶液、水、1N 盐酸和水各 50mL 洗涤一次，无水硫酸镁干燥，二氯甲烷-无水乙醇重结晶得白色晶体 3.34g，Yield: 73%，mp: 178~180℃。

## 3. 杯[4]芳烃二酸的合成<sup>[6]</sup>

将杯[4]芳烃二乙酸乙酯 2.46g (3mmol)、1.26g 氢氧化钠和 2.52mL 水加入 125mL 无水乙醇中，电磁搅拌，氮气保护下回流 12 小时，冷却，蒸去大部分乙醇，加入 100mL 水，用稀盐酸酸化到 PH=1，得到大量白色固体，抽滤，所得固体溶于 60mL 氯仿用稀盐酸、食盐水各 25mL 洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干得白色固体，Yield: 97%，mp: >220℃，产品纯度较高，通过 <sup>1</sup>H NMR 鉴定，不需要进一步纯化。

## 4. 杯[4]芳烃二酰氯 3 的合成<sup>[6]</sup>

仪器干燥，在 100mL 的二口瓶中加入 1.0g (1.3mmol) 杯[4]芳烃二酸、50mL 无水苯，在氮气保护下，加入二氯亚砷 1.3mL (过量)，回流 3.5~4 小时，撤去油浴，冷却至室温，用水泵旋去大部分溶剂和未反应的二氯亚砷，再用油泵旋干，得浅黄色固体，产率极高，所得产品通过 <sup>1</sup>H NMR 鉴定，不需进一步纯化。

## 4.2.8 杯[4]芳烃衍生物 1-6 的合成

### 1. 目标产物 4a,4b,4c,4f 的合成

在 250mL 三口瓶中加入溶有 $\alpha$ -氨基酰化聚乙二醇 (2mmol) 30mL 无水乙酸乙酯溶液, 三乙胺 (4mmol) 和 100mL 无水乙酸乙酯, 氮气保护, 冰浴, 待体系温度降到 0°C 时, 电磁搅拌下 1.6g (2mmol) 杯芳烃二酰氯溶于 20mL 的二氯甲烷溶液, 常温下于半小时内滴加入反应体系中, 氮气保护, 常温反应 24 小时, TLC 监测反应进程。溶液冷却至室温, 旋去溶剂, 溶于 50ml 三氯甲烷, 与 2g 硅胶混合, 旋干, 以二氯甲烷/乙酸乙酯/甲醇合适配比为洗脱剂进行柱层析分离, 得到白色固体。

### 2. 化合物 4d 的合成

在 250mL 的二口瓶中加入 100mL 二氯甲烷、经过研磨的 0.32g H-Phe-Cys-Phe-H $\cdot$ 2HCl (0.5mmol) 和 0.27mL (1mmol) 三乙胺, 电磁搅拌使之溶解, 通氮保护, 冰浴降温至 0°C, 将 0.4g (0.5mmol) 杯芳烃二酰氯溶于 30mL 的二氯甲烷溶液, 在 1 小时内加入反应液中, 溶液自然升至室温, TLC 监测, 24 小时左右反应完毕, 其间不见有沉淀。将反应液旋干, 残余物溶于 50mL 三氯甲烷, 混合 1g 硅胶, 旋干。柱层析分离纯化, 以乙酸乙酯/三氯甲烷 (1:2, v/v) 为淋洗液, 得到白色固体。

### 3. 化合物 4f 的合成

在 250mL 的二口瓶中加入 80ml 二氯甲烷、经过研磨的间苯二胺双苯丙氨酸盐酸盐 0.16g (0.31mmol) 和三乙胺 0.17ml (1.24mmol), 电磁搅拌溶解, 通氮保护, 冰浴降温至 0°C。将 0.80g (1mmol) 杯芳烃二酰氯溶于 20mL 的二氯甲烷溶液, 在 1 小时内加入反应液中, 氮气保护, 溶液升至室温, TLC 监测, 反应 48 小时。将反应液旋干, 溶于 100mL 三氯甲烷, 依次用 2N 冰冷的硫酸、10%氯化钠溶液、5%碳酸氢钠溶液、10%氯化钠溶液各 20mL 洗涤, 无水硫酸镁干燥, 旋干。柱层析分离纯化, 以二氯甲烷/甲醇/丙酮 (10:0.4:0.8,v/v/v) 为淋洗液, 得到白色固体 0.05g。

