

• 研究论文 •

三嗪基苯胺桥联双环糊精的合成及其对染料分子的选择键合

陈 韩 宁 杨 华 刘 育*

(南开大学化学系元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 通过 *N,N*-二乙基-4-(二氯代-1,3,5-三嗪-2-基)苯胺分别与单-[6-(乙二胺基)-6-脱氧]- β -环糊精和单-[6-(二乙烯三胺基)-6-脱氧]- β -环糊精反应合成了两种三嗪基苯胺桥联双环糊精, 采用荧光和紫外光谱滴定方法测定了它们在磷酸缓冲溶液中(25 °C, pH=7.2)与几种具有不同形状和电子密度的染料分子包结配位的稳定常数. 结果表明, 三嗪基苯胺桥联双环糊精不但对具有较大电子密度的三角形客体结晶紫给出了 6~26 倍于天然环糊精的配位稳定常数, 而且对结晶紫/中性红分子对给出了高的分子选择性($K_{CV}/K_{NR}=23\sim31$). 分子力学研究表明, 桥联双环糊精对客体分子的强键合能力主要源于两个环糊精空腔及桥链基团对客体分子的协同键合, 特别是桥链中三嗪基苯胺基团与客体之间的 π - π 相互作用.

关键词 桥联双环糊精; 染料; 光谱滴定; 协同键合; π - π 相互作用

Synthesis of Triazinylanilino-bridged Bis(β -cyclodextrin)s and Their Selective Binding Behaviors with Dyes

CHEN, Yong HAN, Ning YANG, Hua LIU, Yu*

(Department of Chemistry, State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Two triazinylanilino-bridged bis(β -cyclodextrin)s were synthesized by the reactions of *N,N*-diethyl-4-(4,6-dichloro-1,3,5-triazin-2-yl)aniline with 6-ethylenediamino-6-deoxy- β -cyclodextrin and 6-diethylenetriamino-6-deoxy- β -cyclodextrin. The complex stability constants for the inclusion complexation of these bis(β -cyclodextrin)s with several dyes possessing different shapes and electron intensities were determined by means of fluorescence and UV-Vis titrations at 25 °C in phosphate buffer solution (pH 7.2). The results show that the triazinylanilino-bridged bis(β -cyclodextrin)s exhibit not only the high complex stability constants, *i.e.* 6~26 times higher than that of native β -cyclodextrin, for triangular guest crystal violet that possesses a larger electron intensity, but also the high molecular selectivity for crystal violet/neutral red pair ($K_{CV}/K_{NR}=23\sim31$). Molecular dynamics studies show that the strong binding ability of triazinylanilino-bridged bis(β -cyclodextrin)s can be mainly attributed to the cooperative binding of two cyclodextrin cavities and the bridge chain, especially the π - π interactions between the triazinylaniline group in the bridge chain and the guest dye.

Keywords bridged bis(β -cyclodextrin); dye; spectral titration; cooperative binding; π - π interaction

环糊精是一类由淀粉经酶促降解得到的环状多糖, 其疏水空腔可以在溶液和固相中包结多种无机、有机和生物分子形成主-客体包合物或超分子配合物, 因此被广泛应用于分子识别、分子组装、药物载体和模拟酶等诸多领域^[1~5]. 然而, 天然环糊精与客体分子的结合能

力往往较弱. 因此, 大量化学修饰环糊精被合成出来以扩展母体环糊精对客体分子的键合能力和选择性^[6,7]. 其中, 利用带有特定功能基的桥链将两个环糊精单元连接而成的桥联双环糊精, 可以通过两个疏水的环糊精空腔协同键合客体分子, 从而显著提高母体环糊精对客体

* E-mail: yuliu@nankai.edu.cn; Tel.: 022-23503625; Fax: 022-23503625.

Received September 25, 2006; revised December 8, 2006; accepted February 8, 2007.

国家自然科学基金(Nos. 90306009, 20402008, 20421202, 20572052, 20673061)及天津市科技计划项目(No. 06YFJMJC04400)资助项目.