Compound **4a**: yield, 15%; m.p: 125-127°C;  $[\alpha]_{D20}^{20}=+21$  (c 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  9.62(d, J=8.4, 2H, NH), 8.14 (s, 2H, OH), 7.03(d, J=8.4, 4H, ArH), 6.96(d, J=9, 4H, ArH), 5.24(d, J=15, 2H, ArOCH<sub>2</sub>), 4.49(d, J=15, 2H, ArOCH<sub>2</sub>), 4.82(m, 2H, OCHN), 4.71, 4.12, 3.85, 3.73(m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.20(d, J=9, 8H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 4.11(d, J=9, 8H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.51(d, J=9, 8H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.33(d, J=9, 8H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 2.11(m, 2H, CHMe<sub>2</sub>), 1.25(s, 18H, But), 1.09(s, 18H, But), 0.92(d, J=6.9, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.82(d, J=6.9, 6H, CH<sub>3</sub>); FAB-MS: 1078(M+1)<sup>+</sup>; Anal. Calcd for: C<sub>64</sub>H<sub>88</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: C, 71.35; H, 8.23; N, 2.6; found: C, 71.37; H, 8.29; N, 2.56.

Compound **4e**: yield, 7%; m.p: 66-68°C;  $[\alpha]_{D20}^{20}=+14$  (c 0.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  9.44(d, J=8.4, 4H, NH), 7.92 (s, 4H, OH), 7.03(d, J=8.4, 8H, ArH), 6.91(d, J=9, 8H, ArH), 5.04(d, J=15, 4H, ArOCH<sub>2</sub>), 4.03-4.66(m, total 24H; 4H, ArOCH<sub>2</sub>; 4H, OCHN; 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O; 8H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.68(m, 16H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.44(d, J=9, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.24(d, J=9, 4H, ArCH<sub>2</sub>Ar); 2.10(m, 4H, CHMe<sub>2</sub>), 1.25(s, 36H, But), 1.05(s, 36H, But), 0.88(m, 24H, CH<sub>3</sub>);

Compound **4b**: yield, 12%; m.p: 115-117°C;  $[\alpha]_{D}^{20}=+25.0$  (c 0.3, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  9.64(d, J=9, 2H, NH), 7.89 (s, 2H, OH), 7.02(s, 14H, ArH), 6.88(d, J=3, 4H, ArH), 5.31(m, 2H, CH), 5.12(d, J=14, 2H, ArOCH<sub>2</sub>), 2.93-4.65(m, total 26H; 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O; 4H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2H, ArOCH<sub>2</sub>; 8H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.28(s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.04(s, 18H, Bu<sup>t</sup>); FAB-MS: 1173(M<sup>+</sup>); Anal. Calcd for: C<sub>72</sub>H<sub>88</sub>O<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: C, 73.69; H, 7.56; N, 2.39; found: C, 73.65; H, 7.54; N, 2.15.

Compound **4c**: yield, 17%; m.p: 110-112°C;  $[\alpha]_{D}^{17}=+17.6$  (c 0.34, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  9.59(d, J=8.1, 2H, NH), 7.84 (s, 2H, OH), 7.02(s, 14H, ArH), 6.86(d, J=9.3, 4H, ArH), 5.19(m, 2H, CH), 5.06(d, J=15, 2H, ArOCH<sub>2</sub>), 3.08-4.45(m, total 30H; 16H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O; 4H, ArCH<sub>2</sub>; 2H, ArOCH<sub>2</sub>; 8H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 8H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 1.28(s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.03(s, 18H, Bu<sup>t</sup>); FAB-MS: 1217(M<sup>+</sup>); Anal. Calcd for: C<sub>74</sub>H<sub>92</sub>O<sub>13</sub>N<sub>2</sub>: C, 73.00; H, 7.62; N 2.30; found: C, 72.95; H, 7.60; N, 2.30.

Compound **4d**: yield, 25%; m.p: 151-153°C;  $[\alpha]_D^{20} = -37.5$  (c 0.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  9.34(d, J=9, 2H, NH-Phe), 7.92 (s, 2H, OH), 7.17(m, 10H, ArH), 7.03(d, J=13.5, 4H, ArH), 6.85(s, 4H, ArH), 6.24(d, J=7.8, 2H, NH-Cys), 5.18(t, 2H, CH-Benzyl), 5.02(d, J=15, 2H, ArOCH<sub>2</sub>), 4.78(t, 2H, CHCO<sub>2</sub>Me), 4.10(d, J=13, 2H, ArOCH<sub>2</sub>), 4.15(d, J=12.4, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.96(d, J=12.9, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.44(d, J=13.5, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 2.95(d, J=13.2, 2H, ArCH<sub>2</sub>Ar), 3.71(s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.21(m, 4H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 2H, SCH<sub>2</sub>), 3.02(m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 1.28(s, 18H, Bu<sup>t</sup>), 1.02(s, 18H, Bu<sup>t</sup>); FAB-MS: 1292(M+1)<sup>+</sup>; Anal. Calcd for: C<sub>74</sub>H<sub>90</sub>O<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>: C, 68.81; H, 7.02; N, 4.34; found: C, 68.88; H, 7.05; N, 4.20.