分子的键合能力和选择性. 另外, 桥链基团也可以作为新的识别位点与客体分子发生相互作用, 进而实现对客体分子的多重识别^[8,9]. 在众多关于桥联双环糊精分子识别的报道中, 对桥链基团与客体之间相互作用的研究大都集中在范德华力、疏水相互作用、氢键和静电相互作用等方面, 有关桥链和客体间 π - π 相互作用的研究较少^[2,10,11]. 本文合成了两种三嗪基苯胺桥联双环糊精, 并通过光谱滴定和分子力学方法研究了它们与几种具有不同形状和电子密度的染料分子的键合行为(图式 1). 选用三嗪基苯胺基团作为桥链的优势在于三嗪基苯胺不仅具有良好的平面性, 而且三嗪基较强的拉电子作用使得与之相连的苯环呈现一定的缺电子性. 因此, 三嗪基苯胺桥链就能够与富电子的客体分子发生 π - π 相互作用. 研究表明, 桥联双环糊精对客体分子的协同键合, 特别是桥链中三嗪基苯胺基团与客体之间的 π - π 相互作用, 可以显著地扩展母体环糊精原有的键合能力和分子选择性.

1 实验部分

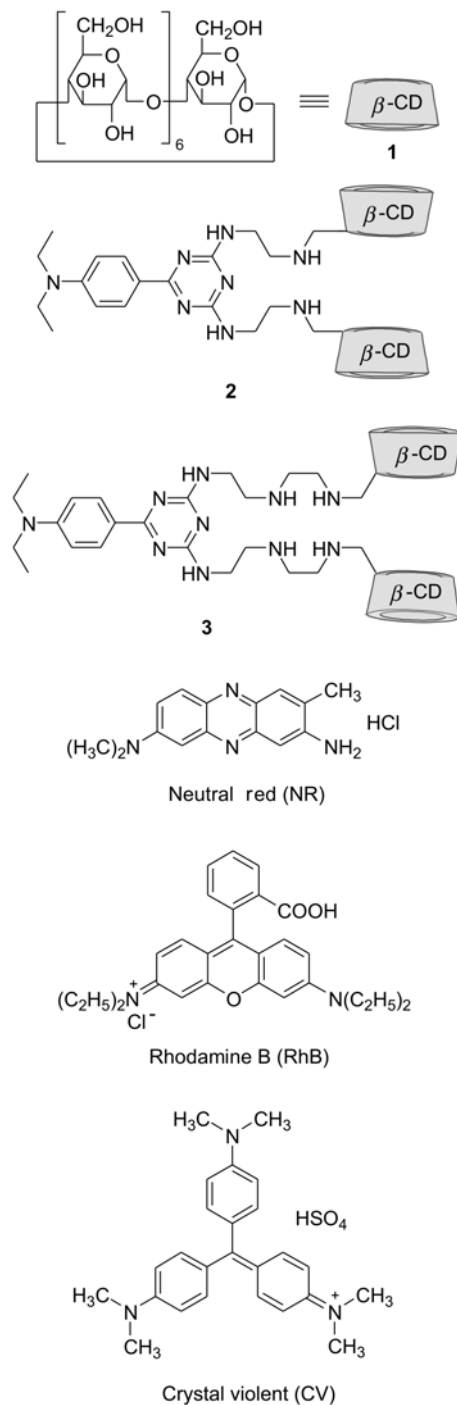
1.1 试剂及仪器

N,N-二乙基-4-(二氯代-1,3,5-三嗪基)苯胺根据文献[12]合成. 单-[6-(乙二胺基)-6-脱氧]- β -环糊精和单-[6-(二乙烯三胺基)-6-脱氧]- β -环糊精根据文献[13,14]合成. 分析纯染料分子中性红(NR), 罗丹明 B (RhB)和结晶紫(CV)为日本和光公司产品, 未经纯化直接使用. *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)用氢化钙干燥 2 d 后减压蒸出备用. 吡啶在氢化钙存在下回流 8 h 后蒸出备用. 将 4.37 g 二水合磷酸二氢钠和 25.79 g 十二水合磷酸氢二钠溶于 1000 mL 二次蒸馏水中配制成 pH 7.2 的缓冲溶液, 作为光谱滴定的溶剂.

荧光滴定实验在 JASCO FP-750 荧光光谱仪上测定, 所使用样品池为常规 10 mm×10 mm×40 mm 矩形石英池. 紫外光谱在 Shimadzu UV-2401PC 紫外-可见光谱仪上测定. 测定温度由循环冷凝水控制在(25.0±0.1) °C.

1.2 *N,N*-二乙基-4-(1,3,5-三嗪基)苯胺桥联双[6-(乙二胺基)-6-脱氧]- β -环糊精(2)的合成

0.1 g *N,N*-二乙基-4-(二氯代-1,3,5-三嗪基)苯胺溶于 20 mL 干燥的 DMF 中. 氮气保护下在冰浴中将溶有 2.4 g 单-[6-(乙二胺基)-6-脱氧]- β -环糊精的 20 mL 干燥吡啶加入到上述溶液中. 反应混合物在冰浴中搅拌 24 h, 然后在室温下反应 4 d 直到溶液变为血红色并且不再有沉淀生成. 减压蒸去溶剂, 残留物用少量热水溶解后滴入到快速搅拌的 200 mL 丙酮中. 过滤收集生成的棕红色



图式 1 主-客体的结构式

Scheme 1 Molecular structures of hosts and guests

沉淀, 先后用 Sephadex G-25 和 Sephadex C-25 凝胶色谱柱分离(二次蒸馏水为洗脱剂)得到 0.25 g 产品, 产率 25%. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ : 1.14 (t, $J=4.5$ Hz, 6H), 2.59~2.69 (m, 8H), 2.87~2.90 (m, 4H), 3.4~4.0 (m, 84H), 4.98~5.00 (m, 14H), 6.58 (s, 2H), 7.91 (s, 2H); ESI-MS m/z : 2579.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Anal. calcd for $\text{C}_{101}\text{H}_{164}\text{O}_{68}\text{N}_8\cdot 12\text{H}_2\text{O}$: C 43.41, H 6.78, N 4.01; found C 43.44, H 7.26, N 3.62.

1.3 *N,N*-二乙基-4-(1,3,5-三嗪基)苯胺桥联双[6-(二乙烯三胺基)-6-脱氧]- β -环糊精(3)的合成

桥联双环糊精 **3** 利用类似于桥联双环糊精 **2** 的合成方法以 *N,N*-二乙基-4-(二氯代-1,3,5-三嗪基)苯胺和单-[6-(二乙烯三胺基)-6-脱氧]- β -环糊精为原料制备. 产率 20%. $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ : 1.09 (t, $J=4.8$ Hz, 6H), 2.65~3.05 (m, 20H), 3.4~4.0 (m, 84H), 4.98~5.00 (m, 14H), 7.93 (s, 2H), 8.69 (s, 2H); ESI-MS m/z : 2665.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{105}\text{H}_{174}\text{O}_{68}\text{N}_{10}\cdot 12\text{H}_2\text{O}$: C 43.78, H 6.93, N 4.86; found C 43.87, H 7.19, N 4.51.

2 结果与讨论

2.1 主-客体包结配位的化学计量比

本文采用等摩尔连续变化法(Job's 方法)测定三嗪基苯胺桥联双环糊精与染料客体分子包结配位的化学计量比. 具体方法为固定主体 H 和客体 G 的总物质的量数不变, 连续改变两种组分的比例, 测量各组混合液的荧光发射(或紫外吸收)强度与相同条件下客体自身荧光发射(或紫外吸收)强度的差值 ΔI_f (或 ΔA), 以 ΔI_f (或 ΔA) 对任一组分的摩尔分数作图, 可以得到主-客体包结配位的化学计量比. 图 1 显示 **2**-RhB 体系的 Job's 曲线, 该曲线在摩尔分数 0.5 处出现最大值, 说明桥联双环糊精 **2** 与 RhB 形成了计量比为 1 : 1 的包结配合物. 此外, 其它的主-客体包结配位过程也都显示了 1 : 1 的化学计量比.