Compound **4f**: yield, 4%; m.p. >250°C; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  9.85(s, 4H, ArNH), 8.32(s, 4H,  $\alpha$ -NH), 7.34(s, 2H, ArH), 7.18(s, 20H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.02(s, total 14H; 6H, ArH; 8H, Calix-ArH), 6.96(d, 8H, Calix-ArH), 5.25(d, J=15, 4H, O-CH<sub>2</sub>), 5.05(t, 4H,  $\alpha$ -CH), 4.10-4.29(m, total ; 8H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar; 4H, O-CH<sub>2</sub>), 3.48(d, J=14, 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar), 3.10(m, total 12H; 8H, Ar-CH<sub>2</sub>; 4H, Ar-CH<sub>2</sub>-Ar), 1.25(s, 36H, But), 1.08(s, 36H, But); FAB-MS: 2271(M+1)<sup>+</sup>

## 4.3 含吡啶苯环单元手性冠醚类化合物的合成

### 4.3.1 酰氯的制备

#### 1, 间苯二甲酰氯的制备<sup>[7]</sup>

在 250mL 的三口瓶中加入间苯二甲酸 4.15g (25mmol)，五氯化磷 10.4g (48mmol)，混合均匀，电磁搅拌，氮气气保护，油浴 90℃下回流 4 小时，冷却，减压蒸馏除去三氯氧磷，降至室温，瓶内物质成为固体，用适量无水乙醚溶解固体，有残留物则过滤掉，滤液旋干，得到白色固体，真空干燥 ( $P_2O_5$ )，Yield: 98.4%，m.p.43-44℃。

## 2, 2, 6-吡啶二甲酰氯的制备<sup>[8]</sup>

在 250mL 三口瓶中，油浴，通氮保护，继点温度计控温。加入 10g 2, 6 吡啶二甲酸，倾入 50mL 重蒸二氯亚砷。升温至 85℃左右，维持此温度 8 小时，白色固体渐渐溶解。溶液呈红色，旋干溶剂，残留物加入 30ml 无水苯溶解，抽滤除去不溶物，滤液加入 200ml 无水石油醚，即有白色固体析出，放入冰箱冷冻，过滤收集，得略显红白色固体 4.3g，干燥，m.p.57-59℃。（文献值 57-58℃）

### 4.3.2 含苯或吡啶手性冠醚类化合物的合成

#### 1. 合成 Boc-Xxx-Cys-Xxx-Boc (Xxx=Gly, Ala)

将溶有去保护 $\alpha$ -氨基酰化聚乙二醇 0.63g (0.88mmol) 加入放有 70mL 干燥乙酸乙酯溶液，三乙胺 0.24ml (1.76mmol) 的 250ml 三口瓶中，通氮保护，冰浴控制反应体系温度 0℃，电磁搅拌下，缓慢滴加溶有芳香二甲酰氯 (0.88mmol) 的二氯甲烷溶液 20mL，大约需要 1 小时，此过程中出现白色不溶物。是三乙胺盐酸盐。滴毕，保持 0℃继续反应 1 小时，然后自然升至室温，搅拌过夜。过滤除去不溶物，用少量二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤沉淀。洗涤液与滤液合并，转移至分液漏斗中，依次用 5%氯化钠、冰冻 2N 硫酸、5%氯化钠、5% 碳酸氢钠、5%氯化钠各 20mL 洗涤。用无水硫酸镁干燥后，过滤，滤液用 1g 硅胶附载，柱层析分离纯化。以乙酸乙酯/正己烷的混合液合适配比为淋洗剂，得到含芳香单元的手性冠醚类化合物 1-10。

Compound 1: yield, 12 %; m.p.:140-142℃; <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz)  $\delta$  8.51(s, 1H, ArH), 8.13(d, J=9.6, 2H, ArH), 7.60(m, total 3H; 2H, NH; 1H, ArH), 4.99(m, 2H, C<sup>o</sup>H), 4.67(m,