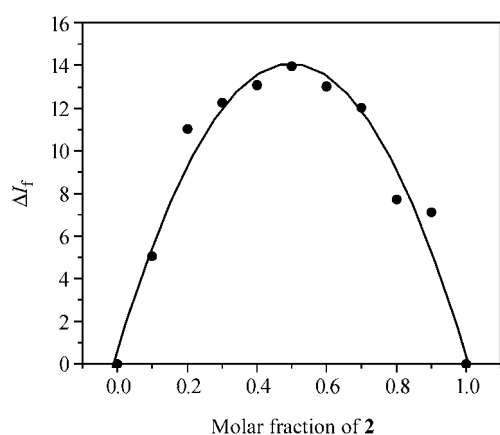


图 1 磷酸缓冲溶液(pH 7.2)中桥联双环糊精 **2** 与 RhB 包结配位的 Job's 曲线 ($[\text{2}]+[\text{RhB}]=5.0\times 10^{-6}$ mol $\cdot\text{L}^{-1}$)

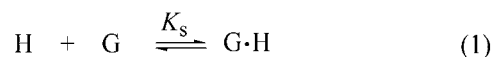
Figure 1 Job's plot for inclusion complexation of **2** with RhB ($[\text{2}]+[\text{RhB}]=5.0\times 10^{-6}$ mol $\cdot\text{L}^{-1}$) in phosphate buffer solution (pH 7.2)

2.2 光谱滴定

为定量研究主-客体间的键合行为, 本文采用荧光和紫外光谱滴定的方法测定了三嗪基苯胺桥联双环糊精与染料客体分子包结配位的稳定常数(K_s)和 Gibbs 自

由能变化值($-\Delta G^0$). 在荧光滴定实验中, 固定客体(NR 或 RhB)的浓度为 $5\sim 10$ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 在 $0\sim 500$ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的范围内连续改变桥联双环糊精的浓度. 同样, 在紫外光谱滴定中, 固定 CV 的浓度为 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 在 $0\sim 380$ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的范围内连续改变桥联双环糊精的浓度.

在确定了主-客体间包结配位的化学计量比为 1 : 1 的条件下, 主-客体间的包结配位作用如下式表示:



观测不同浓度的桥联双环糊精存在下客体分子荧光(或紫外)光谱的变化 ΔI_f (或 ΔA), 根据如下非线性最小二乘法拟合公式^[15]可以计算包结配位稳定常数.

$$\Delta I_f = \left\{ \alpha \left([\text{H}]_0 + [\text{G}]_0 + 1/K_s \right) \pm \sqrt{\alpha^2 \left([\text{H}]_0 + [\text{G}]_0 + 1/K_s \right)^2 - 4\alpha^2 [\text{H}]_0 [\text{G}]_0} \right\} / 2 \quad (2)$$

式中的 $[\text{H}]_0$ 和 $[\text{G}]_0$ 分别代表主、客体的初始浓度. 图 2 给出了 RhB 随桥联双环糊精 **2** 的不断加入呈现的荧光光谱变化. 由图 2 可以看出, 随着 **2** 的加入, RhB 的荧光强度不断下降, 并伴随着发射峰的微弱蓝移. 在以前的研究中我们发现, RhB 在水溶液中存在着酸式结构和内酯结构的平衡(图 3)^[16]. 其中, 酸式结构有荧光而内酯结构无荧光. 因此我们可以推断, 桥联双环糊精主要键合 RhB 的内酯结构, 使得平衡向右移动, 具有荧光的酸式结构不断减少从而造成 RhB 荧光的不断下降.

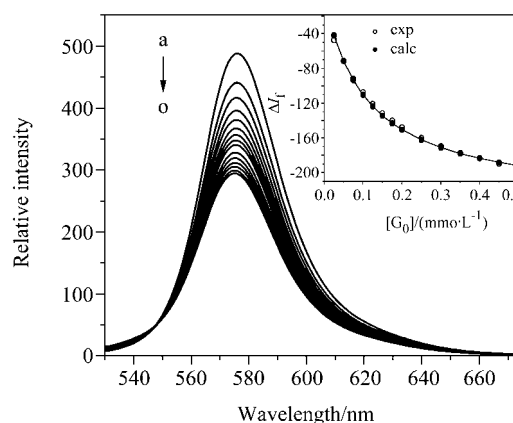


图 2 磷酸缓冲溶液(pH 7.2)中 RhB (10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)随主体 **2** ($0\sim 500$ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的不断加入其荧光光谱的变化(激发波长为 520 nm)和非线性最小二乘法拟合曲线

Figure 2 Fluorescence spectral changes of RhB (10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) upon addition of bis(β -cyclodextrin) **2** ($0\sim 500$ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) from a to o) in phosphate buffer solution (pH 7.2) and the non-linear least-squares fitting curve

另外, 图 2 还给出了 **2**-RhB 体系的非线性最小二乘法拟合曲线. 可以看出, 计算值与测量值之间没有明显的偏差, 这进一步验证了主-客体之间形成了化学计量

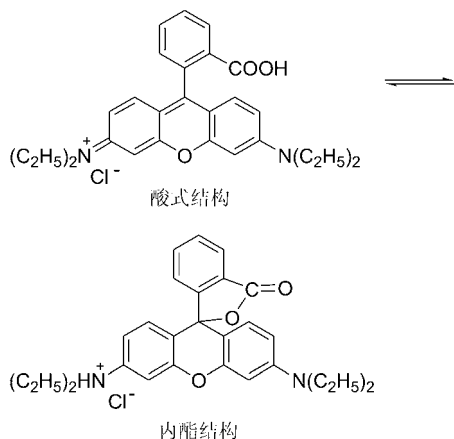


图3 RhB在溶液中酸式结构和内酯结构

Figure 3 Acidic and lactonic conformation of RhB in solution

为 1:1 的超分子配合物^[15]. 由曲线拟合所得到的主-客体包结配位的稳定常数 K_s 和 Gibbs 自由能变化值 ($-\Delta G^0$) 列于表 1 中, 为了进行比较, 已报道的天然环糊精与染料客体分子包结配位的稳定常数和自由能变化值也列于表 1 中.

表 1 环糊精 1~3 键合染料客体分子的配位稳定常数(K_s)和 Gibbs 自由能变化($-\Delta G^0$)

Table 1 Complex stability constants (K_s) and Gibbs free energy changes ($-\Delta G^0$) for the inclusion complexation of dye guest molecules with hosts 1~3

主体	客体	K_s	$\lg K_s$	$-\Delta G^0/(\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	方法
1	NR	480	2.68	15.3	荧光 ^[17]
	RhB	4240	3.63	20.7	荧光 ^[17]
	CV	1870	3.27	18.7	紫外 ^[18]
2	NR	1546	3.19	18.2	荧光
	RhB	9330	3.97	22.7	荧光
	CV	47820	4.68	26.7	紫外
3	NR	502	2.70	15.4	荧光
	RhB	12220	4.09	23.3	荧光
	CV	11390	4.06	23.2	紫外

2.3 键合模式

为确定三嗪基苯胺桥联双环糊精与染料客体分子之间的键合模式, 我们进行了分子力学(molecular dynamics, MD)的研究. 图 4 给出了桥联双环糊精 2 与客体分子 CV 的键合模式图. 从图 4 可以看出, CV 端基的两个二甲胺基苯基分别与桥联双环糊精 2 的两个环糊精空腔结合, 而作为支链的第三个二甲胺基苯基位于两个环糊精空腔之间, 并与桥联双环糊精 2 的三嗪基苯胺桥链上的苯基发生平行重叠. 这一键合模式使得客体 CV 与主体桥链之间具有 π - π 相互作用. 桥联双环糊精 3 在键合客体 CV 时也采取了这种键合模式. 进一步的分子力

学研究还表明, 在桥联双环糊精 2 和 3 键合客体 RhB 时, 除两个环糊精空腔分别包结客体分子的两个端基, 桥链基团与客体分子的支链发生 π - π 相互作用外, RhB 内酯结构中羰基氧原子也与桥链中寡聚聚乙烯二胺的 NH 基团产生氢键相互作用. 对于线形客体 NR, 桥联双环糊精的桥链基团无法与客体分子发生 π - π 或氢键相互作用, 而只是通过两个环糊精空腔协同包结一个客体分子.