2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.18(m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.54-3.71(m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.37(m, 2H, C<sup>β</sup>H), 1.03(m, 12H, CH<sub>3</sub>); FAB-MS (m/z): 479(M<sup>+</sup>+1);

Compound 2: yield, 4 %; m.p.:171-173 °C, <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ8.17(s, 2H, ArH), 7.82(d, 4H, J=9.6, ArH), 7.39(t, 2H, ArH), 7.20(d, J=9, 4H, NH), 4.81(m, 4H, C<sup>α</sup>H), 4.32(m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.60-3.72(m, 16H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.30(m, 4H, C<sup>β</sup>H), 1.05(d, J=6, 24H, CH<sub>3</sub>); FAB-MS(m/z): 957(M<sup>+</sup>+1);

Compound 3: yield, 17%; syrup, <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ8.86(d, J=9.9, 2H, NH), 8.36(d, J=8.1, 2H, ArH), 8.06(t, 1H, ArH), 4.94(m, 2H, C<sup>α</sup>H), 4.42(m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.51-3.79(m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.42(m, 2H, C<sup>β</sup>H), 1.06(m, 12H, CH<sub>3</sub>); FAB-MS (m/z): 479(M<sup>+</sup>); Anal. Calcd for: C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub>: C, 57.61; H, 6.94; N8.76; O, 26.69; found C, 57.57; H, 7.22; N9.09;

Compound 4: yield, 8 %; syrup, <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ8.40(d, J=8.7, 4H, NH), 8.34(d, J=7.8, 4H, ArH), 8.06(t, 2H, ArH), 4.77(m, 4H, C<sup>α</sup>H), 4.50(m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.50(m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.63-3.74(m, 16H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 2.37(m, 4H, C<sup>β</sup>H), 1.05(d, J=9.9, 24H, CH<sub>3</sub>); FAB-MS (m/z): 956(M<sup>+</sup>+1);

Compound 5: yield, 13 %; m.p.:>210 °C; <sup>1</sup>HNMR(DMSO, 300MHz) δ9.07(d, J=7.8, 2H, NH), 8.29(s, 1H, ArH), 7.80(d, J=6.2, 2H, ArH), 7.32(t, 1H, ArH), 7.19-7.32(m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.66(m, 2H, C<sup>α</sup>H), 4.13(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.52(m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.12-3.23(m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); FAB-MS(m/z): 575(M<sup>+</sup>+1); Anal. Calcd for: C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>; C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88; found: C, 66.84; H, 6.10; N, 4.86;

Compound 6: yield, 7 %; m.p.: >220°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$   $\delta$ 7.95(s, 2H, ArH), 7.76(d, J=9, 4H, NH), 7.56(d, J=6.3, 4H, ArH), 7.14-7.30(m, 20H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.06(t, 2H, ArH), 5.21(m, 4H, C $^\alpha$ H), 4.87(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.02(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.17-3.70(m, 24H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); FAB-MS(m/z): 1148(M<sup>+</sup>);

Compound 7: yield, 0.4 %; m.p.: >210°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$   $\delta$ 7.97(s, 3H, ArH), 7.66(d, J=7.5, 6H, ArH), 7.31(d, J=8.1, 6H, NH), 7.18-7.26(m, total 33H; 30H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 3H, ArH), 5.05(m, 6H, C $^\alpha$ H), 4.34(m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.25(m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>) 3.58-3.66(m, 24H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.17-3.25(m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O);

Compound 8: yield, 16%; m.p.: 89-91°C;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}, 300\text{MHz})$   $\delta$ 9.61(d, J=8.4, 2H, NH), 8.14(s, 3H, ArH), 7.15-7.25(m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.74(m, 2H, C $^\alpha$ H), 4.18(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.11(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.08-3.47(m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); FAB-MS(m/z): 576 M<sup>+</sup>;

Compound 9: yield, 5 %; m.p.: 67-69°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$   $\delta$ 8.26(d, J=7.8, 4H, ArH), 8.14(d, J=9.2, 4H, NH), 7.98(t, 2H, ArH), 7.13-7.26(m, 20H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.60(m, 4H, C $^\alpha$ H), 4.40(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.22(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 3.69(m, 16H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.10-3.29(m, 8H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); FAB-MS(m/z): 1150(M<sup>+</sup>);