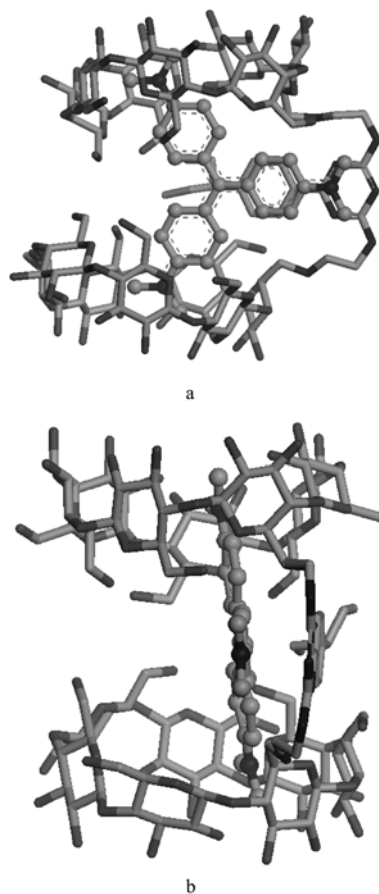


图 4 不同角度下桥联双环糊精 2 与客体分子 CV 键合模式的侧视图

图 a 为从垂直于桥链基团三嗪基苯胺的方向看上去的模式图, 图 b 为从平行于三嗪基苯胺基团的角度观察的视图

Figure 4 Binding mode of 2 with CV from different angles of view

2.4 键合能力和选择性

从表 1 可以看出, 桥联双环糊精 2 和 3 对客体分子均给出了高于天然环糊精的键合能力. 这主要应归因于两个环糊精空腔对客体分子的协同键合, 以及桥链与客体分子之间额外的键合作用. 在所考察的客体分子中, 桥联双环糊精 2 和 3 对非线形客体分子 CV 和 RhB 给出了明显高于线形客体分子 NR 的键合能力. 桥联双环糊精这种对客体分子形状的认识能力主要应归因于桥链与客体分子之间的 π - π 或氢键相互作用. 分子力学研究已经证明, 桥联双环糊精 2 和 3 在包结线形客体分子 NR

时只有两个环糊精空腔参与了协同键合, 因此只给出了相对较低的键合常数. 而在键合非线性客体分子 CV 和 RhB 时, 除两个环糊精空腔的协同键合外, 桥链基团也与客体分子的支链产生 π - π 或氢键相互作用, 从而导致主-客体间强的键合能力.

在比较桥联双环糊精和天然环糊精键合非线性客体分子 CV 和 RhB 的能力时, 我们可以发现, 桥联双环糊精 **2** 和 **3** 在键合客体分子 CV 时显著地扩展了天然环糊精原有的键合能力, 其键合常数分别达到了天然环糊精的 26 和 6 倍. 键合客体分子 RhB 的扩展效果较差, 键合常数仅为天然环糊精的 2.2 和 2.9 倍. 由于 CV 和 RhB 在与桥联双环糊精包结配位时采取了相同的键合模式, 我们推断桥联双环糊精扩展能力的差异主要是由于桥链和客体分子之间 π - π 相互作用强度的不同. 客体分子 CV 的支链基团为二甲氨基苯基, 由于二甲氨基是给电子基团, 它的存在会提高苯环上的电子密度, 从而增强主-客体间的 π - π 相互作用, 并因此导致对天然环糊精键合能力的显著扩展. 而客体分子 RhB 的支链为苯甲酸酯, 酯基为拉电子基团, 它的存在降低了苯环上的电子密度, 从而减弱了主-客体间的 π - π 相互作用, 不利于扩展天然环糊精原有的键合能力. 由以上结果可以看出, 桥链与客体间的 π - π 相互作用对于桥联双环糊精的协同键合具有重要的作用.

桥链与客体间的 π - π 相互作用的另一个作用是它导致了桥联双环糊精对客体分子的高选择性. 从表 1 可以看出, 桥联双环糊精 **2** 和 **3** 对 CV/NR 客体分子对给出了高达 31 和 23 的分子选择性(K_{CV}/K_{NR}), 分别为天然环糊精的 8 和 6 倍. 究其原因, 也是由于桥联双环糊精与客体分子 CV 之间具有强的 π - π 相互作用而与客体分子 NR 之间没有 π - π 相互作用.

在考察桥链长度对键合能力的影响时, 我们发现, 短桥链的桥联双环糊精 **2** 对客体分子 NR 和 CV 具有更强的键合能力. 这是由于短桥链的桥联双环糊精与客体分子之间具有更好的尺寸匹配关系, 从而导致了强的主-客体相互作用. 对于客体分子 RhB, 长桥链的桥联双环糊精 **3** 给出了更强的键合能力. 从主体分子的结构上看, 桥联双环糊精 **3** 的桥链上拥有更多的 NH 基团, 可以和客体分子 RhB 内酯结构中羰基氧原子产生更强的氢键相互作用, 从而导致更高的键合能力.

从以上结果可以看出, 在桥联双环糊精桥链上引入的芳香基团可以作为额外的键合位点与非线性芳香客体分子的支链发生 π - π 相互作用, 从而有效提高母体环糊精对非线性芳香客体的键合能力, 并导致桥联双环糊精对客体分子高的形状选择性. 这一研究有助于我们深入理解 π - π 相互作用在桥联双环糊精协同识别中的

作用, 这对于设计结构新颖、对客体分子具有高键合能力和分子选择性的桥联双环糊精主体具有实际的指导意义.

References

- 1 *Comprehensive Supramolecular Chemistry, Cyclodextrins*, Vol. 3, Eds: Szejtli, J.; Osa, T., Pergamon Press, Oxford, UK, **1996**.
- 2 *Supramolecular Chemistry-Molecular Recognition and Assembly of Synthetic Receptors*, Eds: Liu, Y.; You, C.-C.; Zhang, H.-Y., Nankai University Press, Tianjin, **2001** (in Chinese).
(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, 南开大学出版社, 天津, **2001**.)
- 3 Breslow, R.; Dong, S. D. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997.
- 4 Zhang, Y.-M.; Wei, T.-B. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2002**, *18*(9), 921 (in Chinese).
(张有明, 魏太保, 无机化学学报, **2002**, *18*(9), 921.)
- 5 Zhang, Y.-M.; Peng, X.-X.; Wei, T.-B.; Wang, H.-Q. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2002**, *18*(8), 773 (in Chinese).
(张有明, 彭晓霞, 魏太保, 汪汉卿, 无机化学学报, **2002**, *18*(8), 773.)
- 6 *Modified Cyclodextrins—Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry*, Eds: Easton, C. J.; Lincoln, S. F., Imperial College Press, London, **1999**.
- 7 Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977.
- 8 Breslow, R.; Halfon, S.; Zhang, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 377.
- 9 Liu, Y.; Chen, Y. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 681.
- 10 *Introduction of Supramolecular Chemistry*, Eds: Sun, X.-Q.; Meng, Q.; Yan, H.-B., Chinese Petrochemical Press, Beijing, **1997** (in Chinese).
(孙小强, 孟启, 阎海波, 超分子化学导论, 中国石化出版社, 北京, **1997**.)
- 11 Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875.
- 12 Cowley, D. J.; O'Kane, E.; Todd, R. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 1495.
- 13 Tabushi, I.; Shimizu, N.; Sugimoto, T.; Shiozuka, M.; Yamamura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7100.
- 14 May, B. L.; Kean, S. D.; Easton, C. J.; Lincoln, S. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3157.
- 15 Liu, Y.; Han, B.-H.; Zhang, H.-Y. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 35.
- 16 Song, Y.; Liu, Y. *Acta Chim. Sinica* **2005**, *63*(2), 103 (in Chinese).
(宋芸, 刘育, 化学学报, **2005**, *63*(2), 103.)
- 17 Liu, Y.; Li, L.; Zhang, H.-Y.; Song, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 527.
- 18 Liu, Y.; Li, B.; You, C.-C.; Wada, T.; Inoue, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 225.

(A0609253 ZHAO, C. H.; FAN, Y. Y.)