Compound 10: yield, 11 %; m.p.: 131-133°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$   $\delta$ 8.36(s, 1H, ArH), 8.03(d, J=7.5, 2H, ArH), 7.70(d, J=8.7, 2H, NH), 7.51(t, 1H, ArH), 7.25(m, 10H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.24(m, 2H, C $^\alpha$ H), 4.62(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.04(m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>) 3.50-3.74(m, 12H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.37(m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.15(m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); FAB-MS(m/z): 619(M<sup>+</sup>+1);

#### 4.4 其它原料的制备

## 1. N-甲基吗啡啉 (NMM)<sup>[9]</sup>

在 250mL 装有回流冷凝管和两个恒压滴液漏斗的三口瓶中, 加入 64mL (63.9g, 0.734mol) 吗啡啉 (化学纯), 由两个滴液漏斗分别滴加 36% 的甲醛水溶液 56.5mL (含甲醛 22.0g, 0.734mol) 和 88% 的甲酸溶液 65mL (含甲酸约 69g, 1.5mol), 控制甲醛的滴加速度稍大于甲酸的滴加速度。滴加过程中产生大量的 CO<sub>2</sub> 气体, 反应放出的大量热量使反应体系自动回流。滴加完毕后, 加热回流继续反应 5 小时, 反应溶液逐步变为橙红色。停止回流, 冷却后, 向反应液中分批加入固体 NaOH 至 pH~14, 反应液分层, 立即加热蒸馏, 收集 99℃ 以下的所有馏分。向馏出液中分批加入大量固体 NaOH 直至饱和, 溶液分层, 用分液漏斗分出油层, 加入足够固体 KOH 干燥过夜。将干燥的油层转入圆底烧瓶中, 在金属钠的存在下精馏, 收集 114~115℃ 的馏分, 得 N-甲基吗啡啉 59.2g, 产率 80%。制得的产品置于干燥器中密封保存, 若长时间存放, 可在产品中加入少量固体 KOH 作为干燥剂。

## 2. HCl/EtOAc 溶液的制备

将浓硫酸缓慢滴入放有氯化氢的三口瓶中, 产生的 HCl 气体经过盛有浓硫酸的洗气瓶、氯化钙干燥塔和安全瓶后导入冰盐浴冷却的无水乙酸乙酯直至基本饱和, 制得的 HCl 溶液浓度约为 4mol/L, 密封后置于冰箱中保存。

## 参考文献

- 1 Perrin, D. D.; Argmargo, W. L. F., "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, 1988.
- 2 黄惟德, 陈常庆, "多肽合成", 科学出版社, 1985.
- 3 Itoh, M., Hagiwara, T.; Kamiya, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1977, 50, 718
- 4 Itoh, M.; hagiwara, D.; Kamiya, T. *Tetrahedron Lett.* 1975, 4393.
- 5 Gutsche, C. D., Iqbal, M., Stewart, D. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 742-745.
- 6 Collins, E. M.; Mckerverey, A.; Madigan, E.; Moran, M. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* 1991, 3137.
- 7 Beil., 22, 155.
- 8 Beil., 9, 834.
- 9 章思归, "精细有机化学品技术手册 (下)", 科学出版社, 1992

## 致 谢

本论文是在程津培教授的悉心指导下完成的。导师渊博的知识、严谨的学风、认真的科研态度、高尚的人格和乐观的人生哲学都给我以深刻的教诲。在三年的硕士学习期间，程先生在论文的选题、课题的进展、实验结果的分析以及论文的写作等方面都付出了极大的心血。所有的这些不仅使我顺利完成学业，而且终身受益。在此，我谨向先生表示深深的谢意！

感谢本组的何家骢教授，在我几年组内生活和学习中给予了方方面面的关怀。感谢本组朱晓晴教授以及李祖成老师，两位老师无私的帮助、热情的鼓励和建设性的指点促使了本论文的顺利完成。

感谢现已在山西的郭炜师兄，是你的帮助使我的工作少走了许多弯路。

感谢王敏，房楠楠，刘艳飞三位师妹在实验以及论文写作上的鼎力支持。

感谢本组的彭久合、彭以元、于鼻、杨媛、郝卫芳、尹振明、卢金勇、米学玲、王琦、艾滕、李海蓉，孙浩，张艳华，李鑫，王剑双，初媛以及离开本组的吕健明，黄海、王璟、常宇、李倩、韩前伟、罗三中、张宝莲、曾青的关心和帮助，使我在这个团结友好的氛围中愉快地度过了三年。

感谢同窗耿佃亮在业余时间给予的对本论文有益辅助性支持。

最后，衷心地感谢我的父母一直以来给予我的鼓励和支持。

张 国 柱

2003 年 4 月

于南开园